



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN KLİNİK SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. KENAN TURMUŞ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ RIZA ÇALIŞKAN

ADYAMAN-2025



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
KRONİK HEPATİT C TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARIN KLİNİK SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ
UZMANLIK TEZİ

DR. KENAN TURMUŞ

DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ ALİ RIZA ÇALIŞKAN

ADYAMAN-2025

ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Ali Rıza ÇALIŞKAN danışmanlığında Dr. Kenan TURMUŞ tarafından yapılan "Kronik hepatit C tanısı ile takip edilen hastaların klinik sonuçlarının değerlendirilmesi" adlı tez çalışması tarihinde gerçekleştirilen tez savunma sınavının ardından, jüri üyelerimizce yapılan değerlendirme sonucunda bu çalışma, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıda yer alan imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu beyan ederim.
.../.../...

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ

Adıyaman Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgisinden yararlandığım, tez konumu seçmemde, hazırlamamda her zaman desteğini esirgemeyen kıymetli hocam ve abim Dr. Ali Rıza ÇALIŞKAN'a,

Bana yol gösterici olan kıymetli abilerim Dr. Kenan KOŞAR'a ve Dr. Sedat ÇİÇEK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince yol gösterici olan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli hocalarıma,

Bugünlere gelmemde en çok emeği olan, sevgisini ve desteğini hep hissettiğim annem ve babama, hep yanımda olduklarını bildiğim çok sevdiğim kardeşlerime,

Bugünlere gelmemi sağlayan bu yolda hep yanımda olan beni hiç yalnız bırakmayan aileme, sevgili eşime Sümeyra TURMUŞ'a ve çocuklarım Asaf Eren TURMUŞ ile Enes Ali TURMUŞ'a

Sonsuz saygılarımı sunar, çok teşekkür ederim.

Dr. KENAN TURMUŞ

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER	viii
TABLolar.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
1.ÖZET.....	1
1.1.Summary	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1.Hepatit C Virüsü (HCV)	2
2.1.1.Giriş	2
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4 Hepatit C Prevalansı	4
2.1.5. Türkiye’de Hepatit C Prevalansı	5
2.1.6. Hepatit C Virüs Yapısı Ve Genomu	5
2.1.7. HCV Replikasyonu.....	8
2.1.8. HCV Genotipleri	10
2.1.9. HCV Bulaş Yolları	12
2.2. Akut ve Kronik Hepatit C Enfeksiyonu.....	13
2.2.1. Akut ve Kronik Hepatit.....	13
2.2.2. Kronik Hepatit C’ye Bağlı Görülen Ekstrahepatik Bulgular	15
2.2.3 Skoring	16
2.2.4. HCV Tanısı	17
2.2.5 HCV Tedavisi.....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Kriterleri	23

3.2. İstatistiksel Analiz.....	23
4.BULGULAR	24
4.3. Frekans Analizleri.....	24
4.3.1. Örneklemin Cinsiyete Göre Frekans Dağılımı	24
4.3.2. Örneklemin Yaşa Göre Frekans Dağılımı	24
4.3.3. Örneklemin Anti HCV Değerine Göre Frekans Dağılımı	24
4.3.4.Örneklemin Tedavi Alıp Almama Durumuna Göre Frekans Dağılımı	24
4.3.5 Örneklemin Copegus+Pegasys Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı.....	25
4.3.6 Örneklemin Rebetol+Pegasys Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı.....	25
4.3.7 Örneklemin Virion+Pegasus Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı.....	25
4.3.8 Örneklemin Viekirax+Exviera Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı.....	25
4.3.9 Örneklemin Harvoni Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı	26
4.3.10 Örneklemin Maviret Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı	26
4.3.11 Örneklemin Tedavi Rejimlerinin Başarı Durumuna Göre Frekans Dağılımı	26
4.3.12 Örneklemin HCV RNA Negatifleşme Süresine Göre Frekans Dağılımı	26
4.3.13 Örneklemin İlk Hemoglobin Değerine Göre Frekans Dağılımı	26
4.3.14 Örneklemin İlk Trombosit Değerine Göre Frekans Dağılımı	27
4.3.15 Örneklemin İlk Alfa Fetoprotein Değerine Göre Frekans Dağılımı	27
4.3.16 Örneklemin İlk Alanin Aminotransferaz Değerine Göre Frekans Dağılımı	27
4.3.17 Örneklemin İlk Albümin Değerine Göre Frekans Dağılımı	27

4.3.18	Örneklemin İlk İNR Değerine Göre Frekans Dağılımı	27
4.3.19	Örneklemin İlk USG KC Sonucuna Göre Frekans Dağılımı	28
4.3.20	Örneklemin İlk HCV RNA Değerine Göre Frekans Dağılımı	28
4.3.21	Örneklemin Son Hemoglobin Değerine Göre Frekans Dağılımı.....	28
4.3.22	Örneklemin Son PLT Değerine Göre Frekans Dağılımı	28
4.3.23	Örneklemin Son Alfa Fetoprotein Değerine Göre Frekans Dağılımı ..	29
4.3.24	Örneklemin Son Alanin Aminotransferaz Değerine Göre Frekans Dağılımı	29
4.3.25	Örneklemin Son Albümin Değerine Göre Frekans Dağılımı	29
4.3.26	Örneklemin Son İNR Değerine Göre Frekans Dağılımı	29
4.3.27	Örneklemin Son USG Karaciğer Sonucuna Göre Frekans Dağılımı ...	29
4.3.28	Örneklemin Son HCV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı	30
4.3.29	Örneklemin Mortalite Durumuna Göre Frekans Dağılımı	30
4.3.4.	Tedavi Rejimlerinin Başarı Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri	33
4.3.5.	Son HCV RNA Sonucuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri	34
4.3.6.	Mortalite Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri	36
4.4.	Lojistik Regresyon Analizleri.....	37
4.4.1.	Son HCV RNA Sonucuna Göre Lojistik Regresyon Analizleri	37
4.4.2.	Mortalite Durumuna Göre Lojistik Regresyon Analizleri	38
5.	TARTIŞMA.....	39
6.	SONUÇLAR.....	43
7.	KAYNAKÇA	44
8.	EKLER	60

ŞEKİLLER

Şekil 1 Dünya Hepatit C Prevalansı (131)	4
Şekil 2. HCV Genom Yapısı (Yapısal Ve Yapısal Olmayan Proteinler) (25)	5
Şekil 3. HCV Genom Replikasyonu (29).....	6
Şekil 4 HCV Replikasyonunda Proteinlerin Membrandaki Yerleri Ve İşlevleri (51) ..	9
Şekil 5 Viral Bağlanma, Klatrin Aracılı Endositoz, Poliprotein Translasyonu, İşleme, RNA Replikasyonu, İçeren HCV Yaşam Döngüsünün Şematik Gösterimi	10
Şekil 6 HCV Genom Dağılımı (63)	11
Şekil 7 Hepatit C Enfeksiyonu Seyri(84).....	15
Şekil 8. HCV'ye Ekstrahepatik Bulgular	16
Şekil 9. Hepatit C Virüsüyle Temas Sonrasında Temaslı Takibinde Yapılması Gerekenler	19
Şekil 10. Doğrudan Etkili Antivirallerin (DAA'lar) Genel Görünümü.	20

TABLOLAR

Tablo 1. Hepatit C Virüsü (HCV) Proteinlerinin Viral Replikasyondaki Rollerini	8
Tablo 2 HCV Virüsünün Gelişmiş Ülkelerdeki Genotip çeşitleri	12
Tablo 3 Child-Pugh Sınıflandırması	17
Tablo 4 HCV Tedavi Seçenekleri- Genotip, Siroz Durumu ve Tedavi Deneyimine Göre.....	21
Tablo 5 Genotipe Bakılarak Verilen Tedaviler	21
Tablo 6. Cinsiyete Göre Frekans Dağılımı Tablosu	24
Tablo 7. Yaşa Göre Frekans Dağılımı Tablosu	24
Tablo 8. Anti HCV Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	24
Tablo 9. Tedavi Alıp Almama Durumuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	24
Tablo 10. Copegus+Pegasys Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu	25
Tablo 11. Rebeto1+Pegasys Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu	25
Tablo 12. Virion+Pegasus Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu	25
Tablo 13. Viekirax+Exviera Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu	25
Tablo 14. Harvoni Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu ...	26
Tablo 15. Maviret Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu ...	26
Tablo 16. Tedavi Rejimlerinin Başarı Durumuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu...	26
Tablo 17. Örneklemin HCV RNA Negatifleşme Süresine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	26
Tablo 18. İlk Hemoglobin Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	27
Tablo 19. İlk PLT Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	27
Tablo 20. İlk AFP Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	27
Tablo 21. İlk Alanin Aminotransferaz Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	27
Tablo 22. İlk Albümin Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	27
Tablo 23. İlk İNR Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	28
Tablo 24. İlk USG KC Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	28
Tablo 25. İlk HCV RNA Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	28
Tablo 26. Son HGB Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	28

Tablo 27. Son PLT Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	28
Tablo 28. Son AFP Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	29
Tablo 29. Son ALT Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	29
Tablo 30. Son Albümin Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	29
Tablo 31. Son İNR Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu	29
Tablo 32. Son USG Karaciğer Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu	29
Tablo 33. Son HCV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu.....	30
Tablo 34. Mortalite Durumuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu	30
Tablo 35. Cinsiyete Hastaların Laboratuvar Parametreleri.....	30
Tablo 36. Yaş Grubuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri	32
Tablo 37. Tedavi Rejimlerinin Başarı Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri.....	33
Tablo 38. Son HCV RNA Sonucuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri	34
Tablo 39. Mortalite Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri	36
Tablo 40. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile Son HCV RNA Sonucunu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi	37
Tablo 41. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile Mortalite Durumunu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi	38

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
 AFP: Alfa fetö protein
 ALT: Alanin transferaz
 ARFP: Alternatif okuma çerçevesi proteini
 AST: Aspartat aminotransferaz
 BOC: Boceprevir
 CD: Cluster of Differentiation
 CDC: Centers for Disease Control and Prevention
 Cdna: Complementary DNA
 CLIA: Kemoluminesan immün assay
 CTP: Child Turcotte Pugh
 D: Domain
 DCV: Daklatasvir
 DEA: Direk etkili antiviral
 DM: Diyabetes mellitus
 DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
 DSV: Dasabuvir
 EASL: European Association for the Study of the Liver
 EBR: Elbasvir
 EIA: Enzim immün assay
 ER: Endoplazmik Retikulum
 F: Frameshift
 FDA: U.S. Food and Drug Administration
 GAG: Glikozaminoglikan
 GLE: Glekaprevir
 GP: Glikoprotein
 GT: Genotip
 GZR: Grazoprevir
 HAI: Histolojik Aktivite İndeksi
 HBV: Hepatit B virüsü
 HCV: Hepatit C Virüsü
 HCV Ag: HCV çekirdek antijeni
 HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
 HIV: Human İmmündeficiyans Virus
 HSK: Hepatosellüler karsinom
 HVR: Hiper variable region
 INF: İnterferon

INR: International Normalized Ratio
 IRES: İnternal ribosomal entry site
 KBY: Kronik böbrek yetmezliği
 KVV: Kalıcı virolojik yanıt
 LDL-R: Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü
 LDV: Ledipasvir
 LVP: Lipoviral parçacıklar
 MELD: Model for End-Stage Liver Disease
 MHC: Majör Histokompatibilite kompleksi
 miRNA: Mikro RNA
 NAT: Nükleik asit testi
 Nİ: Nükleozid inhibitörler
 NK: Natural Killer
 NNİ: Non nükleozid inhibitörler
 OMV: Ombitasvir
 ORF: Open reading frame
 PCR: Polimeraz chain reaction
 PegIFN: Peg'lenmiş interferon
 per: Percentil
 Pİ: Proteaz inhibitörleri
 PİB: Pibrentasvir
 PKR: Protein Kinaz R
 PTV: Paritaprevir
 r: Ritonavir
 RBV: Ribavirin
 RdRp: RNA dependent RNA polimeraz
 RNA: Ribonükleik asit
 SMV: Simeprevir
 SOF: Sofosbuvir
 SR-BI: Çöpçü reseptör sınıf B tip I
 SUT: Sağlık uygulama tebliği
 TEL: Telaprevir
 UTR: Untranslated region
 VEL: Velpatasvir
 VOX: Voxilaprevir
 WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.ÖZET

Giriş ve amaç: Hepatit C virüsü ülkemizde ve dünya genelinde çok yaygın bir hastalık olup hastalık seyrinde akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon, siroz, karaciğer fibrozisi, hepatoselüler karsinom gibi komplikasyonlarla ölüme neden olmaktadır. 1989 yılında keşfedilen tek sarmallı, zarflı, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Hepatotropik bir virüs olmasına rağmen ekstra hepatik tutulumları da görülebilmektedir. Hepatit C virüsü tedavisinde amaç vücutta kalıcı viral yanıt oluşturarak hastalığa bağlı hepatik, ekstra hepatik komplikasyonları ve ölümleri engellemektir. Doğrudan etkili antivirallerin (DEA) tedavi rejimlerinde kullanılmasıyla yüksek oranda kalıcı viral yanıt (KVY) sağlanmıştır.

Çalışmamızda hastaların aldıkları tedavi rejimlerinin, laboratuvar tetkiklerinin, radyolojik görüntülemelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma tek merkezli, retrospektif kohort çalışması olarak yapılmıştır. 01/01/2014-31/01/2024 tarihleri arasında Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve hepatit C tanısı alan hastalar incelendi. Hastalara ait veriler hastanemizin hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden tarandı. Hepatit C tanısı almış 244 hastanın radyoloji raporları ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 244 hastanın tümünün Anti HCV pozitif saptanmış olup Anti HCV değeri en düşük 0,1 en yüksek Anti HCV değeri 101,0'dır. Hastaların 86'sı (%35,25) kadın, 158'i (%64,75) erkekti. Hastaların 93'ünün (%38,11) tedavi rejimi aldığı bilinmekte, 151'inin (%61,89) tedavi rejimi aldığı bilinmemektedir. Hastaların 125'inin (%51,23) ilk USG sonucunu non-sirotik olduğu, 39'unun (%15,98) ilk USG sonucunun sirotik olduğu tespit edilmiştir. 80 hastanın (%32,79) ilk USG sonucu bilinmemektedir. Takiplerinde hastaların son USG sonucunun 88'inin(%36,07) non-sirotik, 37'sinin (%15,16) sirotik olduğu tespit edilmektedir. İncelenen hastaların ilk HCV RNA değeri en düşük 0,0 iken en yüksek ilk HCV RNA değeri 16.620.000,0'dır. Çalışmadaki hastaların 74'ü (%30,33) ölü, 170'i (%69,67) yaşamaktadır.

Sonuç: Çalışmamızda sonuç olarak anti-HCV pozitifliği saptanan hastaların tedavilerinde, takiplerinde ve alanında uzman ilgili branşlarca takip altında olmasında çok önemli eksikliklerin olduğu tespit edilmektedir. Son yıllarda uygulanan DEA tedavileri ile hastalığın ve hastalığa bağlı komplikasyonların önlenebileceği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüsü, siroz, DEA, HCV RNA

1.1.Summary

Introduction and Aim: Hepatitis C virus (HCV) infection is highly prevalent both in Turkey and globally. The disease may progress through stages of acute and chronic infection, potentially leading to cirrhosis, liver fibrosis, and hepatocellular carcinoma, and may ultimately result in death. It is a single-stranded, enveloped, positive-sense RNA virus that was discovered in 1989. Although it is a hepatotropic virus, extrahepatic manifestations may also occur. The primary objective of hepatitis C virus (HCV) treatment is to achieve a sustained virological response (SVR), thereby preventing hepatic and extrahepatic complications as well as disease-related mortality. With the introduction of direct-acting antivirals (DAAs) into treatment regimens, high rates of sustained virological response (SVR) have been achieved.

Materials and Methods: This study aimed to evaluate the treatment regimens, laboratory parameters, and radiological imaging findings of patients diagnosed with hepatitis C infection. This study was conducted as a single-center, retrospective cohort investigation. The study included patients diagnosed with hepatitis C who presented to Adıyaman Training and Research Hospital from January 1, 2014, to January 31, 2024. Data for the patients were extracted from the hospital information management system, and the radiological reports and laboratory results of 244 individuals diagnosed with hepatitis C were evaluated.

Results: Among the 244 patients included, all were Anti-HCV positive, with values ranging from 0.1 to 101.0. The cohort comprised 86 females (35.25%) and 158 males (64.75%). Information regarding the treatment regimen was available for 93 patients (38.11%), while it remained unknown for 151 patients (61.89%). Initial ultrasonography (USG) results showed that 125 patients (51.23%) were non-cirrhotic, while 39 patients (15.98%) exhibited cirrhosis. For 80 patients (32.79%), initial USG results were unavailable. During follow-up, USG findings indicated that 88 patients (36.07%) were non-cirrhotic and 37 patients (15.16%) were cirrhotic. Initial HCV RNA levels varied widely, ranging from 0.0 to 16,620,000.0 IU/mL. Of the study population, 74 patients (30.33%) were deceased, whereas 170 patients (69.67%) remained alive at the time of data collection.

Conclusion: The study identified significant deficiencies in the treatment and follow-up of Anti-HCV-positive patients, particularly due to insufficient engagement with specialists relevant to their condition. In recent years, the implementation of direct-acting antiviral (DAA) therapies has demonstrated significant effectiveness in preventing both the progression of hepatitis C and its associated complications.

Keywords:Hepatitis C virus, cirrhosis, direct-acting antivirals (DAA), HCV RNA

2. GENEL BİLGİLER

2. 1.Hepatit C Virüsü (HCV)

2.1.1.Giriş

Hepatit C virüsü (HCV), insanlarda akut ve kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kansere yol açabilen bir patojen olarak tanımlanmakta olup, 1975 yılından itibaren Hepatit A ve Hepatit B'den farklı bir transfüzyon kaynaklı viral hepatit olarak bilinen "A ve B dışı hepatitin yaklaşık %90'ının etkeni olarak belirlenmiştir (1).

Dünya genelinde, kronik hepatit C virüsü enfeksiyonuna sahip yaklaşık 50 milyon kişinin bulunduğu ve her yıl bu sayıya yaklaşık 1 milyon yeni enfeksiyonun saptanıp eklendiği öngörülmektedir. (2)

Hepatit c virüsü; damar içi ilaç kullanımı, dövme, uyuşturucu kullanımı ve HCV taraması başlanmadan önce yapılan kan transfüzyon yoluyla bulaştığı; virüsün dünya genelinde çok ciddi bir sağlık sorunu olmasına neden olmuştur. (3)

2011 yılında yüksek etkili doğrudan etkili antivirallerin (DAA'lar) tedavide etkili olduğu saptandıktan ve etkin bir tedavi rejimi olarak kullanılmaya başlandıktan sonra hastalığın seyri büyük bir değişim geçirdi. Bu tedavilerin asıl kullanılma amaçları; fibroze geçişi yavaşlatmasını, siroza ilerlemesini engellemeyi, hastalığın rahat geçirmesini sağlamayı, komplikasyonları engellemeyi ve bu hastalık kaynaklı ölüm oranını minimize etmeyi, yaşam kalitesini artırmayı amaçlamıştır. (4)

2.1.2. Etyoloji

HCV, Flaviviridae ailesinin Hepacivirüs cinsindendir ve pozitif polariteye sahip tek zincirli genoma sahip bir RNA virüsüdür. (5) Genomu, çekirdek proteini ile oluşturan ve iki viral glikoprotein (yani, E1 ve E2) kapsayan, bir lipid membran tarafından sarılmıştır. (6) Hepatit C'nin genotip (GT) olarak en az 6 alt tipi saptanmıştır. Ülkemizde en sık genotip 1, alt türü olarak da 1b görülmektedir.

2.1.3. Epidemiyoloji

HCV, perkütan yolla bulaşır: genellikle iğne batması, uyuşturucu kullanımı sterilitesi yetersiz sağlık hizmeti verilen alanlar; hastaneye kaynaklı enfeksiyonlar ile bulaş olabilmektedir. Diğer nedenlere kıyasla daha nadiren bulaş sebebi olarak HCV enfeksiyonlu annelerden doğan bebeklerin vertikal bulaş ile pozitif olması görülmektedir (7).

2015 yılında dünya çapında, kronik hepatit C virüsü enfeksiyonuna sahip yaklaşık 71 milyon kişinin bulunduğu ve her yıl yaklaşık 1 milyon yeni enfeksiyonun tespit edildiği öngörülmektedir; (8) Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2022 verilerine göre, hepatit C nedeniyle yaklaşık 402.000 kişinin hayatını kaybettiği ve bu ölümlerin büyük bir kısmının siroz ve hepatosellüler karsinom (primer karaciğer kanseri) gibi komplikasyonlardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir (8).

Risk Altındaki Gruplar (9)

- 1996'dan önce kan ve kan ürünü alanlar
- Sık kan ve kan ürünü transfüzyonu olanlar
- Damar içi madde kullananlar
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar (eşcinsel/biseksüel erkekler, çoklu cinsel partner, seks çalışanları)
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim geçirenler
- Hemodiyaliz hastaları
- Organ nakli olan hastalar
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (cezaevi, kreş, bakımevi, askeri koğuş)
- Aile içi temas riski olanlar
- Ortak kişisel hijyenik eşya kullanım öyküsü olanlar
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berber, kuaför vb.)
- Ko-enfeksiyon varlığı (HBV, HIV)
- Dövme, piercing, toplu sünnet öyküsü olanlar
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları
- İmmüsupresif hastalar

2.1.4 Hepatit C Prevalansı

Dünyada günümüzde yaklaşık olarak 300 milyon kişiyi etkileyen HCV enfeksiyonu hem kronik karaciğer hastalığının sık görülen nedenlerinden biri hem de karaciğer naklinin sık nedenlerindendir. Hindistan'da tespit edilen son genotip ile birlikte HCV'nin doğrulanmış sekiz genotipi ve 86 alt tipi mevcuttur (10). Dünya çapında HCV enfeksiyonlarının %44'üne, yüksek ve orta gelirli ülkelerdeki HCV enfeksiyonlarının ise %60'ına genotip 1 neden olmaktadır; genotip 1 enfeksiyonlarının yaklaşık üçte biri Doğu Asya'da görülmektedir ayrıca Türkiye'de en sık tip ve alt tip genotip 1b görülmektedir. (11). Genotip 3 enfeksiyonları düşük-orta gelirli ülkelere göre daha yaygındır ve tüm HCV enfeksiyonlarının %25'ini oluşturur; genotip 3 kaynaklı HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %75'i Güney Asya'da görülmektedir (12). Genotip 4 enfeksiyonları ise tüm HCV enfeksiyonlarının %15'ini oluşturur ve en yaygın olarak Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da görülür. Genotip 2 ve 6 enfeksiyonlarına yaygın olarak Doğu Asya'da rastlanır. Genotip 5, 7 ve 8 enfeksiyonları ise küresel HCV enfeksiyonlarının %1'inden azını oluşturur ve olguların çoğu Güney ve Orta Sahra Altı Afrika'da saptanır. Söz konusu tüm genotipler ve alt tipleri mevcut tedavilere farklı şekilde yanıt verir (13).

