



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN YAŞAM KALİTESİ  
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur GÜLTEKİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Elif Şahin HORASAN

**MERSİN – 2017**



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN YAŞAM KALİTESİ  
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Onur GÜLTEKİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Elif Şahin HORASAN

**MERSİN – 2017**

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	5
ABSTRACT .....	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	9
2. GENEL BİLGİLER .....	11
2.1. HEPATİT C VİRÜSÜ (HCV) .....	11
2.1.1. HCV Viriyon Yapısı .....	12
2.1.2. HCV Genom Organizasyonu .....	12
2.1.2.1. 5' UTR .....	13
2.1.2.2. ORF .....	14
2.1.2.3. 3'UTR .....	14
2.1.3. HCV Proteinleri .....	14
2.1.3.1. Yapısal Proteinler .....	14
2.1.3.1.1. Core 'C' (Kor) Proteini .....	14
2.1.3.1.2. Zarf glikoproteinleri E1 ve E2 .....	15
2.1.3.2. ARFP/F/Core+1 proteini .....	16
2.1.3.3. Yapısal Olmayan Proteinler .....	16
2.1.3.3.1. p7 Proteini .....	16
2.1.3.3.2. NS2 Proteini: .....	17
2.1.3.3.3. NS3 Proteini .....	17
2.1.3.3.4. NS4A Proteini .....	18
2.1.3.3.5. NS4B Proteini .....	18
2.1.3.3.6. NS5A Proteini .....	18
2.1.3.3.7. NS5B Proteini .....	19
2.1.3.4. HCV'nin Yaşam Döngüsü .....	20
2.1.3.4.1. Hücreye Giriş .....	21
2.1.3.4.2. Translasyon .....	22
2.1.3.4.3. Poliprotein işleme .....	23
2.1.3.4.4. RNA replikasyonu .....	23
2.1.3.4.5. Paketlenme, olgunlaşma ve salınım .....	23
2.1.3.5. HCV'nin Türümsü (Quasispecies) Yapısı .....	24

2.1.3.6. HCV Genotipleri .....	25
<b>2.2. HCV Epidemiyolojisi .....</b>	<b>25</b>
2.2.1. Dünyada HCV Epidemiyolojisi .....	25
2.2.2. Türkiye’de HCV epidemiyolojisi .....	27
<b>2.3. Hepatit C Enfeksiyonu .....</b>	<b>28</b>
2.3.1. HCV Patogenezi .....	28
2.3.2. Hepatit C Enfeksiyonunun Doğal Seyri .....	29
2.3.2.1. Akut Hepatit C (AHC) ve Kronikleşme .....	30
2.3.2.2. Fulminan Hepatit .....	32
2.3.2.3. Kronik Hepatit C ve Siroza İlerleme .....	32
2.3.2.4. Sirozun Dekompansasyonu .....	34
2.3.2.5. Hepatosellüler Karsinom .....	34
2.3.2.6. Prognoz .....	34
2.3.3. Okült Hepatit C .....	35
2.3.4. HCV Enfeksiyonunda Ekstrahepatik Bulgular .....	35
2.3.5. Hepatit C Enfeksiyonun Tanısı .....	36
2.3.5.1. Antikor Tespiti .....	37
2.3.5.1.1. Enzim İmmunoassay (EIA) .....	37
2.3.5.1.2. POCT (Point-of-care test; Hasta başı test) .....	38
2.3.5.1.3. RIBA .....	39
2.3.5.2. Viral RNA’nın Tespiti .....	39
2.3.5.2.1. Kalitatif HCV RNA Tespiti .....	40
2.3.5.2.2. Kantitatif HCV RNA Tespiti .....	40
2.3.5.3. HCV Kor Antijeni (HCV Ag) Tespiti .....	40
2.3.5.4. Genotiplendirme .....	40
2.3.5.4.1. Serolojik Genotiplendirme Yöntemi .....	41
2.3.5.4.2. Moleküler Genotiplendirme Yöntemi .....	41
2.3.5.5. Karaciğer Biyopsisi .....	41
2.3.6. Hepatit C Enfeksiyonunun Tedavisi .....	43
2.3.6.1. Tedaviye Yanıt Tanımları .....	43
2.3.6.2. Geçmişten Günümüze Hepatit C Tedavisi .....	44
2.3.6.2.1. İnterferon (IFN) .....	44
2.3.6.2.2. İnterferon + Ribavirin (IFN+RBV) .....	44
2.3.6.2.3. Pegile İnterferon + Ribavirin (PEG-IFN+RBV) .....	45
2.3.6.2.4. Direkt Etkili Antiviraller (DEA) .....	45
2.3.6.2.4.1. Birinci Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri (Pİ’ler) .....	45

2.3.6.2.4.2. İkinci Kuşak NS3/4A Pİ'ler .....	46
2.3.6.2.4.3. NS5A İnhibitörleri .....	46
2.3.6.2.4.4. NS5B RNA Bağımlı RNA Polimeraz (RdRp) İnhibitörleri .....	47
2.3.6.2.4.4.1.Nükleot(s)id Polimeraz İnhibitörleri (NPI'ler) .....	47
2.3.6.2.4.4.2.Non-nükleozid Polimeraz İnhibitörleri (NNPI'ler).....	47
2.3