Kuzey Avrupa, HCV prevalansının en düşük seyrettiği bölge olarak tahmin edilmektedir ve bu oran %1'den düşüktür. HCV prevalansının en yüksek olduğu ülkeler ise Asya ve Afrika'da yer almaktadır (14).



Şekil 1 Dünya Hepatit C Prevalansı (131)

Şimdiye kadar ki en düşük HCV prevalansı %1'in altında olan İskandinav ülkelerinden ve İngiltere'den bildirilmiştir (15). En yüksek prevalans oranı ise %15-20 olarak Mısır'dan bildirilmiştir (16). HCV seroprevalansı, gelişmekte olan ülkelere önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. HCV enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelere bütün yaş gruplarında görülmekte olup halen enfekte olma riski devam etmektedir.

Son zamanlarda gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar HCV prevalansında azalma olduğunu göstermektedir. Birçok faktör bu azalmada rol oynar. Özellikle 1989 senesinden önce, HCV keşfedilmemişken donörlerden alınan kanların %2-10 kadarı HCV ile enfekteydi; bu durum HCV'nin bulaşma oranını arttırmaktaydı (17).

Düşük prevalansı olan ancak nüfusu büyük gelişmiş ülkelerde örneğin Almanya'da prevalans %0.6, Kanada'da %0.8, Fransa'da %1.1, Avustralya'da %1.1, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden (%1.8), Japonya'dan (%1.5-2.3) ve İtalya'dan (%2.2) bildirilmiştir (18).

Ülkemiz dünya haritasında prevalansı %1-1.9 arasında, kalabalık nüfuslu ülkelerden Çin'de prevalans %3.2, bir diğer kalabalık ülke olan Hindistan'da %0.9'dur. (19)

2.1.5. Türkiye'de Hepatit C Prevalansı

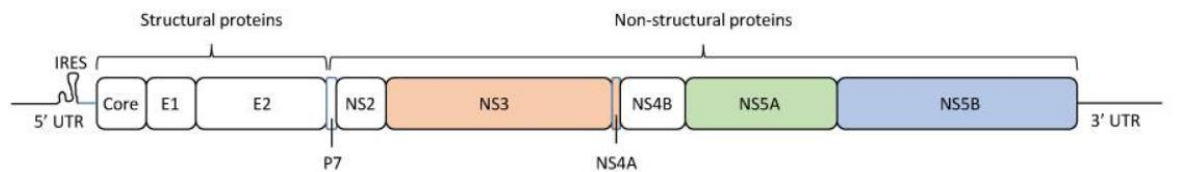
Ülkemizde 2000-2006 yılları arasında ülkedeki farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen anti-HCV pozitiflik oranı ortalama %0.54'tür; bu verilere bakıldığında donörlerde anti-HCV pozitiflik oranı %1'in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun'dur. (20) Ülkemizde genel olarak yapılan çalışmalarda ise anti-HCV pozitiflik oranı daha yüksek çıkmaktadır. Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1.15'tir; yetişkinlerdeki bu prevalans oranlarının yüksek olduğu iller ise Afyon'da %1.03-1.75 arasında, Erzurum'da %1.2, İzmir'de %1.3 ve Tokat'ta %2.1 olduğu görülmektedir (21).

2.1.6. Hepatit C Virüs Yapısı Ve Genomu

HCV, *Hepacivirüs* cinsinde sınıflanan, zarflı, yaklaşık 9600 nükleotid uzunluğunda olup tek bir açık okuma çerçevesi (ORF) kodlayan oluşturan pozitif polariteli tek sarmallı RNA virüsüdür ve bu ORF konak hücre ve viral proteaz tarafından işlenecek yaklaşık 3000 amino asitlik bir poliprotein kodlar (22).

HCV Genomu replikasyon ve viral transkripsiyon için önem arz eden çevrilmemiş bölge (UTR) ve büyük bir ORF içerir, Genomun her iki ucunda yer alan 5' ve 3' untranslated region (UTR) dizileri, viral RNA'nın kararlılığı, replikasyonu ve kapak-bağımsız çeviri için kritik ikincil yapılar içerir; bu UTR'ler toplamda 341 (5' UTR) ve 100–120 (3' UTR) nükleotit uzunluğundadır ayrıca 5' UTR ucundaki dizi ORF'nin başlama kodonunun hemen proksimalinde yer alıp yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir (23). Tüm HCV genotipleri arasında yüksek benzerlik göstermekte olup vücutta oluşturduğu vireminin saptanmasında önemlidir.

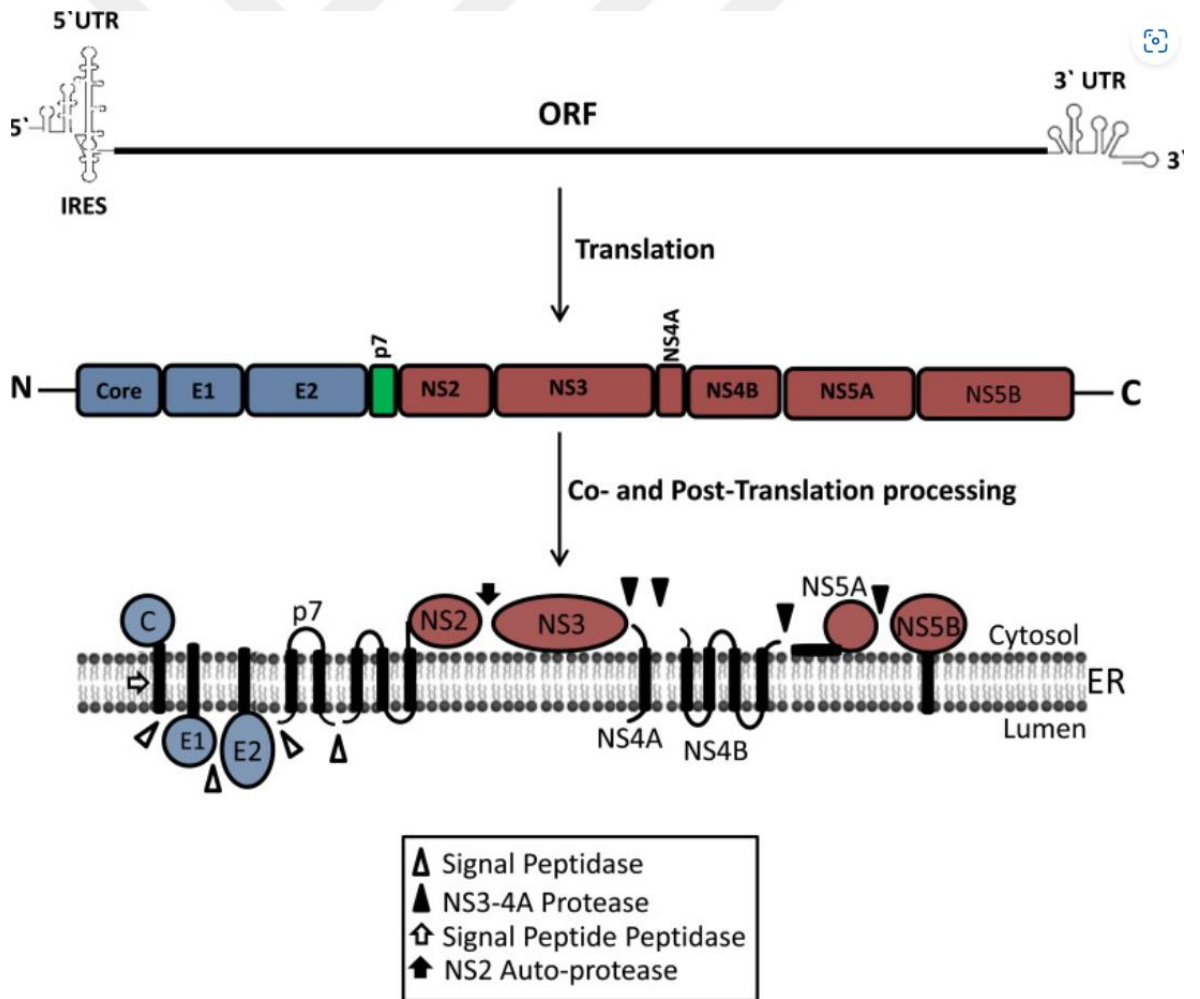
Hepatit C virüsü (HCV) RNA'sının transkripsiyonuna, ribozomların ve hücre proteinlerinin, 5'-çevrilmemiş bölge (5'-UTR) içinde bulunan bir internal ribozom giriş bölgesi (IRES) ile etkileşimi aracılık eder, IRES fonksiyonu ile ribozomun 40S alt birimini ve eIF3 kompleksini çekerek başlatılmasını sağlar, IRES'in baz eşleşme düzeni ve katlanma kinetiği, hem viral çeviri hızını hem de konak inisiyasyon faktörü kullanımını düzenler (24) (Şekil 2.).



Şekil 2. HCV Genom Yapısı (Yapısal Ve Yapısal Olmayan Proteinler) (25)

HCV virionları iki zarf glikoproteininin (E1 ve E2) sabitlendiği bir lipid çift tabakası içinde zarf şeklinde sarılmıştır. Bu zarf, küçük bazik HCV çekirdek proteininin çoklu kopyalarından oluşan ve yaklaşık 9,6kb'lık pozitif iplikli RNA genomunu içeren İkosahedral olmayan nükleokapsid çevreler; yapısal proteinler (core, E1 ve E2) açık okuma çerçevesinin amino-terminal kısmı tarafından kodlanırken, kalan kısım yapısal olmayan proteinleri (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) kodlar (26). HCV çekirdek proteinini sadece viral nükleokapsidin bir parçası değil aynı zamanda viral ve hücrel gen ekspresyonunu da düzenleyen çok işlevli bir proteindir (27).

HCV enfeksiyonu hepatositlerin, HCV ile CD-81, çöpçü reseptör-BI (SR-BI), klaudin-1 ve okludin'le beraber konakçı eş reseptörleri arasındaki etkileşimlerle başlatılır; bu etkileşimleri, HCV'nin endositoz yoluyla hepatositler tarafından içine alınması ve ardından HCV genomik RNA'sının sitozole salınması izler, salınan HCV genomik RNA, HCV proteinlerinin sentezi için mRNA görevine benzer çalışacaktır ayrıca HCV yapısal olmayan proteinleri NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B, zarlı yapılar ile gerçekleşen HCV RNA replikasyonunu aracılık etmek için bir replikasyon kompleksi oluşturacaktır (28). (Şekil 3.).



Şekil 3. HCV Genom Replikasyonu (29)

P7 polipeptiti 63 amino asit polipeptitten oluşur, NS2'nin bölünmesini sağlayan endoplazmik retikulumun lümenine translokasyonu için bir sinyal dizisi olarak görev alır NS2 bir transmembran

proteinidir ve viral replikasyon için önemli bir rol oynar (30). NS3 çok fonksiyonel bir proteindir. NS3 yapısal olmayan bölgede bulunan 631 amino asitten oluşmaktadır, 2 alandan meydana gelir serin proteaz ve helikaz alanı; poliproteinlerin işlenmesinde ve viral RNA replikasyonunda çok önemli rol oynamaktadır (31). NS3 NS4A'ın proteaz aktivitesi için kofaktör görevi görmektedir (32). NS4A 54 amino asitten oluşan hidrofobik bir peptittir, sadece NS3'ün aktivasyonu için değil aynı zamanda konak hücresine entegrasyonu için gereklidir (33). NS4B ekspresyonu, membranöz web oluşumu ve endoplazmik retikulum(ER) zarının değişmesine sebep olur; bu şekilde viral replikasyon için bir zemin sağlayabilir (34). NS4B ER fazla çalışmasına yol açmasını, hepatik hücrelerindeki protein yanıtını aktive ettiği gösterilmiştir (35). NS5A N-Terminal amfipatik α - heliks ve üç domainden oluşan yapısal olmayan prolinden zengin bir fosfoproteindir (36). Çeşitli birçok görevleri mevcuttur bunlardan bazıları şunlardır; interferon direncini ve apoptotik regülasyonu sağlamak, viral translasyon, replikasyon ve son olarak virüs partiküllerinin tutunması için gereklidir, (37). NS5A'nın domain I' deki S146'nın hem fosforilasyonundan hem de translasyon düzenlenmesinde çok önemli bir rolü mevcuttur; domain II ve domain III, HCV parçacıklarının birleştirilmesinde ve RNA replikasyonunda roller oynamaktadır. (38) Viral replikasyonlardaki önemli rolleri NS5A'yı inhibe etmek için önemli bir hedef haline getirmektedir (39). Yine de virüs yaşam döngüsündeki kritik rollerine rağmen kendisinin tam olarak hangi mekanizma ile etki gösterdiği açıklanamamıştır. (40) RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimine sahip olan NS5B HCV replikasyonunda hayati rol oynamaktadır. (41) NS5B RdRp'nin kolay hata yapmaya eğiliminin olması ve zarf proteinini kodlayan genin küçük hiper değişken bölgede mutasyonlarının birikmesi HCV'nin çok sayıda genetik çeşitliliğe sahip olmasına yol açmıştır ve dolayısıyla dünya genelinde en az altı ana HCV genotipi ve çoklu alt tipleri mevcuttur (42).

Lipoviropartiküller şeklindeki HCV virionları, İkosahedral yapıda değildir ve enfekte olduğu konakçıda düşük yoğunluklu (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ile olan ilişkileri nedeniyle, replikasyon şartlarına bağlı olarak değişen heterojen ve düşük yüzey yoğunluklu pleomorfik yapıdadırlar (43). **(Tablo 1)**

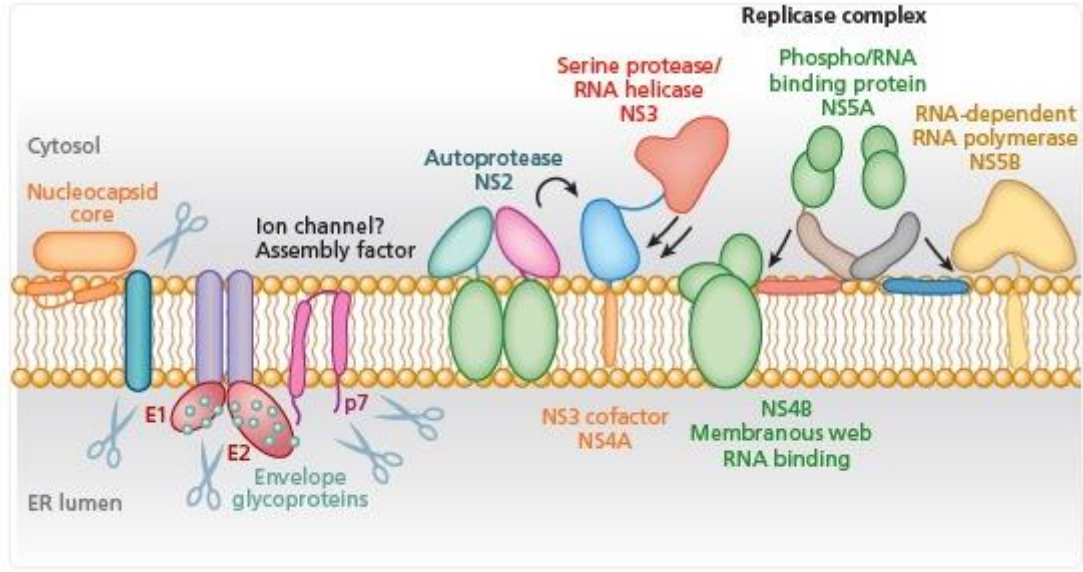
Hepatit C virüsü (HCV) proteinleri viral replikasyonda farklı roller oynar.

Viral Protein	HCV Replikasyonundaki Rolü
Göbek	Nükleokapsidler oluşturmak ve ayrıca lipid sentezinde yer almak için HCV genomik RNA'sını paketler.
E1, E2	Virionların hücrelere girmesinden sorumludur.
p7	İyon kanalı.
NS2 Serisi	NS2 ve NS3 arasındaki bağlantıyı parçalamak için otomatik proteaz.
NS3 Serisi	NS3, HCV poliproteininden sorumlu bir amino terminal proteaz alanı ve RNA ikincil yapılarının çözülmesi yoluyla HCV RNA replikasyonundan sorumlu bir karboksi terminal DExD kutusu sarmal alanı içerir.
NS4A Serisi	NS3 proteaz için kofaktör.
NS4B	Viral replikasyon kompleksi için bir iskele görevi görmek ve membran veziküllerinin yeniden düzenlenmesini indüklemek.
NS5A Serisi	Viral montaj ve replikasyon kompleksinin işlevi için önemli olan çok sayıda hücre protein ile etkileşime girmek.
NS5B	HCV RNA amplifikasyonundan sorumlu HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz.

Tablo 1. Hepatit C Virüsü (HCV) Proteinlerinin Viral Replikasyondaki Roller

2.1.7. HCV Replikasyonu

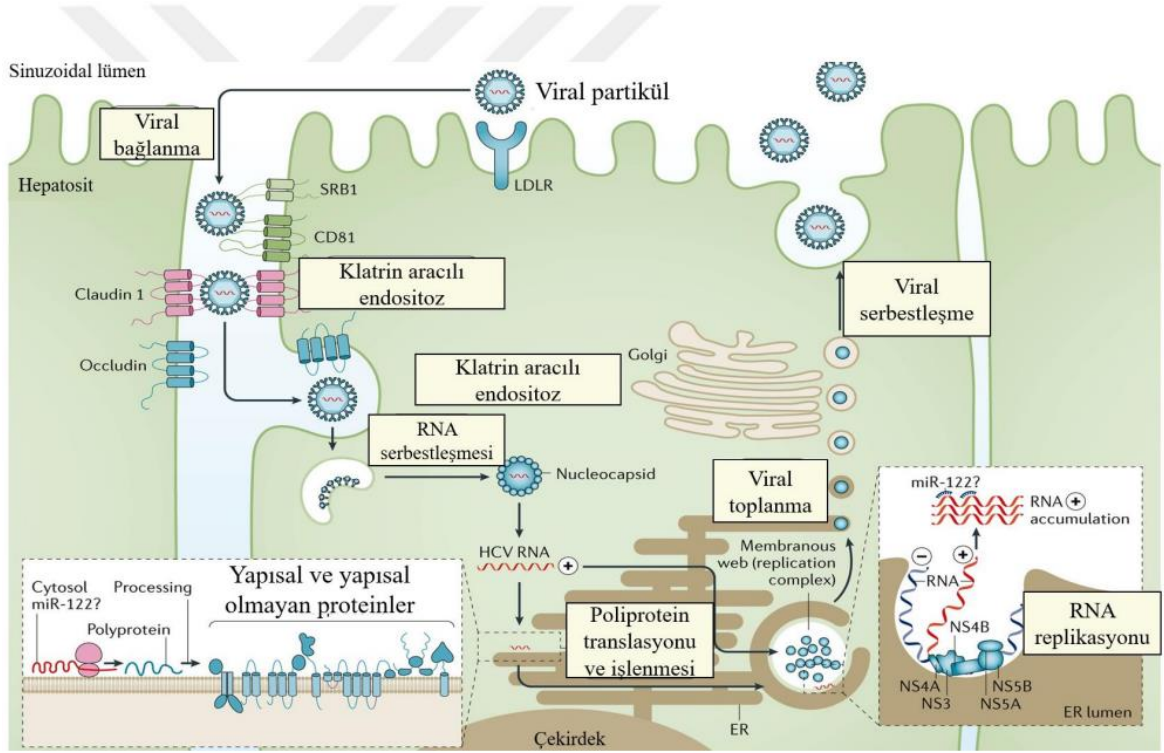
HCV'nin hücre içine girmesi klatrin ve pH'a bağlı gerçekleşir; HCV glikozaminoglikanlara (GAG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDL- R) 'ne bağlanır sonra da E2 zarf glikoproteininin Hiper variable bölgesi 1 (HVR1) bölgesi aracılığı ile CD81 ve çöpçü reseptör sınıf B tip I (SR-BI)'e bağlanır (44). SR-BI yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) reseptörüdür ve CD36 ailesine aittir; HCV, CD81 ve SR-BI ile etkileşime girdikten sonra sıkı kavşaklara (tight junction) yönelerek sıkı kavşak proteinleri olan kladin-1 ve okludine bağlanır (45). Hücre içine giriş için claudin 1, okludin ve claudin 6 (veya claudin 9), epidermal büyüme faktörü reseptörü (veya ephrin reseptörü tip A2) gibi moleküllere ihtiyaç vardır (46). Bu çoklu reseptör kompleksi, hücre içine girişte aracılık eder, HCV'nin hücre içine girişi klatrin bağımlı endositoz ile gerçekleşir. Endozomla hücre içine giren virüs, endozom içindeki pH'ın düşmesiyle zarf proteinlerinde gerçekleşen konformasyonel değişiklik ve füzyonla sitoplazmaya ulaşır; sitoplazmaya girmiş olan zarfsız kapsid açılır ve içerisindeki viral RNA sitoplazmaya salınmış olur (45). IRES tarafından düz ER de translasyon başlatılır ve HCV'nin NS2/3 ve NS3/4A proteazları ve konağın hücre proteinleri tarafından translasyonel ve post translasyonel olarak kesilir sonrasında pH değişiklikleri sonucunda zarf proteinlerini üç boyutlu haline çevirir (47). HCV replikasyonu, NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz ile katalizlenir; Viriyonun endosomal membranla füzyon hale gelmesi ile replikasyon sonlanmış olur (48). (Şekil 4) HCV replikasyonunda yer alan konağa ait kofaktörler siklofilin A ve karaciğere spesifik konak miR-122'dir; bu kofaktörlerden siklofilin A, NS5A'ya bağlanır ve viral replikasyon için lazım olan morfolojik değişiklikleri gerçekleştirir (49). Bu miR-122'nin HCV genomunun 5'-UTR'sindeki bağlanma bölgesine eşsiz bir etkileşimle bağlanarak viral RNA'nın stabilitesini artırıp HCV replikasyonunu uyardığı; ayrıca güçlü bir tümör inhibisyon etkisiyle hepatosit proliferasyonu ve malign hücreye dönüşümünü engellediği gösterilmiştir (50).



Şekil 4 HCV Replikasyonunda Proteinlerin Membrandaki Yerleri Ve İşlevleri (51)

RNA replikasyonundan sonra viral partiküller paketlenir, viriyon olgunlaşır sonra da konak hücreden serbest hale gelir (52). HCV karaciğer haricinde lenfoid foliküllerden periferik kan mononükleer hücrelerden ve kemik iliğinde de replike olur (53). HCV, serumda lipoproteinler ile aynı yollardan sekrete edilir ve bu yapılar Lipoviral parçacıklar (LVP) diye isimlendirilir (54). Bu şekilde konağa ait kazanılmış immün yanıt tarafından fark edilmesini, tanınmasını engelleyebilir ve konağın immün yanıtından fark edilmeden kaçmasını açıklayabilir (55). E2 zarf glikoproteini hiper değişken bölgelere sahiptir, hastaların serumlarında bu bölgelere karşı oluşan antikorlar koruyucu etki gösterir;

HCV-reseptör kompleksleri, direkt olarak hücre-hücre iletimini sağlayan sıkı bağlantılarla ilişki içerisinde (56) (Şekil 5). E1 zarf glikoproteininin hücre füzyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir.



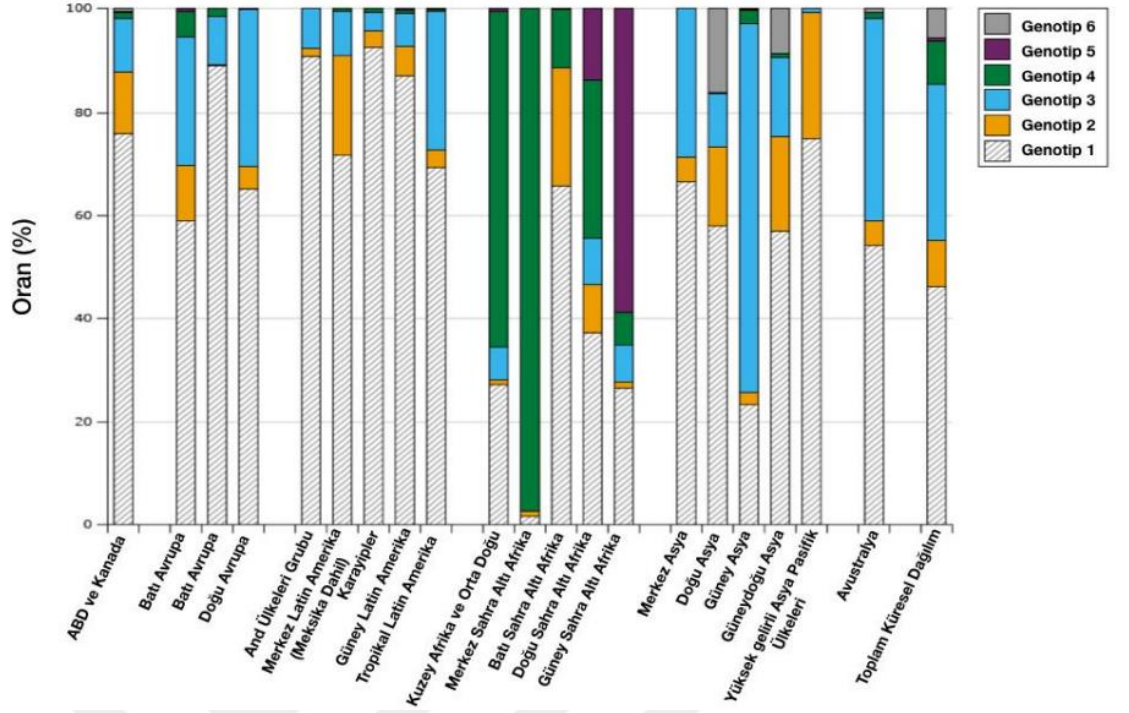
Şekil 5 Viral Bağlanma, Klatrin Aracılı Endositoz, Poliprotein Translasyonu, İşleme, RNA Replikasyonu, İçeren HCV Yaşam Döngüsünün Şematik Gösterimi

2.1.8. HCV Genotipleri

HCV genomunun dizi ve filogenetik analizi en az altı ana genotipi (sayılarla gösterilir; örn. 1, 2, vb.) ve birçok alt tipi (küçük harflerle temsil ettirilir; örn. 1'a, 1b, 2a, vb.) ortaya çıkarmıştır (57). Genotip tipleri prognozu, tedavi yanıtını ve süresini belirleme de çok önemli bir faktördür; HCV genotip 1'in genotip 2 ve 3'e göre çok daha önemli, seyri ciddi hastalığa neden olduğu ve tedaviye verilen kalıcı yanıtın daha az olacağı sonucunu çıkarmıştır (58). HCV izolatlarının gösterdiği değişkenlik kaynaklı, aynı konak içinde genotip veya subtipler de de farklılık oluşabilir kesin tek tip genotip olmayabilir; bu intragenomik farklılık quasispecies olarak tanımlanır (59). HCV'nin sahip olduğu yüksek mutasyon hızı sebebiyle ortaya çıkan genotipik ve quasispecies değişkenliği, etkin bir humoral immüniteye de izin vermemektedir.

HCV genotiplerinin dünyadaki dağılımı genel olarak coğrafi konumlarla ilgilidir; Genotip 1,2 ve 3 küresel olarak yayılmış görünse de genotip 1 ve 2'nin 'endemik' suşları yaygın olarak Batı Afrika'da saptanırken, genotip 3 Güney Asya'da ön plandadır (60). Diğer taraftan genotip 4, 5 ve 6 da sırasıyla Orta Doğu ve Orta Afrika, Güney Afrika ve Güneydoğu Asya'da baskın saptanmaktadır (61).

Ülkemizde genotip 1 %90 oranında rastlanmaktadır ve interferon tedavisine diğer genotiplere kıyasla kötü yanıt verir. Dünya genelinde en sık genotip 1 (%46) rastlanır, bunu sonrasında genotip 3 (%22) takip eder, en az olarak da genotip 5 görülmektedir (62)(Şekil 6).



Şekil 6 HCV Genom Dağılımı (63)

Genotip 1,2 ve 3 genel olarak Amerika, Avrupa, Avustralya ve Japonya'daki saptanan vakaların büyük çoğunluğundan sorumludur; genotip 3'ün küresel yayılımının, özellikle intravenöz uyuşturucu kullanımı sonrasında yaygınlaşan subtip 3a ile ve bu subtipin baskın olduğu Hindistan ve Pakistan gibi ülkelerden olan göçe bağlı kaynaklandığı tahmin edilmektedir (64). Genotip 4 ve 5 Orta Doğu'da saptanmıştır, genotip 4a Mısır'da, genotip 4c de Orta Afrika'da yaygın bulunmuştur (65). Mısır'da genotip 4a'nın yaygın olarak görülmesinin ana nedeni, daha önceki yıllarda şistozomiyazise karşı koruma amaçlı uygulanan sıkı aşılama programında kontamine kullanılan enjektörlerin olduğu belirtilmektedir (66). Genotip 6 yaygın olarak Güneydoğu Asya'da bulunur ve Tayland, Vietnam ve Myanmar'da yeni HCV vakalarının büyük bir kesiminden sorumludur. Genotip 7 hakkında çok fazla bilgi bulunmamakta olup eldeki verilere göre genellikle Kanada ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde görülmüştür (67)(**Tablo 2**).

Ülke / Bölge	Genotip
Kuzey Amerika	
ABD	1a, 3a
Kanada	1, 3, 2, 4, 6, 5, 7
Asya ve Pasifik	
Japonya	1b, 2
Avustralya	3a, 1a, 1b, 2, 4, 6
Yeni Zelanda	1a, 3, 1b, 2, 6
Avrupa	
Belçika	1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6
Hollanda	1a, 1b, 2a/b, 3a, 4a/d
Macaristan	1b, 1a, 3, 4, 2
Portekiz	4a, 4d, 4b, 4f
Fransa	4a, 4d, 4f, 4k, 4h, 4i, 4o, 4p, 4r, 4t, 4u
Estonya	1, 3, 2
İzlanda	3, 1, 4, 2
Romanya	1b
İtalya	1a, 1b, 3a, 2, 4
Birleşik Krallık	1a, 1b, 2, 3, 4
İskoçya	1a, 3a
Kıbrıs	1b, 3a, 1a; 2k/1b

Tablo 2 HCV Virüsünün Gelişmiş Ülkelerdeki Genotip çeşitleri

2.1.9. HCV Bulaş Yolları

HCV genellikle parenteral, cinsel ilişki ve perinatal yollarla bulaşır.

HCV hastalarının %30-60'ından bulaş yolu sebep olarak parenteral bulaş sorumludur (68). HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların %90'ından fazlasında HCV enfeksiyon gelişmektedir. Bu sebeple çoklu transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı artmıştır; ülkemizde 1996 yılından beri daha duyarlı tarama testlerinin kullanılmaya başlanması ile buna engel olunmaya çalışılmıştır, günümüzde yapılan taramalarla kan transfüzyonu ile bulaş riski 1/100.000 dir (69).

HCV bulaşma riski cinsel ilişkinin türüne göre değişmektedir. Uzun süreli, tek eşli ilişkiler sürdüren bireylerin hepatit C virüsü (HCV) edinme riski, birden fazla cinsel partneri olan veya cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara maruz kalma riski taşıyan bireylere kıyasla daha düşüktür (70).

İntravenöz ilaç kullanımı, hemodiyaliz, dövme yapma, nazokomiyal bulaş ve HCV pozitif donörlerden organ nakli ve kokain çekmek için kanla kirlenmiş pipetlerin kullanılması, HCV enfeksiyonu

risk faktörleri arasındadır (71). Diyaliz hastalarında bulaş riskini daha da artıran durumlar; son dönem böbrek hastalığı süresi, diyaliz şekli, uygulanan kan transfüzyonu sayısı ve diyaliz ünitesindeki HCV enfeksiyonuna ait prevalanslardır; enfeksiyonun bulaşması, alınan hemodiyaliz süresi ve sıklığı ile yüksek oranda ilişkisi vardır (72).

HCV'nin perinatal geçiş oranı %4-7 civarındadır ve bulaş sadece doğum sırasında anne kanında HCV RNA pozitifse bebeğe bulaş olur (9). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve HCV koenfeksiyonu olan annelerin çocuklarına HCV bulaşması daha sık olmaktadır; bunun nedeni ise annenin kanında HCV RNA düzeyinin yüksek olmasının perinatal geçişi artırabileceği şeklinde düşünülmektedir (73).

2.2. Akut ve Kronik Hepatit C Enfeksiyonu

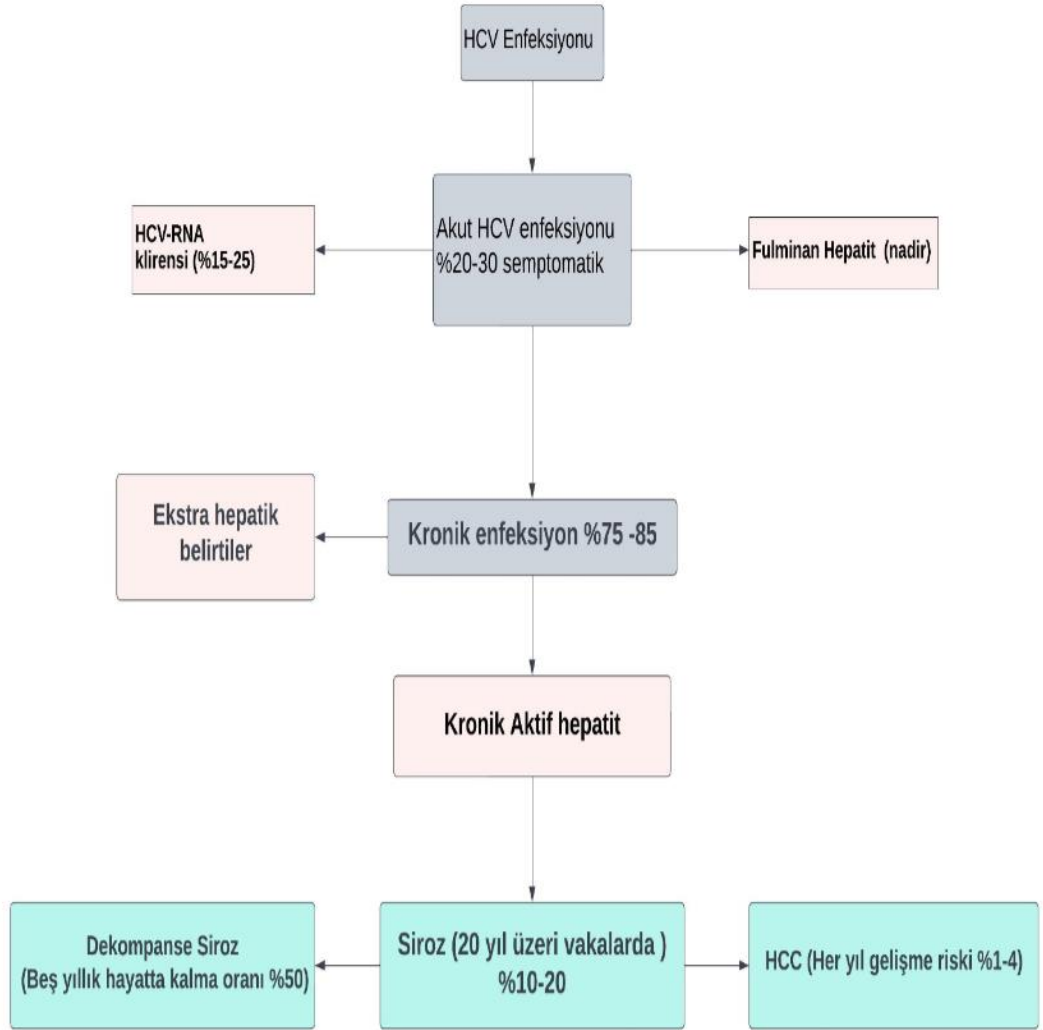
2.2.1. Akut ve Kronik Hepatit

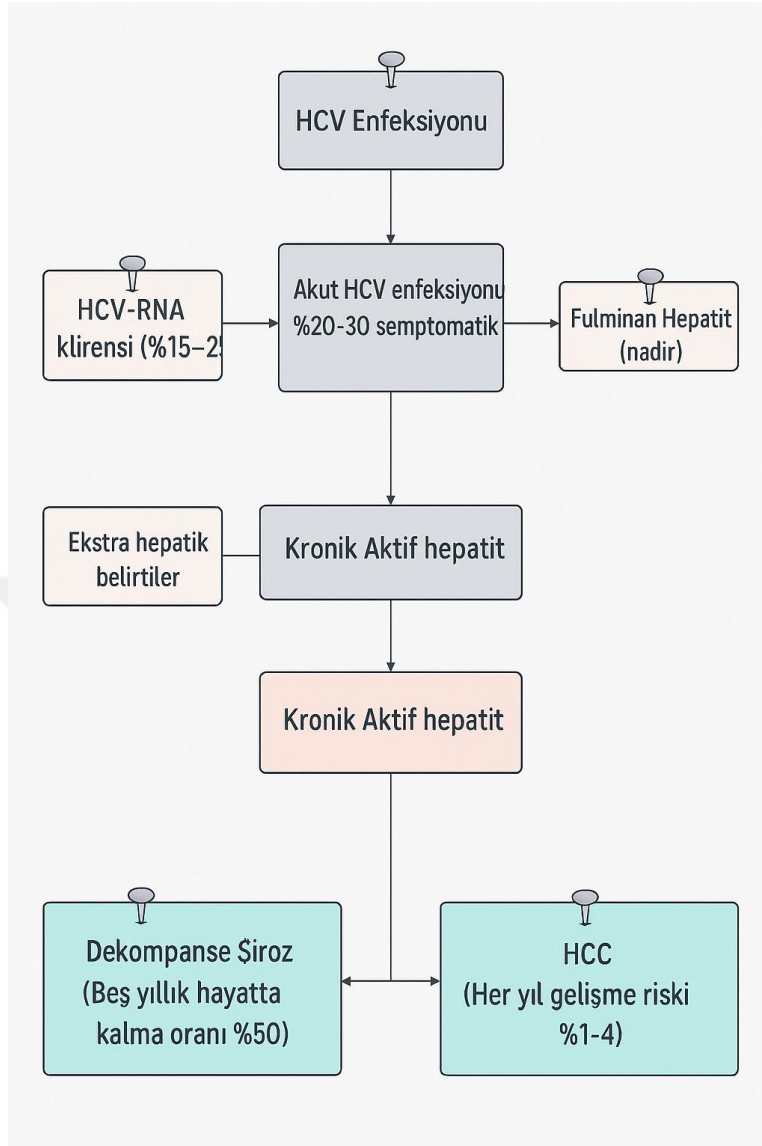
Akut hepatit C, hastaların genellikle patojene maruziyet sonrası ilk 6 ayında görülür, ancak akut HCV enfeksiyon tanısının konulması zordur; çoğu zaman hastalarda klinik olarak asemptomatik seyretmektedir bundan dolayı tespiti ve tanısı zordur (74). HCV yedi haftalık kuluçka süresinden sonra hastalarda sadece %10-15 semptomatik olur, akut hepatit C geçiren insanların %15-25'i virüsü vücudundan temizleyip hastalığı yenebilir (75).

HCV enfekte olan hastaların yaklaşık %75'i 6 ay içerisinde kronik hepatite geçiş olur (76). İmmünitesi normal olan insanlarla karşılaştırıldığında, HIV ile enfekte veya CD4+ hücre sayısı <200 olan kişilerde çok yüksek hızda kronikleşme gözlenmektedir (77)(**Tablo 3**).

HCV enfeksiyonunda kronik hepatit gelişme riski yaş ilerledikçe artar (78). Hepatit C, kronik hepatit, fibrozis ve bunların sonucunda siroz ve hepatosellüler karsinomaya (HSK) neden olan karaciğere bağlı hastalıkların önde gelen sebeplerindendir (79). Hastalık daha da progrese olursa son dönem karaciğer hastalığına doğru ilerler (80).

Enfekte vakalarda siroz geliştikten sonra hastaların %3'ünde assit, sarılık, hepatik ensefalopati, özofagus varis kanaması görülür; sirozun bu komplikasyonlarının gelişmesi hastaların yaşam beklentisini kısıltmaktadır (81). HCV ile ilişkili gelişen sirozu olan hastalarda, diğer etyolojilerle ilişkili gelişen sirozla karşılaştırıldığında HCC görülme sıklığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (82). Dünya çapında en yaygın görülen altıncı kanser, maligniteler içerisinde ölüme yol açan en sık dördüncü kanser Hepatosellüler karsinomdur (HCC) (83).





Şekil 7 Hepatit C Enfeksiyonu Seyri(84)

2.2.2. Kronik Hepatit C'ye Bağlı Görülen Ekstrahepatik Bulgular

Kronik HCV enfeksiyonun birçok ekstrahepatik bulgularla bağlantısı gösterilmiştir.

Kriyoglobulinemi, lenfoma, insülin direnci, tip 2 diyabet bazı glomerülonefrit ve vaskülit olguları HCV'nin kesin bağlantılı olduğu ekstrahepatik bulgulardır (85)(Şekil 7).

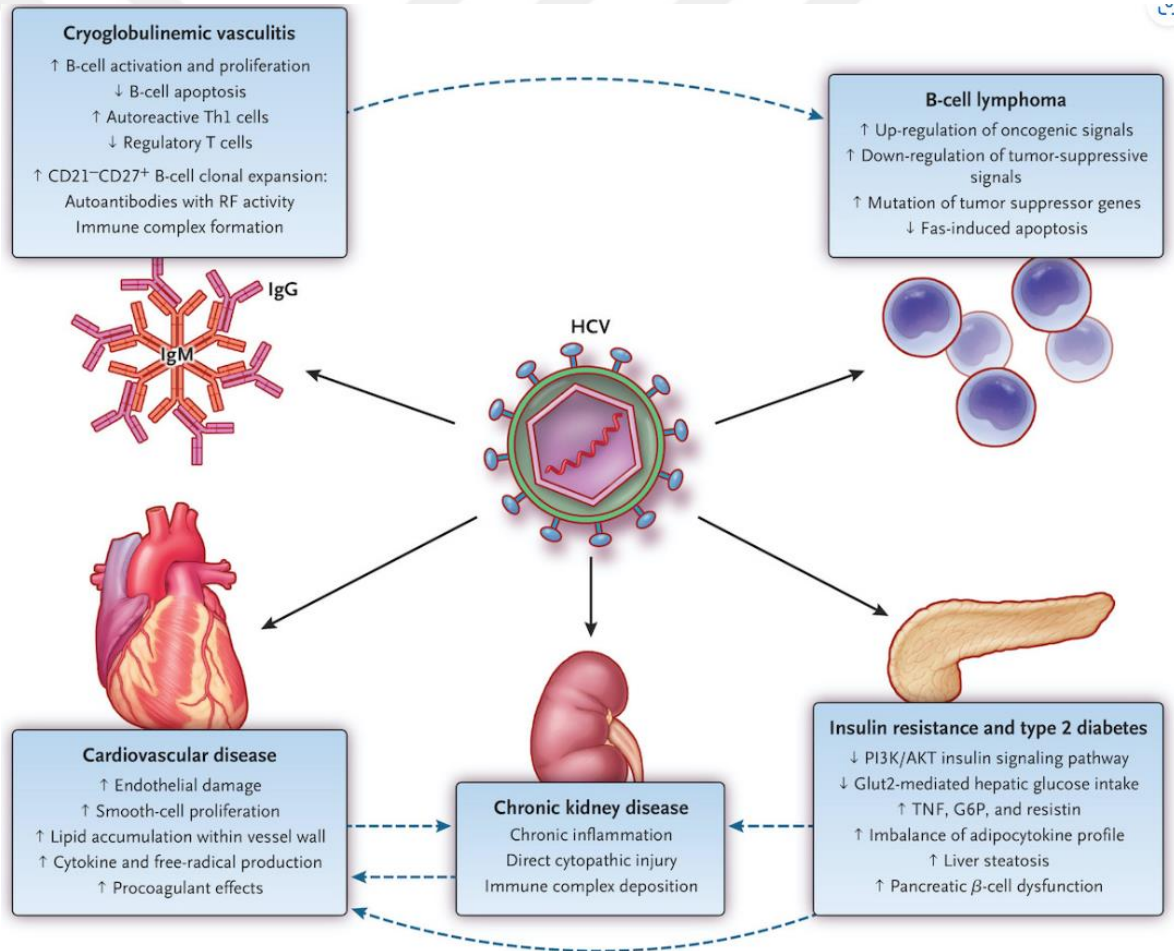
Mikst kriyoglobulinemi (MC) en sık görülen semptomları zayıflık, artralji ve purpuradır; bunlara ek olarak Raynaud fenomeni, periferik nöropati, Sicca sendromu, renal tutulumu, akciğer bozuklukları, ateş ve hematositopeni de görülebilmektedir (86). HCV ile enfekte olan vakaların %40 ile %60'ında mikst kriyoglobulinemi görülmektedir (87). Mikst kriyoglobulinemi klinik seyir olarak hafif semptomlarla (purpura, artralji) veya yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla (glomerülonefrit, yaygın vaskülit) seyredebilir (88). Deri en sık tutulan hedef organdır, en yaygın semptomu ele gelen purpuradır (89).

Diffüz büyük B hücreli NHL ve marjinal zon lenfoma sıklığının hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda arttığı görülmüştür (90). "Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda Non-Hodgkin lenfomanın nedeni B lenfositlerin sürekli aktivasyonu, B lenfosit apoptozunun inhibisyonu, genetik ve çevresel faktörlerdir (91).

Liken Planus, HCV pozitif hastalarda ağız mukozası ve deri lezyonlarıyla karakterize olup, prevalansı genel popülasyona kıyasla yaklaşık 2–3 kat yüksektir (92).

HCV, insülin sinyal yollarını bozarak tip 2 diyabet gelişimini hızlandırır; kronik enfeksiyonda diyabet riski %15'e kadar çıkabilir (93).

HCV enfeksiyonu, HCV enfeksiyonu olmayan vakalarda %38,4'e kıyasla tahmini 5 yıllık insidans oranı %52,6 ile son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişme riskini artırır (94). Diyabet, hiperlipidemi, siroz, erkek cinsiyet, gibi diğer komorbiditeleri olan HCV vakalarında ve HCV için 6 yıldan fazla takip edilenlerde KBH gelişme riski daha yüksektir (95). HCV ile ilişkili böbrek hastalıkları klinik olarak renal fonksiyonlarında bozulma olsun ya da olmasın nefritik, nefrotik sendrom veya izole proteinüri şeklinde ortaya çıkabilir bu hastalarda yapılan renal biyopside görülen patolojik değişiklikler membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN), membranöz glomerülopati (MG), IgA nefropatisi, fokal segmental glomerüloskleroz, mezanjiyal proliferatif glomerüler nefrit veya tubulointerstisyel nefrittir (96). Hepatit C tedavisi uygulanması ekstrahepatik bulguların görülme sıklığını da anlamlı derece azaltmaktadır (97).



Şekil 8. HCV'ye Ekstrahepatik Bulgular

2.2.3 Skorlama

Child–Pugh skoru, kronik karaciğer hastalığı ve sirozlu hastalarda prognozu tahmin etmek için kullanılan beş parametre (serum bilirubin, serum albümin, protrombin zamanı/INR, asit varlığı ve encefalopati derecesi) üzerinden puanlama yapıp hesaplanan bir skorlama sistemidir (98)(**Tablo 4.**). Her

parametre 1–3 puanla derecelendirilir, toplanır; toplam skor 5–6 “Class A”, 7–9 “Class B” ve 10–15 “Class C” olarak tanımlanır (99). C Class A hastaların bir yıllık sağkalımı yaklaşık olarak %85–100, Class B’nin %60–80, Class C’nin %35–45 civarındadır (100).

Child–Pugh skoru, cerrahi risk değerlendirmesi, karaciğer sirozunun prognozunda, sirozlu hastalarda endoskopik varis bant ligasyonu endikasyonu ve karaciğer nakil adaylarının sıralamasında yaygın olarak kullanılır (101).

Kriter	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Bilirubin (mg/dL)	<2	2–3	> 3
Albümin (g/dL)	> 3.5	2.8–3.5	< 2.8
PT uzaması (s)	1–3	4–6	> 6
Asit (cm)	Yok	≤ 1	> 1
Ensefalopati	Yok	Hafif (evre 1–2)	Şiddetli (evre 3–4)

Tablo 3 Child-Pugh Sınıflandırması

Child-Pugh sınıfları: A: 5–6 puan, B: 7–9 puan, C: 10–15 puan

Not: PT = Protrombin zamanı

Model for End-Stage Liver Disease (MELD), 3 laboratuvar parametresi üzerinden hesaplama yapılan bir skora sistemidir, bu skora sistemi ile kronik karaciğer hastalığı olan hastaların 3 aylık mortalitesi objektif olarak değerlendirilmektedir (102). MELD, uluslararası normleştirilmiş oran (INR), serum kreatinin ve serum bilirubin dahil olmak üzere 3 laboratuvar parametresini içermektedir (103). MELD skoru >20 olan hastalar öncelikle saptanmalı karaciğer transplantasyonu yapılmalı sonrasında HCV enfeksiyonu için tedavi düzenlenmelidir; MELD skoru <15 olanlar derhal tedavi olmaları açısından hazır olarak düşünülmeli, MELD skoru 15-20 arasında olanlarda ise tedavi, karaciğer transplantasyon öncesi veya sonrası tedavi etmenin artıları ve eksileri ile ilgili detaylı bir planlama yapılmalıdır (104).

Yapılan birçok çalışmada MELD skorunun karaciğer nakli adaylarında yetersiz olduğu düşünüldü ve serum sodyumun eklenmesinin bekleme listesindeki hastaların arasında 90 gün içerisinde ölümün öngörücüsü olduğu ispatlandı; böylelikle MELD skoruna serum sodyum eklendi MELD-Na’ya geçilmiş oldu (105).

MELD skoru $3.78 \times \ln [\text{TB (mg/dl)}] + 11.2 \times \ln (\text{INR}) + 9.57 \times \ln [\text{serum kreatinin (mg/dl)}] + 6.43$ (103) .

MELD-Na skoru, MELD skoruna göre aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır.

MELD- Na - $(0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})) + 140$; serum sodyum konsantrasyonu 125 ila 140 mmol / L arasındaydı (106).

2.2.4. HCV Tanısı

Anti-HCV antikorlarının tespit edilmesi, HCV enfeksiyonu tanısında en sık kullanılan serolojik yöntemdir. Hepatit C tanısında tarama amacıyla yaygın kullanılan enzim immün analiz (EIA) temelli anti-HCV testi; ucuz, kolay uygulanabilir olması nedeni ile tercih ediliyor olsa da yeni kazanılmış akut enfeksiyon ile kronik aktif enfeksiyon arasındaki ayrımı yapamamaktadır (107). Anti-HCV testi, virüsle karşılaşılıp karşılaşmadığını gösterir ancak bağışıklık durumunu yansıtmaz; sonuç, enfeksiyondan 4 ile 10 hafta sonra

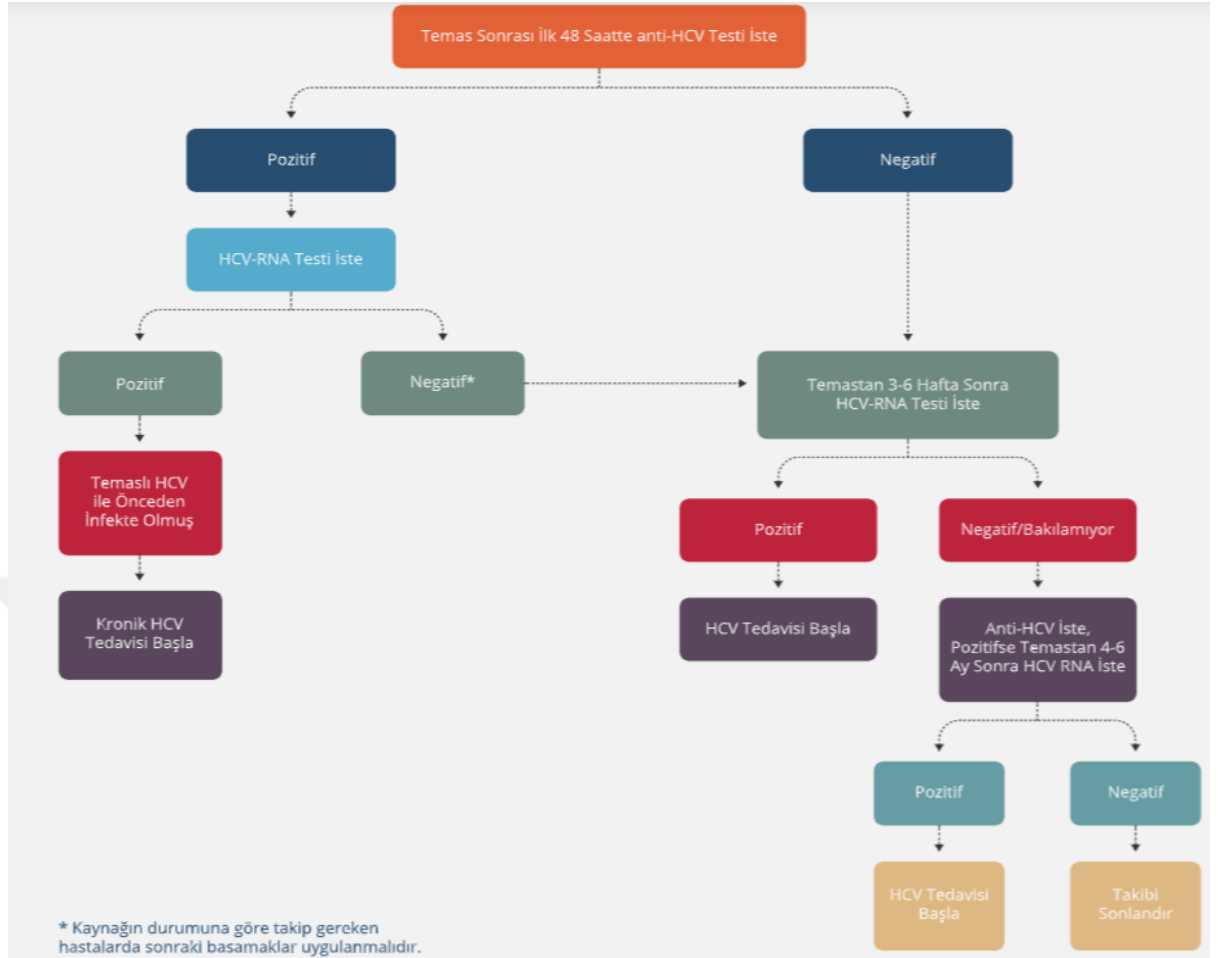
pozitifleşir (108). Anti HCV testi %99 oranında yüksek duyarlılığa ve spesifikliğe sahiptir (109). Ancak HCV antikorları vücutta ömür boyu taşıyıcı olarak kalır ve antiviral tedavi etkinliğini takip etmek için kullanılamaz (110).

Akut HCV enfeksiyonu veya immünsuprese hastalarda, karaciğer hastalığından şüphelenilen durumlarda anti-HCV negatifliği HCV enfeksiyonunu tam anlamıyla dışlamaz (111).

Kronik HCV enfeksiyonu genellikle klinik olarak son döneme kadar asemptomatik olduğu için, klinik kılavuzlar anti-HCV antikorlarının saptanmasından sonra HCV ribonükleik asit (HCV-RNA) aranmasını önermektedir; HCV-RNA'nın kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), hastada olan aktif HCV enfeksiyonunun kesinleşmesi, verilecek olan antiviral tedavi öncesi viral yükü, tedavi sırasında ve sonrasındaki tedavi cevabını ölçmek için kullanılabilir (108). HCV RNA'nın plazmada tespit edilmesi aktif enfeksiyon olduğunu gösterir, HCV RNA enfeksiyona maruziyetten 1-3 hafta sonra, plazmada saptanabilir (112).

HCV RNA, kantitatif veya kalitatif yöntemlerle tespit edilebilir; kantitatif yapılan testlerin aksine, kalitatif real-time PCR testi 10 IU/ml (yaklaşık 20 genom/ml) düzeyine kadar çok daha düşük viral yükleri de saptayabilir (113). HCV RNA tespiti için kantitatif real time PCR temelli testler yapılması önerilir. bu testlerin hassasiyeti 15 IU/ml seviyelerinde olmalıdır (114).

HCV RNA pozitifliği, yeni edinilmiş HCV enfeksiyonunu gösterir ve antiviral tedavi başlanmalıdır (115). Eğer temaslı kişi immünsupresif ise ya da altta yatan karaciğer hastalığı varsa, anti-HCV testi negatif de olsa HCV RNA tayini yapılmalıdır; ayrıca, anti-HCV pozitif olup HCV RNA düzeyi tespit eşiğinin altında kalan hastalarda enfeksiyon belirtileri varsa, HCV RNA testi tekrarlanmalıdır (116)(Şekil 8.).



Şekil 9. Hepatit C Virüsüyle Temas Sonrasında Temaslı Takibinde Yapılması Gerekenler

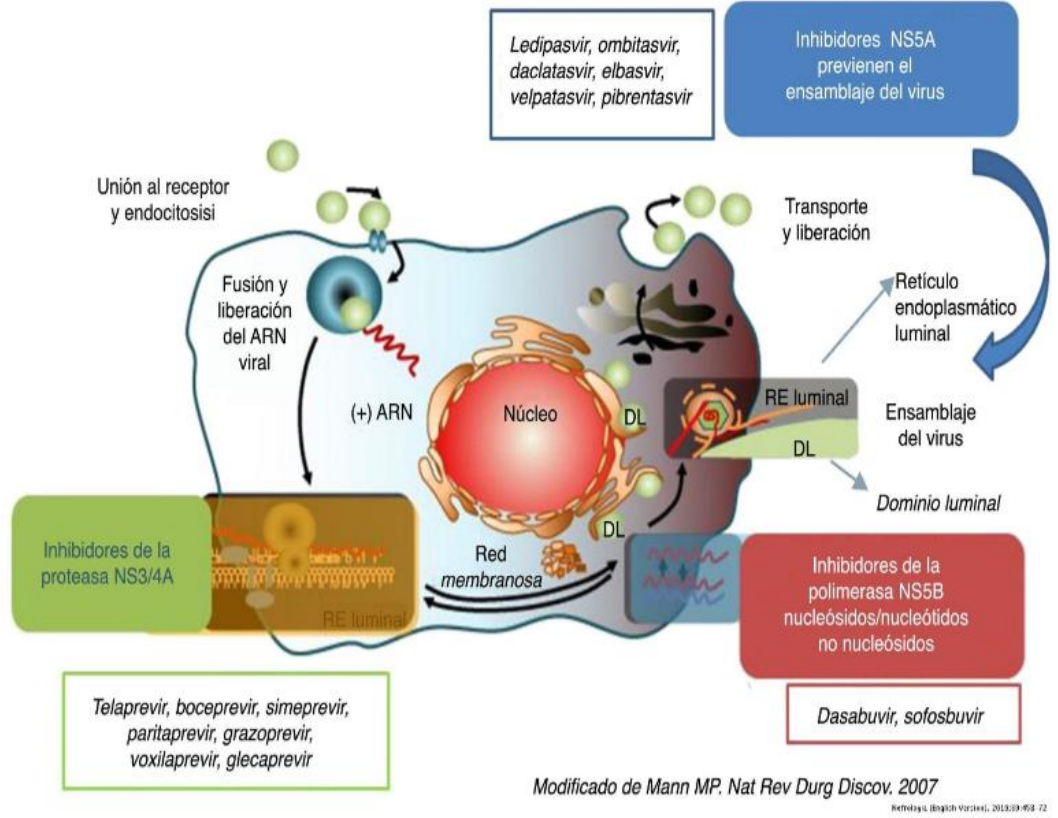
2.2.5 HCV Tedavisi

HCV RNA saptanan tüm olguların tedavi edilmesi gerekmektedir, edinilmiş veya kronik HCV enfeksiyonu olan, tedavi naif veya daha önce tedavi almış tüm hastalar gecikmeden tedavi edilmelidir. Karaciğerle ilgili olmayan komorbiditeler nedeniyle yaşam beklentisi sınırlı olan hastalarda örneğin terminal dönem kanser hastaları gibi, tedavi genellikle önerilmez (117).

HCV tedavi şekli son yıllarda çok değişti. Tedavi olarak ilk uygulamalar interferon yardımıyla vücudun doğuştan gelen antiviral savunmalarını aktifleştirmeye odaklandı, bu yaklaşım sadece küçük bir kesim vaka grubunda etkiliydi ve sıklıkla şiddetli yan etkilerle beraber seyretti. Ribavirinin tedaviye eklenmesiyle tedavinin etkinliğini artırdı, fakat anemi gibi olumsuz etkilerinin oluşmasıyla dozaj ayarlamalarının yapılması ve yakın takip edilmesi gerekti (118). Önceki yıllarda HCV verilen tedavi, PEG'lenmiş interferon alfa ve ribavirin içeren bir kombinasyon tedavisiydi (119). 2011 yılına kadar 24 veya 48 haftalık PEG'lenmiş interferon alfa (PegIFN)- α ve ribavirin kombinasyonu ile %40-50 kalıcı virolojik yanıt elde ediliyordu (120).

Son zamanlarda tedavi için kullanılan ilaçlar ile HCV tedavisinde devrim oldu, proteaz inhibitörleri (2011'de Boceprevir (BOC) veya Telaprevir) gibi doğrudan etkili antiviraller (DAA'lar), HCV tedavisinde çığır açtı (121).

NS3/4A Proteaz inhibitörü viral poliproteinini gelişip olgunlaşmasını inhibe ederek hücre içi hayat döngüsünü engeller (Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir) (122). NS5A inhibitörü viral proteinini etkilemekte, sitoplazmik membrana bağlı replikasyon kompleksine etki etmektedir (Ledipasvir, Ombitasvir, Daklatasvir, Elbasvir) (123). NS5B Polimeraz inhibitörü nükleozid ve non nükleozid inhibitörleri kapsar (124). Nükleozid inhibitörleri RNA zincirine bağlanarak durdurucu etki gösterir (Sofosbuvir); non nükleozid inhibitörler de direkt olarak enzime tutunup aktivitesini engellerler (Dasabuvir, Baclobuvir) (125). (Şekil 9.)



Şekil 10. Doğrudan Etkili Antivirallerin (DAA'lar) Genel Görünümü.

Sofosbuvir/Velpatasvir ve Glecaprevir/Pibrentasvir ile birlikte pan-genotipik HCV ilaç tedavi rejimleri; HCV genotipini ve alt tipine bakılmadan, tedaviyi sadeleştirerek hastaları tedavi etmek için uygulanabilir (117)(Şekil 10).

Genotipe bakılarak verilen tedaviler ve bakılmadan verilen tedaviler olarak

Tedavi Tipi	Genotip	Siroz Durumu	Tedavi Deneyimi	Sofosbuvir / Velpatasvir	Glecaprevir / Pibrentasvir
Basitleştirilmiş tedavi	Tüm genotipler	Siroz yok	Tedavi Naiv	12 hafta	8 hafta

Genotip	Siroz Durumu	Tedavi Deneyimi	Sofosbuvir/ Velpatasvir	Glekaprevir/ Pibrentasvir	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	Grazoprevir/ Elbasvir
Genotip 1a, 1b, 2, 4, 5 ve 6	Siroz Yok	Tedavi Naiv	12 Hafta	8 Hafta	Hayır	Sadece genotip 1 için 12 Hafta
		Tedavi Deneyimli				
	Kompanse (Child-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv				
		Tedavi Deneyimli		12 Hafta		
Genotip 3	Siroz Yok	Tedavi Naiv	12 Hafta	8 Hafta	Hayır	Hayır
		Tedavi Deneyimli		12 Hafta		
	Kompanse (Child-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv	12 Hafta ribavirin ile birlikte	8–12 Hafta	12 Hafta	Hayır
		Tedavi Deneyimli		16 Hafta		
Alt tip 1l, 4r, 3b, 3g, 6u vb. veya birkaç NS5A RASs'ı doğal olarak barındıran alt tipler	Siroz Yok	Tedavi Naiv	Bilinmiyor	Bilinmiyor	12 Hafta	Hayır
		Tedavi Deneyimli				
	Kompanse (Child-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv				
		Tedavi Deneyimli				

Tablo 5 Genotipe Bakılarak Verilen Tedaviler

Genotip bakmaya gerek yok		Kompanse siroz (Child-Pugh A) Siroz	Tedavi Naiv		
			Tedavi deneyimli		

Tablo 4 HCV Tedavi Seçenekleri- Genotip, Siroz Durumu ve Tedavi Deneyimine Göre

Tablo ile ilgili dipnotlar:

- *Tedavi Naiv*: Daha önce antiviral tedavi almamış hastalar.
- *Tedavi deneyimli*: Önceden antiviral tedavi almış hastalar.
- *Kompanse siroz (Child-Pugh A)*: Karaciğer fonksiyonlarının nispeten korunmuş olduğu siroz evresi.
- *Basitleştirilmiş tedavi*: Genotip testi gerektirmeyen, doğrudan başlanabilen tedavi protokolü.

NS5A inhibitörlerine doğal dirençli HCV alt tiplerinin (alt tipler 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v ve diğer belirlenmemiş alt tipler gibi) olduğu bölgelerde, HCV genotipi ve alt tipleri tespit edilip tedavi başlanmalıdır (**Şekil 11.**). Genotip ve alt tip tespiti için 5' translasyon olmayan bölge ve “core” kodlayan bölge ya da NS5B kodlayan bölgeyi inceleyip analiz eden test çalışılmalıdır, genotip 1 olan hastalarda alt tip tespiti yapılamazsa hastalar G1a gibi Kabul edilip tedavi verilmelidir; nadiren miks genotipler tespit edilebilir, bunun gibi durumlarda yaklaşım pan-genotipik tedaviler gibi olmalıdır (114).

Şu anda verilen kombinasyonlar mevcuttur (126):

- Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni)
- Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier)
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir (Viekira Pak)

- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Technivie)
- Glekaprevir/Pibrentasvir (Maviret)
- Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi)
- Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa): Her iki ilacın monoterapisi etkili olmadığından kombinasyon tedavisi gereklidir

Kronik HCV enfeksiyonu ve kronik böbrek hastalığı (KBH) evre 1, 2 veya 3 olan hastalar için aşağıdaki ilaç rejimleri doz ayarlaması gerektirmez:

- Simeprevir 150 mg
- Sofosbuvir 400 mg
- Elbasvir (50 mg) /Grazoprevir (100 mg) günlük sabit doz kombinasyonu
- Glekaprevir (300 mg) /Pibrentasvir (120 mg) günlük sabit doz kombinasyonu
- Ledipasvir (90 mg) /Sofosbuvir (400 mg) sabit doz kombinasyonu
- Sofosbuvir (400 mg) /Velpatasvir (100 mg) sabit doz kombinasyonu
- Sofosbuvir (400 mg) /Velpatasvir (100 mg) /Voxilaprevir (100 mg) sabit doz kombinasyonu

NS3/4A proteaz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri olarak da bilinen bu gruptaki ilaçlar ‘previr’ ile bitmektedir (127).

- Telaprevir
- Boceprevir
- Simeprevir
- Paritaprevir
- Grazoprevir
- Glekaprevir
- Voxilaprevir
- Faldaprevir
- Vedroprevir
- Vaniprevir
- Danoprevir
- Glekaprevir

NS5A inhibitörleri interferonsuz rejimler de önemli bir yer tutar. Sürekli viroloji yanıt (SVR) oranları çoğunlukla %95’in üzerindedir.

- Pibrentasvir
- Velpatasvir
- Elbasvir
- Daklatasvir
- Ombitasvir
- Ledipasvir

NS5B inhibitörleri iki grupta toplanır (128):

(1) nükleozid/nükleotid analogu inhibitörleri (NAI),

(2) non-nükleozid inhibitörler (NNI),

NAI’ler (ör. Sofosbuvir, mericitabine) %95–99 oranında SVR sağlar, NNI’ler (ör. Dasabuvir, Tegobuvir) allosterik bağlanma alanlarında etkilidir (129).

Ülkemizde güncel ruhsatlı ilaçlar (130):

- Maviret: Glekaprevir 100 mg/Pibrentasvir 40 mg bileşik tablet (Günde 3)
- Vosevi: Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg/Voksilaprevir 100 mg bileşik tablet
- Harvoni: Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg bileşik tablet
- Zepatier: Grazoprevir 100 mg/Elbasvir 50 mg bileşik tablet
- Viekirax: Ombitasvir 12,5 mg/Paritaprevir 75 mg/Ritonavir 50 mg bileşik tablet
- Exviera: Dasabuvir 250 mg

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Kriterleri

Çalışmamızda T.C Sağlık Bakanlığı Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniğine 01/01/2014-31/01/2024 tarihleri arasında başvuran ve hepatit C tanısı alan hastalar retrospektif olarak incelendi. ICD kodu B18.2(Kronik viral hepatit C) olan 244 hastanın dosya numarası hastanemizin Bilgi İşlem biriminden alındı.

Hastalara ait veriler hastanemizin hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden tarandı. Hepatit C tanısı almış 244 hastanın radyoloji raporları ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi.

- ✓ Araştırmaya dahil olma kriterleri: Hastane tetkiklerinde Anti-HCV pozitif olan hastalar
- ✓ Araştırmaya dahil olmama kriterleri: Anti-HCV negatif olan hastalar

Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.7 programı ile hesaplanmıştır. Orta etki büyüklüğünün (effect size=0,5) istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olması öngörülerek alfa anlamlılık seviyesi 0,05 %95 Power'da örneklem büyüklüğü 210 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş), başvuru esnasındaki parametreleri (Anti HCV, İlk HGB, İlk PLT, İlk AFP, İlk ALT, İlk Albümin, İlk İNR ve İlk HCV RNA), hastanın güncel parametreleri (Son HGB, Son PLT, Son AFP, Son ALT, Son Albümin ve Son İNR), tedavi alıp almama durumu, örneklemin tedavi rejimlerine (Copegus+ Pegasys, Rebetol+Pegasys, Virion+Pegasys, Viekirax+Exviera, Virion+Sovaldi, Harvoni ve Maviret) göre dağılımı, tedavi rejiminin başarı durumu, HCV RNA Negatifleşme Süresi, Son USG KC Sonucu, Son HCV RNA Sonucu ve Mortalite Durumu kayıt altına alındı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile verildi. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) ve dağılmayanlar medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile sunuldu. Örneklemin cinsiyete, yaş grubuna, tedavi rejiminin başarı durumuna, son HCV RNA sonucuna ve mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri Mann-Whitney U test ile karşılaştırıldı. Son HCV RNA sonucunu ve mortalite durumunu belirlemede, Mann-Whitney U test analizlerinde istatistiki olarak anlamlı sonuçlar veren laboratuvar parametreleri için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Elde edilen sonuçlar Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. Veriler IBM SPSS 23.0 paket programı ve DTROC: Tanı Testleri ve ROC Analizi Yazılımı ile analiz edildi. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Bu bölümde, örneklemin çeşitli değişkenlerine ait frekans dağılım bulguları; örneklemin cinsiyete, yaş grubuna, tedavi rejiminin başarı durumuna, son HCV RNA sonucuna ve mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri karşılaştırılma bulguları; tedavi rejiminin başarı durumunu, son HCV RNA sonucunu ve mortalite durumunu belirlemede laboratuvar parametreleri için yürütülen ROC analizleri bulguları; tedavi rejiminin başarı durumunu, son HCV RNA sonucunu ve mortalite durumun belirlemede laboratuvar parametreleri için yürütülen çok değişkenli lojistik regresyon analizi bulguları yer almaktadır

4.3. Frekans Analizleri

Çalışmaya dahil edilen örneklemelerin çeşitli değişkenlerine ait frekans dağılımları aşağıda verilmiştir.

4.3.1. Örneklem Cinsiyete Göre Frekans Dağılımı

Tablo 5'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hastanın %35,25'i (n=86) kadın, %64,75'i (n=158) erkektir.

Tablo 6. Cinsiyete Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	86	35,25
Erkek	158	64,75
Toplam	244	100,0

4.3.2. Örneklem Yaşa Göre Frekans Dağılımı

Tablo 6'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hastanın en genç olanı 11 yaşında iken en yaşlı olanı 95 yaşındadır. Örneklemdeki en genç ve en yaşlı hasta arasındaki yaş farkı (Range) 84 olmakla birlikte örneklemin yaşının medyan (IQR) değeri 64,00(64,75)'dir.

Tablo 7. Yaşa Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	64,00(64,75)	11,00	95,00	84,00

4.3.3. Örneklem Anti HCV Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 7'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük Anti HCV değeri 0,10 en yüksek Anti HCV değeri ise 101,00'dır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek Anti HCV değeri arasındaki fark (Range) 100,90 olmakla birlikte örneklemin medyan (IQR) Anti HCV değeri 13,70(3,00)'dir.

Tablo 8. Anti HCV Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	13,70(3,00)	0,10	101,00	100,90

4.3.4. Örneklem Tedavi Alıp Almadığına Göre Frekans Dağılımı

Tablo 8'e göre; çalışmaya dahil 244 hastanın %38,11'inin (n=93) tedavi aldığı bilinmekte %61,89'unun (n=151) ise tedavi alıp almadığı bilinmemektedir.

Tablo 9. Tedavi Alıp Almadığına Göre Frekans Dağılımı Tablosu

4.3.5 Örneklem Copegus+Pegasys Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Evet	93	38,11
Bilinmiyor	151	61,89
Toplam	244	100,0

Tablo 9'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde Copegus+Pegasys Rejimini alan 12 hastanın, Copegus+Pegasys Rejimini Alma Süresi en düşük 6,00 ay, en yüksek ise 30,00 aydır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek Copegus+Pegasys Rejimini Alma Süresi arasındaki fark (Range) 24,00 ay olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) Copegus+Pegasys Rejimini Alma Süresi 11,00(2,50)'dır.

Tablo 10. Copegus+Pegasys Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
12	11,00(2,50)	6,00	30,00	24,00

4.3.6 Örneklem Rebetol+Pegasys Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı

Tablo 10'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde Rebetol+Pegasys Rejimini alan 8 hastanın, Rebetol+Pegasys Rejimini Alma Süresi en düşük 6,00 ay, en yüksek ise 11,00 aydır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek Rebetol+Pegasys Rejimini Alma Süresi arasındaki fark (Range) 5,00 ay olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) Rebetol+Pegasys Rejimini Alma Süresi 11,00(0,75)'dir.

Tablo 11. Rebetol+Pegasys Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
8	11,00(0,75)	6,00	11,00	5,00

4.3.7 Örneklem Virion+Pegasus Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı

Tablo 11'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde Virion+Pegasus Rejimini alan 5 hastanın, Virion+Pegasus Rejimini Alma Süresi en düşük 6,00 ay, en yüksek ise 11,00 aydır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek Virion+Pegasus Rejimini Alma Süresi arasındaki fark (Range) 5,00 ay olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) Virion+Pegasus Rejimini Alma Süresi 6,00(5,00)'dir.

Tablo 12. Virion+Pegasus Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
5	6,00(5,00)	6,00	11,00	5,00

4.3.8 Örneklem Viekirax+Exviera Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı

Tablo 12'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde Viekirax+Exviera Rejimini alan 23 hastanın, Viekirax+Exviera Rejimini Alma Süresi en düşük 3,00 ay, en yüksek ise 3,00 aydır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek Viekirax+Exviera Rejimini Alma Süresi arasındaki fark (Range) 0,00 ay olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) Viekirax+Exviera Rejimini Alma Süresi 3,00(0,00)'dir.

Tablo 13. Viekirax+Exviera Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
23	3,00(0,00)	3,00	3,00	0,00

4.3.9 Örneklemen Harvoni Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı

Tablo 13'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde Harvoni Rejimini alan 15 hastanın, Harvoni rejimini alma süresi en düşük 6,00 ay, en yüksek ise 6,00 aydır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek Harvoni rejimini alma süresi arasındaki fark (Range) 0,00 ay olmakla birlikte örneklemen medyan (IQR) Harvoni rejimini alma süresi 6,00 (6,00)'dır.

Tablo 14. Harvoni Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
15	6,00(6,00)	6,00	6,00	0,00

4.3.10 Örneklemen Maviret Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı

Tablo 14'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde Maviret rejimini alan 35 hastanın, Maviret rejimini alma süresi en düşük 2,00 ay, en yüksek ise 2,00 aydır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek Maviret rejimini alma süresi arasındaki fark (Range) 0,00 ay olmakla birlikte örneklemen medyan (IQR) Maviret Rejimini Alma Süresi 2,00(2,00)'dır.

Tablo 15. Maviret Rejimini Alma Süresine (Ay) Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
35	2,00(2,00)	2,00	2,00	0,00

4.3.11 Örneklemen Tedavi Rejimlerinin Başarı Durumuna Göre Frekans Dağılımı

Tablo 15'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde tedavi başarı durumu bilgisi bulunan 84 hastanın %94,05'inin (n=79) tedavi rejimi başarılı olurken %5,95'inin (n=5) ise tedavi rejimi başarısız olmuştur.

Tablo 16. Tedavi Rejimlerinin Başarı Durumuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Tedavi Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Başarılı	79	94,05
Başarısız	5	5,95
Toplam	84	100,0

4.3.12 Örneklemen HCV RNA Negatifleşme Süresine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 16'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde HCV RNA negatifleşme bilgisi bulunan 80 hastanın, HCV RNA negatifleşme süresi en düşük 1 ay, en yüksek ise 35 aydır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek HCV RNA negatifleşme süresi arasındaki fark (Range) 35 ay'dır.

Tablo 17. Örneklemen HCV RNA Negatifleşme Süresine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
80	2,50(2,00)	1,00	36,00	35,00

4.3.13 Örneklemen İlk Hemoglobin Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 17'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük İlk Hemoglobin (HGB) değeri 3,20 en yüksek İlk HGB değeri ise 3,20'dir. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek ilk HGB değeri arasındaki fark (Range) 209.996,80 olmakla birlikte örneklemen medyan (IQR) İlk HGB değeri 14,35(2,87)'dir.

Tablo 18. İlk Hemogloblin Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	14,10(2,6)	3,20	18,40	15,20

4.3.14 Örneklem İlk Trombosit Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 18'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük İlk Trombosit (PLT) değeri 4,10 en yüksek ilk PLT değeri ise 607.000,00'dır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek İlk PLT değeri arasındaki fark (Range) 606.995,90 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) İlk PLT değeri 208.000,00(97.500,00)'dır. Tablo 19. İlk PLT Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	208.000,00(97.500,00)	4,10	607.000,00	606.995,90

4.3.15 Örneklem İlk Alfa Fetoprotein Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 19'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük ilk Alfa Fetoprotein (AFP) değeri 0,40 en yüksek ilk AFP değeri ise 83,00'dır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek ilk AFP değeri arasındaki fark (Range) 82,60 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) ilk AFP değeri 6,70(3,90)'dır.

Tablo 20. İlk AFP Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	6,70(3,90)	0,40	83,00	82,60

4.3.16 Örneklem İlk Alanin Aminotransferaz Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 20'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük ilk Aminotransferaz (ALT) değeri 2,40 en yüksek İlk ALT değeri ise 3.200,00'dır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek İlk ALT değeri arasındaki fark (Range) 3.197,60 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) İlk ALT değeri 35,00(36,75)'dir. Tablo 21. İlk Alanin Aminotransferaz Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	35,00(36,75)	2,40	3.200,00	3.197,60

4.3.17 Örneklem İlk Albümin Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 21'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük ilk Albümin değeri 1,09 en yüksek ilk Albümin değeri ise 36,00'dır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek ilk Albümin değeri arasındaki fark (Range) 34,91 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) ilk Albümin değeri 3,80(0,70)'dir.

Tablo 22. İlk Albümin Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	3,80(0,70)	1,09	36,00	34,91

4.3.18 Örneklem İlk İNR Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 22'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük ilk İNR değeri 0,80 en yüksek ilk İNR değeri ise 2,40'tır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek ilk İNR değeri arasındaki fark (Range) 1,60 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) ilk İNR değeri 1,09(0,10)'dir.

Tablo 23. İlk İNR Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
210	1,09(0,10)	0,80	2,40	1,60

4.3.19 Örneklem İlk USG KC Sonucuna Göre Frekans Dağılımı

Tablo 23'e göre; çalışmaya dahil 244 hastanın %51,23'ünün (n=125) İlk USG KC sonucu Non-Sirotik ve %15,98'inin (n=39) Sirotik iken %32,79'unun (n=80) ise ilk USG KC sonucu bilinmemektedir.

Tablo 24. İlk USG KC Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

İlk USG KC Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Non-Sirotik	125	51,23
Sirotik	39	15,98
Bilinmiyor	80	32,79
Toplam	244	100,0

4.3.20 Örneklem İlk HCV RNA Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 24'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük İlk HCV RNA değeri 0,00 en yüksek İlk HCV RNA değeri ise 16.620.000,00'dir. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek İlk HCV RNA değeri arasındaki fark (Range) 16.620.000,00 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) İlk HCV RNA değeri 266.500,00(851.492,88)'tir.

Tablo 25. İlk HCV RNA Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	266.500,00(851.492,88)	0,00	16.620.000,00	16.620.000,00

4.3.21 Örneklem Son Hemoglobin Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 25'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük son hemoglobin (HGB) değeri 7,10 en yüksek son HGB değeri ise 18,80'dir. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek son HGB değeri arasındaki fark (Range) 11,70 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) Son HGB değeri 13.07(2,38)'dir.

Tablo 26. Son HGB Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	13,07(2,38)	7,10	18,80	11,70

4.3.22 Örneklem Son PLT Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 26'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük son PLT değeri 3.600,00 en yüksek son PLT değeri ise 633.000,00'dir. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek son PLT değeri arasındaki fark (Range) 629.400,00 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) son PLT değeri 198.351,90(90.250,00)'dir.

Tablo 27. Son PLT Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
------	--------------	---------	----------	----------------

244	198.351,90(90.250,00)	3.600,00	633.000,00	629.400,00
-----	-----------------------	----------	------------	------------

4.3.23 Örneklem Son Alfa Fetoprotein Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 27'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük son Alfa-Fetoprotein (AFP) değeri 0,90 en yüksek son AFP değeri ise 58,00'dır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek son AFP değeri arasındaki fark (Range) 57,10 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) son AFP değeri 6,17(1,95)'dir.

Tablo 28. Son AFP Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	6,17(1,95)	0,90	58,00	57,10

4.3.24 Örneklem Son Alanin Aminotransferaz Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 28'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük Son Aminotransferaz (ALT) değeri 4,00 en yüksek son ALT değeri ise 782,00'dır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek son ALT değeri arasındaki fark (Range) 778,00 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) son ALT değeri 22,00(25,70)'dir.

Tablo 29. Son ALT Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	22,00(25,70)	4,00	782,00	778,00

4.3.25 Örneklem Son Albümin Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 29'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük Son Albümin değeri 1,10 en yüksek son Albümin değeri ise 5,00'dır. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek son Albümin değeri arasındaki fark (Range) 3,90 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) son Albümin değeri 3,51(1,00)'dir.

Tablo 30. Son Albümin Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	3,51(1,00)	1,10	5,00	3,90

4.3.26 Örneklem Son İNR Değerine Göre Frekans Dağılımı

Tablo 30'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde en düşük son İNR değeri 0,90 en yüksek son İNR değeri ise 3,20'dir. Örneklemdeki en düşük ve en yüksek son İNR değeri arasındaki fark (Range) 2,30 olmakla birlikte örneklem medyan (IQR) son İNR değeri 1,25(0,15)'dir.

Tablo 31. Son İNR Değerine Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Sayı	Medyan (IQR)	Minimum	Maksimum	Aralık (Range)
244	1,25(0,15)	0,90	3,20	2,30

4.3.27 Örneklem Son USG Karaciğer Sonucuna Göre Frekans Dağılımı

Tablo 31'e göre; çalışmaya dahil 244 hastanın %36,07'sinin (n=88) Son USG KC sonucu Non-Sirotik ve %15,16'sının (n=37) Sirotik iken %48,77'sinin (n=119) ise Son USG KC sonucu bilinmemektedir.

Tablo 32. Son USG Karaciğer Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

4.3.28 Örneklemen Son HCV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı

Son USG KC Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Non-Sirotik	88	36,07
Sirotik	37	15,16
Bilinmiyor	119	48,77
Toplam	244	100,0

Tablo 32'e göre; çalışmaya dahil edilen 244 hasta içerisinde son HCV RNA Sonucu bilgisi bulunan 154 hastanın %69,48'inin (n=107) son HCV RNA sonucu negatif, %30,52'sinin (n=47) ise pozitifdir.

Tablo 33. Son HCV RNA Sonucuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Son HCV RNA Sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Negatif	107	69,48
Pozitif	47	30,52
Toplam	154	100,0

4.3.29 Örneklemen Mortalite Durumuna Göre Frekans Dağılımı

Tablo 33'e göre; çalışmaya dahil 244 hastanın %30,33'ü (n=74) Ex ve %69,17'si (n=170) sağdır.

Tablo 34. Mortalite Durumuna Göre Frekans Dağılımı Tablosu

Mortalite Durumu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ex	74	30,33
Yaşıyor	170	69,67
Toplam	244	100,0

4.4.Farklılık Analizleri

Örneklemen cinsiyete, yaş grubuna, tedavi rejiminin başarı durumuna, son HCV RNA sonucuna ve mortalite durumuna göre laboratuvar parametreleri Mann-Whitney U test ile karşılaştırılmış ve elde edilen bulgular sunulmuştur.

4.4.1. Cinsiyete Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Tablo 34'te cinsiyete göre hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 35. Cinsiyete Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler	Cinsiyet		p*
	Kadın (n=86) Medyan (IQR)	Erkek (n=158) Medyan (IQR)	
Anti HCV	13,25(3,60)	13,85(2,65)	0,112
İlk HGB	13,30(2,10)	15,10(2,53)	0,000
İlk PLT	202.000,00(119.250,00)	208.000,00(88.750,00)	0,232
İlk AFP	6,70(3,15)	6,70(4,30)	0,017
İlk ALT	33,00(35,25)	37,00(36,50)	0,143

İlk Albümin	3,65(0,63)	3,93(0,70)	0,001
İlk İNR	1,09(0,10)	1,09(0,10)	0,572
İlk HCV RNA	253.800,00(839.982,88)	266.550,00(924.675,00)	0,937
Son HGB	13,04(2,65)	13,25(2,25)	0,000
Son PLT	194,000,00(115.250,00)	198.351,90(90,250,00)	0,127
Son AFP	6,17(0,12)	6,17(2,67)	0,233
Son ALT	20,00(17,50)	25,00(25,70)	0,048
Son Albümin	3,51(1,03)	3,55(0,90)	0,224
Son İNR	1,22(0,30)	1,25(0,15)	0,120

**Mann-Whitney U test*

Kadın hastaların medyan Anti HCV değerlerinin erkek hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,112).

Medyan (IQR) ilk HGB değeri kadın hastalarda 13,30(2,10), erkek hastalarda 15,10(2,53) olup kadın hastaların medyan ilk HGB değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,000).

Kadın hastaların medyan ilk PLT değerlerinin erkek hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,232).

İlk AFP değerlerinin kadın hastalar ile erkek hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (p=0,017).

Kadın hastaların medyan ilk ALT değerlerinin erkek hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,143).

Medyan (IQR) ilk Albümin değeri kadın hastalarda 3,65(0,63), erkek hastalarda 3,93(0,70) olup kadın hastaların medyan ilk Albümin değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,000).

İlk İNR değerlerinin kadın hastalar ile erkek hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (p=0,572).

Kadın hastaların medyan ilk HCV RNA değerlerinin erkek hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,937).

Medyan (IQR) son HGB değeri kadın hastalarda 13,04(2,65), erkek hastalarda 13,25(2,25) olup kadın hastaların medyan son HGB değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,000).

Kadın hastaların medyan son PLT değerlerinin erkek hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,127).

Son AFP değerlerinin kadın hastalar ile erkek hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (p=0,233).

Medyan (IQR) son ALT değeri kadın hastalarda 20,00(17,50), erkek hastalarda 25,00(25,70) olup kadın hastaların medyan son ALT değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,048).

Kadın hastaların medyan son Albümin değerlerinin erkek hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,224).

Kadın hastaların medyan son İNR değerlerinin erkek hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,120).

Yaş Grubuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Tablo 35'te yaş grubuna göre hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 36. Yaş Grubuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler	Yaş		p*
	65 Yaş ve Altı (n=134)	65 Yaş Üstü (n=110)	
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	
Anti HCV	13,70(3,10)	13,70(2,83)	0,713
İlk HGB	14,70(3,00)	13,95(2,50)	0,007
İlk PLT	211.409,76(86.250,00)	193.500,00(96.750,00)	0,006
İlk AFP	5,95(4,32)	6,70(2,45)	0,002
İlk ALT	36,50(47,50)	35,00(29,25)	0,470
İlk Albümin	3,93(0,60)	3,50(0,80)	0,000
İlk İNR	1,09(0,10)	1,09(0,20)	0,078
İlk HCV RNA	189.000,00(868.127,88)	375.550,00(860.930,00)	0,031
Son HGB	13,20(2,50)	13,07(2,85)	0,008
Son PLT	198.351,90(75.750,00)	178.000,00(104.500,00)	0,001
Son AFP	6,17(2,80)	6,17(0,00)	0,022
Son ALT	24,00(25,70)	21,00(24,25)	0,294
Son Albümin	3,90(0,79)	3,43(1,23)	0,000
Son İNR	1,25(0,15)	1,25(0,20)	0,003

*Mann-Whitney U test

Anti HCV değerlerinin 65 yaş ve altı hastalar ile 65 yaş üstü hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (p=0,713).

Medyan (IQR) ilk HGB değeri 65 yaş ve altı hastalarda 14,70(3,00), 65 yaş üstü hastalarda 13,95(2,50) olup 65 yaş ve altı hastaların medyan ilk HGB değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,007).

Medyan (IQR) ilk PLT değeri 65 yaş ve altı hastalarda 211.409,76(86.250,00), 65 yaş üstü hastalarda 193.500,00(96.750,00) olup 65 yaş ve altı hastaların medyan ilk PLT değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,006).

Medyan (IQR) ilk AFP değeri 65 yaş ve altı hastalarda 5,95(4,32), 65 yaş üstü hastalarda 6,70(2,45) olup 65 yaş ve altı hastaların medyan ilk AFP değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi (p=0,002).

65 yaş ve altı hastaların medyan ilk ALT değerlerinin 65 yaş üstü hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p=0,470).

Medyan (IQR) ilk Albümin değeri 65 yaş ve altı hastalarda 3,93(0,60), 65 yaş üstü hastalarda 3,50(0,80) olup 65 yaş ve altı hastaların medyan ilk Albümin değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,000).

İlk İNR değerlerinin 65 yaş ve altı hastalar ile 65 yaş üstü hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi (p=0,078). Medyan (IQR) ilk HCV RNA değeri 65 yaş ve altı hastalarda

189.000,00(868.127,88), 65 yaş üstü hastalarda 375.550,00(860.930,00) olup 65 yaş ve altı hastaların medyan ilk HCV RNA değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,031$).

Medyan (IQR) son HGB değeri 65 yaş ve altı hastalarda 13,20(2,50), 65 yaş üstü hastalarda 13,07(2,85) olup 65 yaş ve altı hastaların medyan son HGB değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,008$).

Medyan (IQR) son PLT değeri 65 yaş ve altı hastalarda 198.351,90(75.750,00), 65 yaş üstü hastalarda 178.000,00(104.500,00) olup 65 yaş ve altı hastaların medyan son PLT değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

Son AFP değerlerinin 65 yaş ve altı hastalar ile 65 yaş üstü hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ($p=0,022$).

65 yaş ve altı hastaların medyan Son ALT değerlerinin 65 yaş üstü hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,294$).

Medyan (IQR) Son Albümin değeri 65 yaş ve altı hastalarda 3,90(0,79), 65 yaş üstü hastalarda 3,43(1,23) olup 65 yaş ve altı hastaların medyan Son Albümin değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,000$).

Son İNR değerlerinin 65 yaş ve altı hastalar ile 65 yaş üstü hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ($p=0,003$).

4.3.4. Tedavi Rejimlerinin Başarı Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Tablo 36'te tedavi rejimlerinin başarı durumuna göre hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 37. Tedavi Rejimlerinin Başarı Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler	Başarı Durumu		p*
	Başarılı (n=79) Medyan (IQR)	Başarısız (n=5) Medyan (IQR)	
Anti HCV	14,22(2,90)	13,70(1,45)	0,577
İlk HGB	14,40(2,40)	15,40(104,993,90)	0,205
İlk PLT	204.000,00(98.000,00)	151.000,00(127.997,95)	0,059
İlk AFP	5,50(3,90)	3,60(34,40)	0,863
İlk ALT	39,00(30,00)	37,00(108,80)	0,734
İlk Albümin	3,80(0,70)	3,50(1,67)	0,284
İlk İNR	1,09(0,10)	1,00(0,14)	0,144
İlk HCV RNA	237.100,00(972.000,00)	310.700,00(2.240.843,00)	0,616
Son HGB	13,60(2,00)	14,90(3,25)	0,209
Son PLT	198.351,90(90.000,00)	206.000,00(79.000,00)	0,970
Son AFP	4,20(4,07)	3,50(3,09)	0,515
Son ALT	16,00(15,00)	25,00(36,00)	0,185
Son Albümin	3,90(0,69)	3,90(0,80)	0,483

Son İNR	1,10(0,17)	1,10(0,22)	0,182
---------	------------	------------	-------

**Mann-Whitney U test*

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan Anti HCV değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,577$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan İlk HGB değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,205$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan İlk PLT değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,059$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan İlk AFP değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,863$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan İlk ALT değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,734$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan İlk Albümin değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,284$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan İlk İNR değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,144$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan İlk HCV RNA değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,616$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan Son HGB değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,209$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan Son PLT değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,970$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan Son AFP değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,515$).

Tedavi rejimi başarılı olan hastaların medyan Son ALT değerlerinin başarısız olan hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,185$).

Son Albümin değerlerinin tedavi rejimi başarılı olan hastalar ile başarısız olan hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p=0,483$).

Son İNR değerlerinin tedavi rejimi başarılı olan hastalar ile başarısız olan hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p=0,182$).

4.3.5. Son HCV RNA Sonucuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Tablo 37’te Son HCV RNA Sonucuna göre hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 38. Son HCV RNA Sonucuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler	Son HCV RNA Sonucu		p *
	Negatif (n=107)	Pozitif (n=47)	
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	
Anti HCV	14,10(3,30)	13,70(2,40)	0,677

İlk HGB	14,30(3,00)	13,80(3,20)	0,174
İlk PLT	206.000,00(111.000,00)	175.000,00(104.000,00)	0,331
İlk AFP	6,00(3,70)	6,70(4,11)	0,970
İlk ALT	36,00(34,00)	37,00(41,00)	0,564
İlk Albümin	3,80(0,70)	3,50(1,13)	0,002
İlk İNR	1,09(0,10)	1,09(0,10)	0,481
İlk HCV RNA	194.300,00(916.570,00)	475.200,00(1.871.700,00)	0,030
Son HGB	13,40(2,50)	13,07(3,50)	0,295
Son PLT	204.000,00(97.000,00)	158.000,00(107.000,00)	0,005
Son AFP	6,10(3,77)	6,17(0,00)	0,002
Son ALT	16,00(12,00)	26,00(26,00)	0,000
Son Albümin	3,90(0,70)	3,30(1,40)	0,000
Son İNR	1,10(0,25)	1,25(0,20)	0,001

**Mann-Whitney U Test*

Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan Anti HCV değerlerinin pozitif olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,677$).

Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan İlk HGB değerlerinin pozitif olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,174$).

Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan İlk PLT değerlerinin pozitif olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,331$).

Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan İlk AFP değerlerinin pozitif olan hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,970$).

Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan İlk ALT değerlerinin pozitif olan hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,564$).

Medyan (IQR) İlk Albümin değeri Son HCV RNA sonucu negatif olan hastalarda 3,80(0,70), pozitif olan 3,50(1,13) olup Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan İlk Albümin değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

İlk İNR değerlerinin Son HCV RNA sonucu negatif olan hastalar ile pozitif olan hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p=0,481$).

Medyan (IQR) İlk HCV RNA değeri Son HCV RNA sonucu negatif olan hastalarda 194.300,00(916.570,00), pozitif olan 475.200,00(1.871.700,00) olup Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan İlk HCV RNA değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,030$).

Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan Son HGB değerlerinin pozitif olan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,295$).

Medyan (IQR) Son PLT değeri Son HCV RNA sonucu negatif olan hastalarda 204.000,00(97.000,00), pozitif olan 158.000,00(107.000,00) olup Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan Son PLT değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,005$).

Medyan (IQR) Son AFP değeri Son HCV RNA sonucu negatif olan hastalarda 6,10(3,77), pozitif olan 6,17(0,00) olup Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan Son AFP değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,002$).

Medyan (IQR) Son ALT değeri Son HCV RNA sonucu negatif olan hastalarda 16,00(12,00), pozitif olan 26,00(26,00) olup Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan Son ALT değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,000$).

Medyan (IQR) Son Albümin değeri Son HCV RNA sonucu negatif olan hastalarda 3,90(0,70), pozitif olan 3,30(1,40) olup Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan Son Albümin değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,000$).

Medyan (IQR) Son İNR değeri Son HCV RNA sonucu negatif olan hastalarda 1,10(0,25), pozitif olan 1,25(0,20) olup Son HCV RNA sonucu negatif olan hastaların medyan Son İNR değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

4.3.6. Mortalite Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Tablo 38’te Mortalite Durumuna göre hastaların laboratuvar parametreleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 39. Mortalite Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri

Değişkenler	Mortalite Durumu		p*
	Ex (n=74)	Sağ (n=170)	
	Medyan (IQR)	Medyan (IQR)	
Anti HCV	14,00(2,90)	13,70(2,93)	0,168
İlk HGB	13,70(3,23)	14,55(2,70)	0,004
İlk PLT	177.000,00(98.750,00)	211.409,76(85.250,00)	0,000
İlk AFP	6,70(2,45)	6,70(4,32)	0,109
İlk ALT	33,00(38,25)	37,00(35,25)	0,194
İlk Albümin	3,40(0,73)	3,93(0,52)	0,000
İlk İNR	1,09(0,11)	1,09(0,10)	0,669
İlk HCV RNA	278.550,00(815.855,00)	236.600,00(861.220,38)	0,212
Son HGB	12,70(3,55)	13,40(2,05)	0,000
Son PLT	169.000,00(133.750,00)	198.351,90(78.750,00)	0,000
Son AFP	6,17(0,00)	6,17(2,67)	0,032
Son ALT	20,00(27,95)	24,00(24,70)	0,092
Son Albümin	2,70(1,10)	3,90(0,69)	0,000
Son İNR	1,25(0,30)	1,20(0,15)	0,000

*Mann-Whitney U Test

Ex olan hastaların medyan Anti HCV değerlerinin sağ kalan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,168$).

Medyan (IQR) İlk HGB değeri ex olan hastalarda 13,70(3,23), sağ kalan hastalarda 14,55(2,70) olup ex olan hastaların medyan İlk HGB değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,004$).

Medyan (IQR) İlk PLT değeri ex olan hastalarda 177.000,00(98.750,00), sağ kalan hastalarda 211.409,76(85.250,00) olup ex olan hastaların medyan İlk PLT değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,000$).

İlk AFP değerlerinin ex olan hastalar ile sağ kalan hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p=0,109$).

Ex olan hastaların medyan İlk ALT değerlerinin sağ kalan hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,194$).

Medyan (IQR) İlk Albümin değeri ex olan hastalarda 3,40(0,73), sağ kalan hastalarda 3,93(0,52) olup ex olan hastaların medyan İlk Albümin değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,000$).

İlk İNR değerlerinin ex olan hastalar ile sağ kalan hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlendi ($p=0,669$).

Ex olan hastaların medyan İlk HCV RNA değerlerinin sağ kalan hastalara göre daha yüksek olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,212$).

Medyan (IQR) Son HGB değeri ex olan hastalarda 12,70(3,55), sağ kalan hastalarda 13,40(2,05) olup ex olan hastaların medyan Son HGB değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,000$).

Medyan (IQR) Son PLT değeri ex olan hastalarda 169.000,00(133.750,00), sağ kalan hastalarda 198.351,90(78.750,00) olup ex olan hastaların medyan Son PLT değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,000$).

Son AFP değerlerinin ex olan hastalar ile sağ kalan hastalarda aynı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ($p=0,032$).

Ex olan hastaların medyan Son ALT değerlerinin sağ kalan hastalara göre daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,092$).

Medyan (IQR) Son Albümin değeri ex olan hastalarda 2,70(1,10), sağ kalan hastalarda 3,90(0,69) olup ex olan hastaların medyan Son Albümin değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,000$).

Medyan (IQR) Son İNR değeri ex olan hastalarda 1,25(0,30), sağ kalan hastalarda 1,20(0,15) olup ex olan hastaların medyan Son İNR değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,000$).

4.4. Lojistik Regresyon Analizleri

Hastalarda Son HCV RNA sonucunu ve mortalite durumunu belirlemede, Mann-Whitney U Test analizlerinde istatistiki olarak anlamlı sonuçlar veren laboratuvar parametreleri için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi yürütülmüştür.

4.4.1. Son HCV RNA Sonucuna Göre Lojistik Regresyon Analizleri

Hastalarda Son HCV RNA sonucunu belirlemede, ROC analizlerinde istatistiki olarak anlamlı sonuçlar veren laboratuvar parametreleri için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi yürütülmüştür.

Tablo 40. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile Son HCV RNA Sonucunu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

<i>Değişken</i>	<i>Katsayı (B)</i>	<i>Standart Hata (S.E.)</i>	<i>z-Testi (z-Test)</i>	<i>Odds Oranı (OR)</i>	<i>Güven Aralığı (%95 CI)</i>	<i>p</i>
İlk Albümin	-0,008	0,052	-0,149	0,992	0,881-1,105	0,881
İlk HCV RNA	0	0	0,121	1	1-1	0,903
Son PLT	0	0	-0,928	1	1-1	0,353
Son AFP	0,028	0,031	0,887	1,028	0,97-1,106	0,375
Son ALT	0,008	0,006	1,356	1,008	0,999-1,02	0,175
Son Albümin	-0,627	0,294	-2,132	0,534	0,295-0,944	0,033
Son İNR	0,01	0,993	0,01	1,01	0,139-7,244	0,992

Azalan Son Albümin (OR: 1,01; %95 CI: 0,139-7,244; p=0,033) değerinin Son HCV RNA sonucunun negatif olma durumunu arttırdığı tespit edildi.

İlk Albümin değerinin artıp azalmasının Son HCV RNA sonucuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi (p=0,881).

İlk HCV RNA değerinin artıp azalmasının Son HCV RNA sonucuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi (p=0,903).

Son PLT değerinin artıp azalmasının Son HCV RNA sonucuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi (p=0,353).

Son AFP değerinin artıp azalmasının Son HCV RNA sonucuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi (p=0,375).

Son ALT değerinin artıp azalmasının Son HCV RNA sonucuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi (p=0,175).

Son İNR değerinin artıp azalmasının Son HCV RNA sonucuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi (p=0,992).

4.4.2. Mortalite Durumuna Göre Lojistik Regresyon Analizleri

Hastalarda mortalite durumunu belirlemede, ROC analizlerinde istatistiki olarak anlamlı sonuçlar veren laboratuvar parametreleri için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi yürütülmüştür.

Tablo 41. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile Mortalite Durumunu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

<i>Değişken</i>	<i>Katsayı (B)</i>	<i>Standart Hata (S.E.)</i>	<i>z-Testi (z Test)</i>	<i>Odds Oranı (OR)</i>	<i>Güven Aralığı (%95 CI)</i>	<i>p</i>
İlk HGB	0	0,001	0,144	1	1- 1,003	0,885
İlk PLT	0	0	0,773	1	1- 1	0,439

İlk Albümin	0,052	0.069	0,762	1,054	0,907- 1,202	0,446
Son HGB	-0,111	0.103	-1,081	0,895	0,728- 1,091	0,28
Son PLT	0	0	-0,54	1	1- 1	0,589
Son AFP	0	0,034	0,005	1	0,927- 1,075	0,996
Son Albümin	2,763	0.441	6,258	15,845	7,121- 40,488	<0,001
Son İNR	-1,499	1.133	-1,323	0,223	0,019- 1,455	0,186

Artan Son Albümin (OR: 15,845; %95 CI: 7,121- 40,488; $p<0,001$) değerinin ex olma durumunu arttırdığı tespit edildi.

İlk HGB değerinin artıp azalmasının mortalite durumuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi ($p=0,885$).

İlk PLT değerinin artıp azalmasının mortalite durumuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi ($p=0,439$).

İlk Albümin değerinin artıp azalmasının mortalite durumuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi ($p=0,446$).

Son HGB değerinin artıp azalmasının mortalite durumuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi ($p=0,28$).

Son PLT değerinin artıp azalmasının mortalite durumuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi ($p=0,589$).

Son AFP değerinin artıp azalmasının mortalite durumuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi ($p=0,996$).

Son İNR değerinin artıp azalmasının mortalite durumuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı izlendi ($p=0,186$).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2014-2024 yılları arasında başvuran ve Hepatit C tanısı alan 244 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, hastalara uygulanan tedavi rejimleri ve tedavi yanıt durumları değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, ülkemizde ve dünyada yapılan benzer araştırmalarla karşılaştırıldığında bir takım önemli benzerlikler ve bazı farklılıklar göstermektedir. (65). Çalışmamızın örnekleme G*Power analiziyle belirlenen 210 olgunun üzerinde olup, istatistiksel gücü artıran bir hasta sayısına ulaşılmıştır.

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde, hastaların %64,75'inin erkek, %35,25'inin kadın olduğu görülmektedir. Literatürde HCV enfeksiyonunun erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Yaş dağılımı incelendiğinde, en genç hastanın 11, en yaşlı hastanın ise 95 yaşında olduğu ve medyan yaşı 64 olduğu belirlenmiştir. Bu durum, HCV enfeksiyonunun toplumda genel olarak ileri yaşlarda klinik bulgu verdiğini düşündürmektedir. Çeşitli çalışmalarda da HCV enfeksiyonunun yaş ilerledikçe daha sık saptandığı, yaşlı hastalarda hastalığın daha komplike seyredebildiği rapor edilmiştir. Bizim bulgularımız da bu verilerle uyumludur (14).

Anti-HCV değerlerinin medyanı 13,70 olarak bulunmuştur. Literatürde, yüksek antikor düzeylerinin aktif enfeksiyonla korelasyon gösterebildiği, ancak tek başına viremi varlığını belirlemede yetersiz bir belirteç olduğu vurgulanmaktadır. Özellikle S/CO değerlerinin 8,13 üzeri olması, HCV RNA pozitifliği ile anlamlı ilişki göstermektedir. Mehmet ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da buna benzer sonuçlar görülmüştür (131).

Örneklemimizin zaman aralığı, interferon/ribavirin temelli tedavi rejimlerinden doğrudan etkili antivirallere (DEA) geçiş dönemini kapsamaktadır. Türkiye’de ilk DEA onayı 2015’te verilmiş, SGK geri ödemesi Haziran 2016’da başlamıştır; bu tarihsel kırılma, çalışmamızda interferon temelli rejimlerin sınırlı, DEA’ların ise giderek artan kullanımını açıklamaktadır (132).

Hastalarımızın %38,11’inin tedavi aldığı bilinmektedir. Tedavi rejimleri arasında hem klasik pegile interferon + ribavirin kombinasyonları hem de doğrudan etkili antiviral (DEA) ajanlar yer almaktadır. DEA rejimlerinin süresinin kısa olması (örneğin Maviret için 8 hafta, Harvoni için 6 ay) güncel kılavuzlarla uyumludur. Türkiye Hepatit C Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023’e göre, pan-genotipik DEA rejimleri ile 8–12 haftalık tedaviyle %95’in üzerinde kür sağlanabilmektedir (130).

Çalışmamızda tedavi başarı oranı %94,05 olarak bulunmuştur. Bu oran, DEA rejimlerinin etkinliğini desteklemektedir. Gerçek yaşam verilerine göre, Glekaprevir/Pibrentasvir gibi ikinci kuşak DEA ajanları ile SVR oranları %97,2’ye kadar çıkmaktadır. Mehmet ve arkadaşlarının çalışmasında SVR-12(12. Haftada kalıcı virülen yanıt) %95-100 arasında saptanmıştır (133).

Çalışmamızda RNA negatifleşme süresinin medyanı 2,5 ay olarak bulunmuştur. Bu, DEA tedavilerinin hızlı virolojik yanıt sağladığını göstermektedir. Asselah ve ark.’nın (2018) incelemesinde DEA rejimlerinin çoğunda 8-12 haftalık tedavi sonrası SVR ve viral yük düşüşü erken dönemde belirgin şekilde görülmüştür. Örneğin, Glekaprevir/Pibrentasvir rejimi kullanan hastalarda 8 haftalık uygulama sonrası hızlı RNA negatifleşmesi bildirilmiş; bu durumda bizim çalışmamızdaki medyan negatifleşme süresi literatür ile uyumlu görünmektedir. (134)

Çalışmanın güçlü yönleri arasında geniş örneklem ve çoklu tedavi rejimlerinin değerlendirilmesi yer almaktadır. Ancak, tedavi öyküsü bilinmeyen hasta oranının yüksek olması (%61,89), hastaların takiplerine düzenli gelmemesi, coğrafik nedenler ve bazı rejimlerdeki hasta sayısının düşük olması (örneğin Virion+Sovaldi için n=2), istatistiksel analizlerin gücünü sınırlamaktadır. Ayrıca genotip bilgisi, komorbiditeler ve yan etki profilleri gibi klinik parametrelerin eksikliği, tedavi başarısının daha ayrıntılı yorumlanmasını zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda anti-HCV pozitif 244 hastanın ilk hemoglobin (HGB) medyan değeri 14,35 g/dL iken, tedavi sonrası bu değer 13,07 g/dL’ye düşmüştür. Bu düşüş, özellikle interferon bazlı tedavilerde sık görülen hematolojik yan etkilerle uyumludur. Benzer şekilde, Akhan ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada pegile interferon + ribavirin tedavisi alan hastalarda hemoglobin düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiş ve bu durum ribavirin kaynaklı hemolitik anemi ile ilişkilendirilmiştir (135). Bu bulgu, bizim çalışmamızda gözlenen hemoglobin düşüşüyle örtüşmektedir ve tedavi rejimlerinin hematolojik takibini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda ilk trombosit (PLT) medyan değeri 208.000/mm³ iken, tedavi sonrası bu değer 198.351/mm³ olarak saptanmıştır. Bu düşüş, HCV enfeksiyonunun trombositopenine sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Şahin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitif bireylerde PLT sayısının anlamlı şekilde düşük olduğu ve HCV ile trombositopeni arasında negatif korelasyon bulunduğu bildirilmiştir (136). Bu veri, bizim çalışmamızdaki PLT düşüşünü desteklemekte ve HCV'nin hematolojik etkilerine dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda ALT medyan değeri tedavi öncesi 35 IU/L iken, tedavi sonrası 22 IU/L'ye düşmüştür. Albümin medyan değeri ise 3,80 g/dL'den 3,51 g/dL'ye gerilemiştir. ALT düşüşü, karaciğer enflamasyonunun azaldığını gösterirken, albümin düzeyindeki değişiklik karaciğer rezervi hakkında bilgi vermektedir.

Kirişçi ve arkadaşlarının çalışmasında ALT düzeylerinin histolojik aktivite indeksi (HAI) ve fibrozis skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (137). Bu bulgu, bizim çalışmamızda ALT düşüşünün tedaviye yanıtla ilişkili olduğunu desteklemektedir. Albümin düzeyleri ise karaciğer fonksiyonunun daha uzun vadeli göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda INR medyan değeri 1,09 iken, tedavi sonrası 1,25'e yükselmiştir. USG bulgularına göre hastaların %15,98'i başlangıçta sirotik iken, tedavi sonrası bu oran %15,16 olarak yakın oranlarda kalmıştır.

Türkiye Hepatit C Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023'e göre, INR değerleri ve USG bulguları karaciğer rezervi ve fibrozis derecesinin değerlendirilmesinde en temel parametrelerdendir. Bizim çalışmamızda INR'deki hafif yükseliş, tedavi sonrası koagülasyon parametrelerinin dikkatle izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda son HCV RNA sonucu bilinen 154 hastanın %69,48'inde (n=107) negatifleşme, %30,52'sinde (n=47) ise pozitiflik saptanmıştır. Bu bulgu, çalışmamızda uygulanan tedavi rejimlerinin yaklaşık üçte ikisinde kalıcı virolojik yanıt sağladığını göstermektedir. Ayrıca, tüm kohortta mortalite oranı %30,33 (n=74) olup, %69,67 (n=170) hasta yaşamını sürdürmektedir. Bu oran, HCV enfeksiyonunun uzun dönem prognozuna ilişkin önemli ipuçları sunmaktadır. Mortalite açısından bakıldığında, Reig ve ark. yapmış olduğu çalışmada HCV ilişkili sirozu olan hastalarda, tedavi ile SVR elde edenlerde mortalitenin belirgin azaldığını göstermiştir (138). Çalışmamızda mortalite oranının %30 gibi yüksek bulunması, HCV'ye eşlik eden ileri karaciğer hastalığı, komorbiditeler ve takip süresinin uzun olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca, RNA pozitif kalan grupta mortalitenin daha yüksek olabileceği düşünülebilir; bu da literatürde bildirilen "kalıcı virolojik yanıtın sağlanamamasının mortaliteyi artırdığı" bulgularıyla uyumludur.

Çalışmamızda kadın hastaların hem ilk hem de son hemoglobin (HGB) değerlerinin erkek hastalara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (p=0,000). Benzer şekilde, ilk albümin düzeyleri de kadınlarda daha düşük bulunmuştur (p=0,001). Bu durum, kadınlarda hematolojik ve hepatik rezervin erkeklere kıyasla daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç literatürde Mahmoud Saif-Al-Islam ve ark. (2020) "Impact of Gender Difference on Characteristics and Outcome of Chronic Hepatitis C" çalışmasında 775 kronik HCV hastasında ilk hemoglobin ve albümin düzeylerinin erkeklerde daha yüksek, kadınlarda daha düşük olduğu bildirilmiştir; ayrıca, albümin düzeylerinin de kadınlarda daha düşük olması, karaciğer fonksiyonlarının cinsiyete bağlı farklılık gösterebileceğini ortaya koymuştur (139).

65 yaş ve altı ile >65 yaş grupları arasında birçok parametrede farklılık saptanmıştır: İlk HGB, PLT, AFP, Albümin ve İlk HCV RNA değerleri yaşla beraber kötüleşme eğilimindedir (örneğin İlk Albümin: ≤65

yaş medyan 3,93 vs. >65 yaş medyan 3,50, $p = 0,000$; İlk HCV RNA değerleri ≤ 65 yaş medyan ~ 189.000 vs. >65 yaş ~ 375.550 , $p = 0,031$). Son PLT ve Son Albümin de benzer şekilde daha genç grupta daha iyi bulunmuş; yaşın artmasıyla biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin düşüşü görülmüştür.

Literatürde Magri A ve ark., çalışmasında yaşın, özellikle kadınlardaki viral yükü etkileyen bağımsız bir değişken olduğu; ileri yaş = daha yüksek HCV RNA ve daha kötü laboratuvar göstergeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140). Bu sonuçlar da çalışmamızdaki yaş>parametre kötüleşmesi bulgularıyla paraleldir. Bu da klinikte ileri yaş hastalarda HCV yönetiminde biyokimyasal takibin özellikle önemli olduğunu ve yaş faktörünün tedavi planlamasında göz önünde bulundurulması gerektiğini gösteriyor.

Çalışmamızda tedavi başarı durumu bilgisi olan 84 hastada başarı yüksektir (%94,05). Ancak başarılı-başarısız grupları arasında, Anti-HCV, İlk HGB, İlk PLT, İlk AFP, İlk ALT, İlk Albümin, İlk İNR, İlk HCV RNA, Son HGB vs. birçok parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış; sadece bazı parametrelerde zayıf eğilimler gözlenmiştir.

Literatürde Saif-Al-Islam ve ark. çalışmasında hem erkek hem kadınlarda DAA tedavisi sonrası SVR12 oranları %98'in üzerinde olmasına rağmen, başlangıçtaki albümin ve trombosit düzeylerinin daha iyi olanların terapötik yanıtta belirgin avantaj gösterdiğini bildirmişlerdir (139).

Çalışmamızda, son HCV RNA sonucu negatif olan 107 hasta ile RNA pozitif olan 47 hasta arasında yapılan karşılaştırmalarda, negatifleşen grupta ilk albümin ve son albümin değerleri anlamlı derecede daha yüksek, ilk HCV RNA yükü, son ALT, son PLT ve son İNR daha düşük bulunmuştur. Bu durum, virolojik yanıt (RNA negatifleşme) elde eden hastalarda karaciğer fonksiyon göstergelerinin ve hematolojik parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası daha iyi durumda olabileceğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda negatif RNA grubunun pozitif RNA grubuna göre bu parametrelerde daha iyi performans göstermesi, antiviral tedavi rejimlerinin etkili olduğunu ve tedavi sonrası laboratuvar takibinin prognostik değerinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle albümin ve trombosit gibi parametreler, RNA negatifleşme için erken dönemde tahmin edici olabilir. Bu da klinik uygulamada, tedavi başlamadan önce ve tedavi sürecinde bu laboratuvar parametrelerinin göz önünde bulundurulmasını; düşük albümin, yüksek RNA yükü gibi olumsuz göstergelerin erken müdahale ve takip stratejilerinin planlanmasında kullanılmasını önermektedir.

Çalışmamızda mortalite ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ex olan hastalarda ilk ve son HGB, ilk ve son PLT ile ilk ve son albümin değerlerinin sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha düşük; son INR değerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,05$). Ayrıca, AFP düzeyleri sağ kalanlarda daha düşük seyretmekle birlikte, yalnızca son AFP'de gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p = 0,032$). Bu bulgular, mortal seyreden hastalarda hematolojik bozulma, hipoalbüminemi ve koagülopati belirginliği ile karakterize bir tabloya işaret etmektedir.

Literatürde benzer şekilde, Ioannou ve arkadaşları tarafından ABD'de 62.354 HCV hastası üzerinde yapılan geniş kohort çalışmasında düşük trombosit sayısı ($< 150.000/\mu\text{L}$) ve düşük albümin düzeyinin ($< 3,5$ g/dL) mortalite ile güçlü biçimde ilişkili olduğu bildirilmiştir (141). Chou ve ark. çalışmalarında, albümin düzeyindeki her 1 g/dL azalmanın mortalite riskini %20 oranında artırdığı, INR yüksekliğinin de bağımsız prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir (142).

Bizim çalışmamızda mortal seyreden hastalarda düşük hemoglobin ve trombosit düzeylerinin yanı sıra belirgin hipoalbüminemi ve artmış INR'nin bulunması, karaciğer rezervinin zayıflığını ve ilerlemiş hepatik disfonksiyonu göstermektedir. Bu bulgular literatürle uyumlu olup, albümin, INR ve trombosit değerlerinin

klirik takipte prognostik belirteçler olarak dikkate alınabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, AFP'deki sınırlı fark, mortaliteyi öngörmeye tümör belirteçlerinin sınırlı rol oynadığını, daha çok karaciğer fonksiyon göstergelerinin belirleyici olduğunu düşündürmektedir.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, Son HCV RNA sonucunu belirlemede yalnızca son albümin düzeyi anlamlı bulunmuş, düşük albümin düzeyinin RNA pozitif kalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (OR=0,534; %95 CI: 0,295–0,944; p=0,033). Diğer parametreler (ilk albümin, ilk HCV RNA, PLT, AFP, ALT, INR) anlamlı katkı sağlamamıştır. Bu sonuç, karaciğer fonksiyonunu yansıtan albümin düzeyinin tedavi başarısını ve virolojik yanıtı öngörmeye kritik rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Literatürde de benzer şekilde Kirişçi ve ark. çalışmalarında, kronik HCV hastalarında serum HCV RNA düzeylerinin karaciğer histolojisini doğrudan etkilemediğini, ancak ALT düzeylerinin histolojik aktivite ve fibrozis ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (137). Bu bağlamda, bizim çalışmamızda RNA negatifleşmesi ile birlikte albümin düzeyinin yüksek bulunması, karaciğer rezervinin tedavi başarısında belirleyici olduğunu desteklemektedir.

Mortaliteyi öngörmeye yapılan lojistik regresyon analizinde, en güçlü değişken son albümin düzeyi anlamlı bulunmuş, düşük albüminin mortalite riskini artırdığı saptanmıştır (OR=16,845; %95 CI: 7,53–43,427; p<0,001). Bu bulgu, serum albümin düzeyinin karaciğer fonksiyonları ve genel sağlık durumu hakkında değerli bilgiler sunduğunu ve mortalite riskini öngörebileceğini göstermektedir. Noh ve arkadaşları da düşük albümin düzeyinin karaciğerle ilişkili mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (143). Diğer laboratuvar parametreleri mortaliteyi öngörmeye bağımsız faktörler olarak anlamlılık göstermemiştir. Bu bulgu, albüminin hem karaciğer fonksiyonunu hem de genel prognozu belirlemede en kritik biyokimyasal parametrelerden biri olduğunu göstermektedir.

Diğer laboratuvar parametrelerinin (ilk HGB, ilk PLT, ilk albümin, son HGB, son PLT, son AFP, son INR) mortalite durumuna istatistiksel olarak anlamlı bir katkı sağlamadığı gözlemlenmiştir. Bu parametrelerin mortalite riskini tahmin etmede sınırlı bir rol oynadığını düşündürmektedir.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada, anti-HCV pozitif 244 hastanın demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, tedavi rejimleri, tedavi yanıtları, son HCV RNA sonuçları ve mortalite durumları ayrıntılı olarak değerlendirilmiş; elde edilen bulgular güncel literatür ile karşılaştırılmıştır.

Çalışma popülasyonunun çoğunluğunu erkek hastalar (%64,75) oluşturmuş, Median yaş 64 yıl olarak saptanmıştır. Tedavi alan hastaların oranı %38,11 olup, uygulanan rejimler arasında hem pegile interferon + ribavirin kombinasyonları hem de doğrudan etkili antiviral (DEA) tedaviler yer almıştır. DEA tedavilerinin daha kısa sürede (2–3 ay) yüksek başarı oranları (%94,05) sağladığı görülmüştür.

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde, başlangıç ve tedavi sonrası hemoglobin, trombosit, albümin, ALT, AFP ve INR değerlerinde anlamlı değişiklikler gözlenmiş; özellikle tedavi başarısı ile albümin düzeylerindeki artış ve ALT düzeylerindeki düşüş arasında belirgin ilişki saptanmıştır. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda, erkeklerde ve genç yaş grubunda hematolojik ve biyokimyasal rezervin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Son HCV RNA sonucu negatif olan hastalarda, albümin düzeylerinin daha yüksek, ALT ve INR değerlerinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, virolojik yanıtın karaciğerin sentetik ve biyokimyasal fonksiyonları ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Mortalite analizlerinde, ex olan hastalarda hem başlangıç hem de tedavi sonrası hemoglobin, trombosit ve albümin düzeylerinin anlamlı şekilde düşük, INR değerlerinin ise yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, hematolojik ve karaciğer rezervinin mortalite üzerinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde, son albümin düzeyi hem HCV RNA negatifliği hem de mortalite açısından bağımsız ve güçlü bir belirleyici olarak öne çıkmıştır. Düşük albümin düzeyi, mortalite riskini anlamlı derecede artırırken; yüksek albümin düzeyi, tedavi başarısı ile ilişkili bulunmuştur. Diğer parametreler (PLT, AFP, ALT, INR, başlangıç HCV RNA) çok değişkenli analizde bağımsız prognostik değer göstermemiştir.

Bu sonuçlar, kronik HCV enfeksiyonunda tedavi başarısının ve sağkalımın yalnızca virolojik yanıtla değil, aynı zamanda karaciğerin fonksiyonel kapasitesi ile de yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle albümin düzeyi hem tedavi yanıtının hem de mortalitenin güçlü bir biyobelirteç olarak öne çıkmakta; klinik takip ve risk sınıflandırmasında öncelikli olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

7.KAYNAKÇA

1. Bradley, D. W., Krawczynski, K., Beach, M. J., & Purdy, M. A. (1991). Non-A, non-B hepatitis: toward the discovery of hepatitis C and E viruses. *Seminars in liver disease*, 11(2), 128–146. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040431>.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
3. Umar, M., Khan, A. G., Abbas, Z., Arora, S., UK, A. A. N., Elewaut, A., ... & Ferenci, P. (2013). Diagnosis, management and prevention of hepatitis C. *Prevention*, 10, 4.

4. Basit H, Tyagi I, Koirala J. Hepatitis C. basım yeri bilinmiyor : StatPearls [İnternet], 26 MART 2023.
5. Li, H.-C., Yang, C.-H., & Lo, S.-Y. (2021). Hepatit C Viral Replikasyon Kompleksi. *Virüsler* , 13 (3), 520. <https://doi.org/10.3390/v13030520>.
6. Li, H. C., Yang, C. H., & Lo, S. Y. (2021). Cellular factors involved in the hepatitis C virus life cycle. *World journal of gastroenterology*, 27(28), 4555–4581. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4555>.
7. Umar, M., Khan, A. G., Abbas, Z., Arora, S., UK, A. A. N., Elewaut, A., ... & Ferenci, P. (2013). Diagnosis, management and prevention of hepatitis C. *Prevention*, 10, 4.
8. Roudot-Thoraval, Françoise. Epidemiology of hepatitis C virus infection. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210740120303624>). Créteil, France : Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology,, 2021. Cilt Volume 45, Issue 3,.
9. Lavanchy, D. (2009). The global burden of hepatitis C. *Liver international*, 29, 74-81. [Çevrimiçi]
10. Gaeta, G. B., Stroffolini, T., Chiaramonte, M., Ascione, T., Stornaiuolo, G., Lobello, S., ... & Rizzetto, M. (2000). Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology*, 32(4), 824-827. [Çevrimiçi]
11. Rizzetto, M., Canese, M. G., Arico, S., Crivelli, O., Trepo, C., Bonino, F., & Verme, G. (1977). Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*, 1. [Çevrimiçi]
12. Miao, Z., Zhang, S., Ou, X., Li, S., Ma, Z., Wang, W., ... & Pan, Q. (2020). Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *The Journal of infectious diseases*, 221(10), 1677-1687. [Çevrimiçi]
13. Sagnelli, C., Pisaturo, M., Curatolo, C., Codella, A. V., Coppola, N., & Sagnelli, E. (2021). Hepatitis B virus/hepatitis D virus epidemiology: Changes over time and possible future influence of the SARS-CoV-2 pandemic. *World Journal of Gastroenterology*, . [Çevrimiçi]
14. Tozun, N., Özdoğan, OSMAN, Çakaloğlu, Y., İdilman, RAMAZAN, Karasu, Z., Akarca, ULUS, ... & Ergonul, O. Türkiye'de hepatit B ve C virüs

enfeksiyonlarının seroprevalansı ve risk faktörleri: bir saha çalışması TURHEP çalışması. Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon , 21 (11), 1020-1026. [Çevrimiçi] 2015.

15. Taskin, M. H., Gunal, O., Arslan, S., Kaya, B., Kilic, S. S., Akkoyunlu, G. K., & Yazici, Z. (2020). Epidemiological findings on hepatitis C infection in a tertiary level hospital in mid-northern anatolia in Turkey: A four-year analysis. [Çevrimiçi]

16. Alter, M. J. (2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. World journal of gastroenterology: WJG, 13(17), 2436. [Çevrimiçi]

17. Shepard, C. W., Finelli, L., & Alter, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. The Lancet infectious diseases, 5(9), 558-567. [Çevrimiçi]

18. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. [Çevrimiçi]

19. Di Stefano, R., Stroffolini, T., Ferraro, D., Usticino, A., Valenza, L. M., Montalbano, L., ... & Craxi, A. (2002). Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. Journal of medical virology, 67(3), 3. [Çevrimiçi]

20. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi - Yayınların. [Çevrimiçi]

21. Yildirim, B., Barut, S., Bulut, Y., Yenişehirli, G., Ozdemir, M., Cetin, I., ... & Sahin, S. (2009). Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. The Turkish journal of g. [Çevrimiçi]

22. Sallam, M., & Halil, R. (2024). Hepatit C Virüsüne Çağdaş Bakışlar: Kapsamlı Bir İnceleme. Mikroorganizmalar, 12(6), 1035.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms12061035>. [Çevrimiçi]

23. Niepmann, M. ve Gerresheim, GK (2020). Hepatit C Virüsü Translasyon Düzenlemesi. Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi , 21 (7), 2328.

<https://doi.org/10.3390/ijms21072328>. [Çevrimiçi]

24. Inhibition of hepatitis C virus IRES-mediated translation by small RNAs analogous to stem-loop structures of the 5'-untranslated region. Academic.oup.com. [Çevrimiçi] 1 3 2004.

https://academic.oup.com/nar/article/32/5/1678/2380558?utm_source=chatgpt.com&login=false. Pages 1678–1687.

25. Martinez, M. A., & Franco, S. (2020). Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity. Viruses, 13(1), 41. <https://doi.org/10.3390/v13010041>.

26. Penin F. (2003). *Structural biology of hepatitis C virus*. *Clinics in liver disease*, 7(1), 1–vii. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(02\)00066-1](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(02)00066-1).
27. Piñeiro, D., & Martinez-Salas, E. (2012). *RNA structural elements of hepatitis C virus controlling viral RNA translation and the implications for viral pathogenesis*. *Viruses*, 4(10), 2233–2250.
28. Neufeldt, C. J., Joyce, M. A., Van Buuren, N., Levin, A., Kirkegaard, K., Gale Jr, M., ... & Wozniak, R. W. (2016). *The hepatitis C virus-induced membranous web and associated nuclear transport machinery limit access of pattern recognition receptors to vi.*
29. *The elusive function of the hepatitis C virus p7 protein.*, Ali M. Atoom, Nathan G.A. Taylor, Rodney S. Russell,. Pages 377–387,, basım yeri bilinmiyor : *Virology*,, 2014, Cilt Volumes 462–463,.
30. Zhou, H., Wu, J., Yu, Y., Dai, Y., Jin, X., Sun, Q., Che, F., Zhang, Y., & Cheng, J. (2023). *Establishment and Evaluation of Recombinant Expression of HCV Transmembrane Protein (p7) and Detection of Anti-p7 Antibody in Serum of HCV-Infected Patients by Ch.*
31. Pang, P. S., Jankowsky, E., Planet, P. J., & Pyle, A. M. (2002). *The hepatitis C viral NS3 protein is a processive DNA helicase with cofactor enhanced RNA unwinding*. *The EMBO journal*, 21(5), 1168–1176. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.5.1168>.
32. *Interplay between NS3 protease and human La protein regulates translation-replication switch of Hepatitis C virus*. *Sci Rep* 1, 1 (2011). <https://doi.org/10.1038/srep00001>. Ray, U., Das, S.
33. El-Araby, M. E., Omar, A. M., Soror, S. H., Arold, S. T., Khayat, M. T., Asfour, H. Z., Bamane, F., & Elfaky, M. A. (2020). *Synthetic bulky NS4A peptide variants bind to and inhibit HCV NS3 protease*. *Journal of advanced research*, 24, 251–259. <https://doi.org/10.1016/j.j.1462-5822.2012.01773.x>.
34. Li, S., Yu, X., Guo, Y., & Kong, L. (2012). *Interaction networks of hepatitis C virus NS4B: implications for antiviral therapy*. *Cellular microbiology*, 14(7), 994–1002. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2012.01773.x>.
35. Rai, R., & Deval, J. (2011). *New opportunities in anti-hepatitis C virus drug discovery: targeting NS4B*. *Antiviral research*, 90(2), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.01.009>.

36. Mangyung Kandangwa, Qiang Liu,. HCV NS5A hyperphosphorylation is involved in viral translation modulation,. [Çevrimiçi] 2019.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.105..> ISSN 0006-291X,.

37. *Hepatitis C virus RNA translation*. Niepmann, M. basım yeri bilinmiyor : Curr. Top. Microbiol. Immunol., 2013.

38. Brett Hoffman, Qing Shi,Qiang Liu,. K312 and E446 are involved in HCV RNA translation modulation by NS5A domains II and III. [Çevrimiçi]

<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2015.07.007.>

39. Timothy L. Tellinghuisen, Joseph Marcotrigiano, Alexander E. Gorbalenya, Charles M. Rice. The NS5A Protein of Hepatitis C Virus Is a Zinc Metalloprotein. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407787200.> 2004. Cilt 279, 47.

40. He, Y., Staschke, K. A., & Tan, S. L. (2006). HCV NS5A: A Multifunctional Regulator of Cellular Pathways and Virus Replication. In S. L. Tan (Ed.), *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. Horizon Bioscience. [Çevrimiçi]

41. Zhao, F., Liu, N., Zhan, P., Jiang, X., & Liu, X. (2015). Discovery of HCV NS5B thumb site I inhibitors: core-refining from benzimidazole to indole scaffold. *European journal of medicinal chemistry*, 94, 218–228. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.01.> [Çevrimiçi]

42. Marascio, N., Torti, C., Liberto, M., & Focà, A. (2014). Update on different aspects of HCV variability: focus on NS5B polymerase. *BMC infectious diseases*, 14 Suppl 5(Suppl 5), S1. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-S5-S1.> [Çevrimiçi]

43. 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. [Çevrimiçi]

44. Barth, H., Cerino, R., Arcuri, M., Hoffmann, M., Schürmann, P., Adah, M. I., Gissler, B., Zhao, X., Ghisetti, V., Lavezzo, B., Blum, H. E., von Weizsäcker, F., Vitelli, A., Scarselli, E., & Baumert, T. F. Scavenger receptor class B type I and hepatitis C virus infection of primary tupaia hepatocytes. *Journal of virology*, 79(9), 5774–5785. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.9.5774-5785.2005.> [Çevrimiçi] 2005.

45. Evans, M. J., von Hahn, T., Tscherne, D. M., Syder, A. J., Panis, M., Wölk, B., Hatzioannou, T., McKeating, J. A., Bieniasz, P. D., & Rice, C. M. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*, 446(7137), 801–805. <https://doi.org/10.1038/nature05654.> [Çevrimiçi] 2007.

46. Zeisel, M. B., Felmlee, D. J., & Baumert, T. F. (2013). Hepatitis C virus entry. *Current topics in microbiology and immunology*, 369, 87–112. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_4. [Çevrimiçi]
47. Sauter, D., Himmelsbach, K., Kriegs, M., Yepes, M. C., & Hildt, E. (2009). Localization determines function: N-terminally truncated NS5A fragments accumulate in the nucleus and impair HCV replication. *Journal of hepatology*, 50(5), 861-871. [Çevrimiçi]
48. Shimakami, T., Honda, M., Kusakawa, T., Murata, T., Shimotohno, K., Kaneko, S., & Murakami, S. (2006). Effect of hepatitis C virus (HCV) NS5B-nucleolin interaction on HCV replication with HCV subgenomic replicon. *Journal of virology*, 80(7), 3332–3340. . [Çevrimiçi] <https://doi.org/10.1128/JVI.80.7.3332-3340.2006>.
49. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL LJ. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. ve 2018. [Çevrimiçi]
50. Fukuhara, T., & Matsuura, Y. (2013). Role of miR-122 and lipid metabolism in HCV infection. *Journal of gastroenterology*, 48, 169-176. [Çevrimiçi]
51. Moradpour, D., Penin, F., & Rice, CM (2007). Hepatit C virüsünün replikasyonu. *Doğa mikrobiyolojisi incelemeleri* , 5 (6), 453-463. [Çevrimiçi]
52. Petersen, S. V., Thiel, S., & Jensenius, J. C. (2001). The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular immunology*, 38(2-3), 133-149. [Çevrimiçi]
53. Eisen, D. P., & Minchinton, R. M. (2003). Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 37(11), 1496-1505. [Çevrimiçi]
54. Andre, P., Komurian-Pradel, F., Deforges, S., Perret, M., Berland, J. L., Sodoyer, M., ... & Lotteau, V. (2002). Characterization of low-and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *Journal of virology*, 76(14), 6919-6928. [Çevrimiçi]
55. Bassendine, M. F., Nielsen, S. U., Bridge, S. H., Felmlee, D. J., Sheridan, D. A., Packard, C. J., & Neely, R. D. (2017). Hepatitis C virus and atherosclerosis: A legacy after virologic cure?. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 41(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.09.008>. [Çevrimiçi]
56. Timpe, JM, Stamataki, Z., Jennings, A., Hu, K., Farquhar, MJ, Harris, HJ, ... & McKeating, JA (2008). Nötrale edici antikorların varlığında hepatoma

hücrelerinde hepatit C virüsü hücre-hücre iletimi. *Hepatoloji* , 47 (1), 17-24.
[Çevrimiçi]

57. Cai, Q., Zhao, Z., Liu, Y., Shao, X., & Gao, Z. (2013). Comparison of three different HCV genotyping methods: core, NS5B sequence analysis and line probe assay. *International journal of molecular medicine*, 31(2), 347–352.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1209>. [Çevrimiçi]

58. Singh, S., Malhotra, V., & Sarin, S. K. (2004). Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in India. *The Indian journal of medical research*, 119(4), 145–148. [Çevrimiçi]

59. Hnatyszyn, H. J. (2005). Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antiviral therapy*, 10(1), 1-11.
[Çevrimiçi]

60. 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*, 61(1), 77-87. [Çevrimiçi]

61. Apr, Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev*. 2000, 10755999, 13(2):223-35. doi: 10.1128/CMR.13.2.223. PMID: ve PMC100152., PMCID:. [Çevrimiçi]

62. Nguyen MH, Keffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct ve 16234071., 3(10 Suppl 2):S97-S101. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00711-1. PMID:. [Çevrimiçi]

63. Lau, J. Y., Davis, G. L., Prescott, L. E., Maertens, G., Lindsay, K. L., Qian, K., ... & Hepatitis Interventional Therapy Group*. (1996). Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 124(10), 868-876. [Çevrimiçi]

64. Pybus, O. G., Cochrane, A., Holmes, E. C., & Simmonds, P. (2005). The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 5(2), 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2004.08.001>. [Çevrimiçi]

65. Guntipalli, P., Pakala, R., Kumari Gara, S., Ahmed, F., Bhatnagar, A., Endaya Coronel, M. K., Razzack, A. A., Solimando, A. G., Thompson, A., Andrews, K., Enebong Nya, G., Ahmad, S., Ranaldo, R., Cozzolongo, R., & Shahini, E. (2021).

Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta gastro-enterologica Belgica*, 84(4), 637–656. <https://doi.org/10.51821/84.4.015>.

[Çevrimiçi]

66. 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.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06527-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06527-7). [Çevrimiçi]

67. Polaris Observatory HCV Collaborators (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2(3), 161–176. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9). [Çevrimiçi]

68. Lo Re, V., 3rd, & Kostman, J. R. (2005). Management of chronic hepatitis C. *Postgraduate medical journal*, 81(956), 376–382.

<https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.025403>. [Çevrimiçi]

69. Zingaretti, C., De Francesco, R., & Abrignani, S. (2014). Why is it so difficult to develop a hepatitis C virus preventive vaccine?. *Clinical Microbiology and Infection*, 20, 103–109. [Çevrimiçi]

70. Terrault N. A. (2002). Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 36(5 Suppl 1), S99–S105.

<https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36797>. [Çevrimiçi]

71. Conry-Cantilena, C., VanRaden, M., Gible, J., Melpolder, J., Shakil, A. O., Viladomiu, L., Cheung, L., DiBisceglie, A., Hoofnagle, J., & Shih, J. W. (1996).

Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 334(26), 1691–1696.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199606273342602>. [Çevrimiçi]

72. Stambouli, O. (2014). Hepatitis C virus: molecular pathways and treatments. Published by OMICS Group eBooks, pp47–48. [Çevrimiçi]

73. Thomas, D. L., Villano, S. A., Riester, K. A., Hershow, R., Mofenson, L. M., Landesman, S. H., ... & Women and Infants Transmission Study. (1998). Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *Journal of Infectious Diseases*, 177(6), 1480–1488. [Çevrimiçi]

74. Ozaras, R., & Tahan, V. (2009). Acute hepatitis C: prevention and treatment. *Expert review of anti-infective therapy*, 7(3), 351-361. [Çevrimiçi]
75. KAŞKATEPE, B. VİRAL HEPATİTLER. [Çevrimiçi]
76. Moradpour, D., & Blum, H. E. (2004). Hepatitis C [Hepatitis C]. *Therapeutische Umschau. Revue therapeutique*, 61(8), 493–498. <https://doi.org/10.1024/0040-5930.61.8.493>. [Çevrimiçi]
77. Soriano, V., Puoti, M., Sulkowski, M., Cargnel, A., Benhamou, Y., Peters, M., ... & Rockstroh, J. (2007). Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV–HIV International Panel. *Aids*, 21(9), 1073-1089. [Çevrimiçi]
78. Zaltron, S., Spinetti, A., Biasi, L., Baiguera, C., & Castelli, F. (2012). Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC infectious diseases*, 12(Suppl 2), S2. [Çevrimiçi]
79. Petruzzello, A. (2018). Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma. *The open virology journal*, 12, 26. [Çevrimiçi]
80. Angelico, M., Cillo, U., Fagioli, S., Gasbarrini, A., Gavrila, C., Marianelli, T., ... & Zamboni, F. (2011). Liver Match Investigators. Liver Match, a prospectiveobservational cohort study on liver transplantation in Italy: study design andcurrent practice of donor-recipient matching. *DIGESTIVE AND LIVER DISEASE*. [Çevrimiçi]
81. D’Amico, G., Morabito, A., D’Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology international*, 12, 34-43. [Çevrimiçi]
82. Alazawi, W., Cunningham, M., Dearden, J., & Foster, G. R. (2010). Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32(3), 344-355. [Çevrimiçi]
83. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>. [Çevrimiçi]

84. Chen, S. L., & Morgan, T. R. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*, 3(2), 47–52.
<https://doi.org/10.7150/ijms.3.47>. [Çevrimiçi]
85. Kuna, L., Jakab, J., Smolic, R., Wu, G. Y., & Smolic, M. (2019). HCV Extrahepatic Manifestations. *Journal of clinical and translational hepatology*, 7(2), 172–182. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00049>. [Çevrimiçi]
86. Ferri, C., Monti, M., La Civita, L., Longombardo, G., Greco, F., Pasero, G., ... & Zignego, A. L. (1993). Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. [Çevrimiçi]
87. Ramos-Casals, M., Stone, J. H., Cid, M. C., & Bosch, X. (2012). The cryoglobulinaemias. *The Lancet*, 379(9813), 348-360. [Çevrimiçi]
88. Alpers, C. E., & Smith, K. D. (2008). Cryoglobulinemia and renal disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(3), 243-249. [Çevrimiçi]
89. Ferri, C., Sebastiani, M., Giuggioli, D., Cazzato, M., Longombardo, G., Antonelli, A., ... & Zignego, A. L. (2004, June). Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 33, No. 6, pp. 355-374). WB Saunders. [Çevrimiçi]
90. Gisbert, J. P., García-Buey, L., Pajares, J. M., & Moreno-Otero, R. (2003). Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 125(6), 1723-1732. [Çevrimiçi]
91. Couronné, L., Bachy, E., Roulland, S., Nadel, B., Davi, F., Armand, M., ... & Hermine, O. (2018). From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. *Annals of Oncology*, 29(1), 92-100. [Çevrimiçi]
92. Lodi, G., Pellicano, R., & Carrozzo, M. (2010). Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral diseases*, 16(7), 601-612. [Çevrimiçi]
93. Younossi, Z., Park, H., Henry, L., Adeyemi, A., & Stepanova, M. (2016). Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*, 150(7), 1599-1608. [Çevrimiçi]

94. Lee, J. J., Lin, M. Y., Chang, J. S., Hung, C. C., Chang, J. M., Chen, H. C., ... & Hwang, S. J. (2014). Hepatitis C virus infection increases risk of developing end-stage renal disease using competing risk analysis. *PloS one*, 9(6), e100790. [Çevrimiçi]
95. Chen, Y. C., Lin, H. Y., Li, C. Y., Lee, M. S., & Su, Y. C. (2014). A nationwide cohort study suggests that hepatitis C virus infection is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Kidney international*, 85(5), 1200-1207. [Çevrimiçi]
96. Ozkok, A., & Yildiz, A. (2014). Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(24), 7544. [Çevrimiçi]
97. Cacoub, P., Gragnani, L., Comarmond, C., & Zignego, A. L. (2014). Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease*, 46, S165-S173. [Çevrimiçi]
98. Infante-Rivard, C., Esnaola, S., & Villeneuve, J. P. (1987). Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*, 7(4), 660-664. [Çevrimiçi]
99. —. [Çevrimiçi]
100. Ebell M. H. (2006). Predicting prognosis in patients with end-stage liver disease. *American family physician*, 74(10), 1762–1763. [Çevrimiçi]
101. Kaltenbach, M. G., & Mahmud, N. (2023). Assessing the risk of surgery in patients with cirrhosis. *Hepatology communications*, 7(4), e0086. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000086>. [Çevrimiçi]
102. Sacleux, S. C., & Samuel, D. (2019, November). A critical review of MELD as a reliable tool for transplant prioritization. In *Seminars in liver disease* (Vol. 39, No. 04, pp. 403-413). Thieme Medical Publishers. [Çevrimiçi]
103. Kamath, P. S. ve Kim, W. R. (2007). Son dönem karaciğer hastalığı (MELD) için model. *Hepatoloji*, 45(3), 797-805. [Çevrimiçi]
104. Ekpanyapong, S., & Reddy, K. R. (2019). Hepatitis C virus therapy in advanced liver disease: outcomes and challenges. *United European Gastroenterology Journal*, 7(5), 642-650. [Çevrimiçi]
105. Ruf, A., Dirchwolf, M., & Freeman, R. B. (2022). From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Annals of Hepatology*, 27(1), 100535. [Çevrimiçi]

106. Kim, W. R., Biggins, S. W., Kremers, W. K., Wiesner, R. H., Kamath, P. S., Benson, J. T., ... ve Therneau, T. M. (2008). Karaciğer nakli bekleme listesindeki hastalar arasında hiponatremi ve mortalite. *New England Tıp Dergisi*, 359(10), 1018-1026. [Çevrimiçi]
107. Getchell, J. P., Wroblewski, K. E., DeMaria Jr, A., Bean, C. L., Parker, M. M., Pandori, M., ... & Ward, J. W. (2013). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 62(18), 362. [Çevrimiçi]
108. Wang, Y., Jie, W., Ling, J., & Yuanshuai, H. (2021). HCV core antigen plays an important role in the fight against HCV as an alternative to HCV-RNA detection. *Journal of clinical laboratory analysis*, 35(6), e23755. <https://doi.org/10.1002/jcla.23755>. [Çevrimiçi]
109. Munir, S., Saleem, S., Idrees, M., Tariq, A., Butt, S., Rauff, B., ... & Awan, Z. (2010). Hepatitis C treatment: current and future perspectives. *Virology journal*, 7, 1-6. [Çevrimiçi]
110. Galli, C., Julicher, P., & Plebani, M. (2018). HCV core antigen comes of age: a new opportunity for the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(6), 880-888. [Çevrimiçi]
111. Strader, D. B., Wright, T., Thomas, D. L., & Seeff, L. B. (2004). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 39(4), 1147-1171. [Çevrimiçi]
112. Richter, S. S. (2002). Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *Journal of clinical microbiology*, 40(12), 4407-4412. [Çevrimiçi]
113. Yang, J. H., Lai, J. P., Douglas, S. D., Metzger, D., Zhu, X. H., & Ho, W. Z. (2002). Real-time RT-PCR for quantitation of hepatitis C virus RNA. *Journal of virological methods*, 102(1-2), 119-128. [Çevrimiçi]
114. Derneği, T. K. A., & Derneği, V. H. S. TÜRKİYE HEPATİT B TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. [Çevrimiçi]
115. Moorman, A. C. (2020). Testing and clinical management of health care personnel potentially exposed to hepatitis C virus—CDC guidance, United States, 2020. *MMWR. Recommendations and Reports*, 69. [Çevrimiçi]
116. Gruener, N. H., Heeg, M., Obermeier, M., Ulsenheimer, A., Raziorrouh, B., Diepolder, H., ... & Jung, M. C. (2009). Late appearance of hepatitis C virus RNA

after needlestick injury: necessity for a more intensive follow-up. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 30(3), 299-300. [Çevrimiçi]

117. KARAKEÇİLİ, F. Hepatit C Virusü: Viroloji ve Epidemiyoloji. İÇİNDEKİLER. [Çevrimiçi]

118. Hayes, C. N., Imamura, M., Tanaka, J., & Chayama, K. (2022). Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. *Liver international*, 42(9), 1935-1944. [Çevrimiçi]

119. Ghany, M. G., Strader, D. B., Thomas, D. L., & Seeff, L. B. (2009). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49(4), 1335-1374. [Çevrimiçi]

120. Basaranoglu, M., Celebi, S., Karaaslan, H., & Demir, A. (2006). Case study on drug-related adverse effects of hepatitis C therapy. *Advances in therapy*, 23, 769-771. [Çevrimiçi]

121. Qian, X. J., Zhu, Y. Z., Zhao, P., & Qi, Z. T. (2016). Entry inhibitors: New advances in HCV treatment. *Emerging microbes & infections*, 5(1), e3. <https://doi.org/10.1038/emi.2016.3>. [Çevrimiçi]

122. McCauley, J. A., & Rudd, M. T. (2016). Hepatitis C virus NS3/4a protease inhibitors. *Current opinion in pharmacology*, 30, 84-92. [Çevrimiçi]

123. Nakamoto, S., Kanda, T., Wu, S., Shirasawa, H., & Yokosuka, O. (2014). Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(11), 2902. [Çevrimiçi]

124. Kirby, B. J., Symonds, W. T., Kearney, B. P., & Mathias, A. A. (2015). Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clinical pharmacokinetics*, 54, 677-690. [Çevrimiçi]

125. Talamas, F. X., Abbot, S. C., Anand, S., Brameld, K. A., Carter, D. S., Chen, J., ... & Weller, P. E. (2014). Discovery of N-[4-[6-tert-Butyl-5-methoxy-8-(6-methoxy-2-oxo-1 H-pyridin-3-yl)-3-quinolyl] phenyl] methanesulfonamide (RG7109), a Potent Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase. *Journal of medicinal chemistry*, 57(5), 1914-1931. [Çevrimiçi]

126. American Association for the Study of Liver Diseases, & Infectious Diseases Society of America. (2022, October 24). HCV guidance: Recommendations

for testing, managing, and treating hepatitis C. <https://www.hcvguidelines.org/>.
[Çevrimiçi]

127. Matta, A. N., Zephyr, J., Nageswara Rao, D., Henes, M., Kamran, W., Kosovrasti, K., ... & Schiffer, C. A. (2020). Substrat zarf kılavuzlu tasarım ile ilaç direncinden kaçınma: Güçlü ve sağlam HCV NS3/4A proteaz inhibitörlerine doğru. *MBio*, 11(2), 10-1128. [Çevrimiçi]

128. Membreno, F. E., & Lawitz, E. J. (2011). The HCV NS5B nucleoside and non-nucleoside inhibitors. *Clinics in liver disease*, 15(3), 611–626.
<https://doi.org/10.1016/j.cld.2011.05.003>. [Çevrimiçi]

129. Eltahla, A. A., Luciani, F., White, P. A., Lloyd, A. R., & Bull, R. A. (2015). Inhibitors of the Hepatitis C Virus Polymerase ve Mode of Action and Resistance. *Viruses*, 7(10), 5206–5224. <https://doi.org/10.3390/v7102868>. [Çevrimiçi]

130. <https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2023/11/TURKIYE-HEPATIT-C-TANI-VE-TEDAVI-KLAVUZU-2023.pdf>.

131. Soylu, M., Uysal, A. A., & Zeytinoğlu, A. Hepatit C Serolojik Tanısında Anti-HCV Antikoru Düşük Pozitif ve Sınır Değerlerin İki Farklı Enzim İmmunassay Yöntemiyle Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 176. [Çevrimiçi] 2024.

132. Zerdali, E., Bozkurt, M., Nakir, İ. Y., & Pehlivanoglu, F. Long-Term Outcomes of Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Direct-Acting Antivirals in Turkey. *Viral Hepatitis Journal*, 30(3), 70-76.
<https://doi.org/10.4274/vhd.galenos.2024.202>. [Çevrimiçi] 2024.

133. Yang, C. C., Huang, C. F., Chang, T. S., Lo, C. C., Hung, C. H., Huang, C. W., Chong, L. W., Cheng, P. N., Yeh, M. L., Peng, C. Y., Cheng, C. Y., Huang, J. F., Bair, M. J., Lin, C. L., Yang, C. C., Wang, S. J., Hsieh, T. Y., Lee, T. H., Lee, P. L., Wu, W. Real-World Efficacy and Safety of Universal 8-Week Glecaprevir/Pibrentasvir for Treatment-Naïve Patients from a Nationwide HCV Registry in Taiwan. *Infectious diseases and therapy*, 13(6), 1199–1213.
<https://doi.org/10.1007/s40121-024-00968-5>. [Çevrimiçi] 2024.

134. Asselah, T., Marcellin, P., & Schinazi, R. F. 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. <https://doi.org/10.1111/liv.13673>. [Çevrimiçi] 2018.

135. Akhan, S. C., Gurel, E., & Sayan, M. The sustained virologic response of nonresponder hepatitis C virus patients with retreatment. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 54(1), 81-84. [Çevrimiçi] 2011.

136. Sahin, I., Eminbeyli, L., Dolu, F., Melek, Y., Guler, H., & Ozturk, V. Investigating effects of hepatitis C virus on platelet parameters in hemodialysis patients. *TURKISH NEPHROLOGY DIALYSIS AND TRANSPLANTATION JOURNAL*, 15(1), 37-42. [Çevrimiçi] 2006.

137. KİRİŞCİ, Ö., ROTA, S., CENGİZ, M., FİDAN, I., YILMAZ, G. E., & ÖZENİRLER, S. (2014). KRONİK HEPATİT C İNFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SERUM HCV-RNA DÜZEYİ İLE KARACİĞERİN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. *ANKEM Derg*, 28(4), 144-149. [Çevrimiçi]

138. Reig, M., Mariño, Z., Perelló, C., Iñarrairaegui, M., Ribeiro, A., Lens, S., ... & Bruix, J. (2016). Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *Journal of hepatology*, 65(4), 719-726. [Çevrimiçi]

139. Saif-Al-Islam, M., Mohamed, H. S., Younis, M. A., Abdelhamid, M. Y., Ali, M. M., & Khalaf, S. (2020). Impact of gender difference on characteristics and outcome of chronic hepatitis C. *Open Journal of Gastroenterology*, 10(11), 281-294. [Çevrimiçi]

140. Magri, A., Manfredi, G. F., Smirne, C., Pigni, S., Burlone, M. E., Bellan, M., Vercellino, N., Minisini, R., & Pirisi, M. (2024). Impact of Age and Sex on Viral Load in Hepatitis C Virus Infection. *Viruses*, 17(1), 21. <https://doi.org/10.3390/v17010021>. [Çevrimiçi]

141. Ioannou, G. N., Beste, L. A., Green, P. K., Singal, A. G., Tapper, E. B., Waljee, A. K., ... & Berry, K. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. *Gastroenterology*, 157(5), 1264-1278. [Çevrimiçi] 2019.

142. Chou, R., & Wasson, N. (2013). Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 158(11), 807-820. [Çevrimiçi]

143. Noh R, Lee DH, Kwon BW, Kim YH, Kim SB, Song IH. Clinical Impact of Viral Load on the Development of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related

Mortality in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:7476231. doi: 10.1155/2016/7476231. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27656205; PMCID: PMC5021494. [Çevrimiçi]

144. *Hepatitis C virus infection. Nature Reviews Disease Primers* 3, Article number: 17006 (2017). Michael P. Manns, Maria Buti, Ed Gane, Jean-Michel Pawlotsky, Homie Razavi, Norah Terrault & Zobair Younossi.



8.EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
17/09/2024	7	2024/7-3

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi, Ali Rıza ÇALIŞKAN'nın "Kronik hepatit C tanısı ile takip edilen hastaların klinik sonuçlarının değerlendirilmesi" adlı proje için hazırlanmış olan ve 02/09/2024 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. Serdar OLT
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Nezir YILMAZ
Üye

(İmza)

Doç.Dr. Talip KARAÇOR
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys.Ayşe TAŞ
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys.Savaş SAĞMAK
Üye

(İmza)

Doç.Dr.Tuba Koç ÖZKAN
Üye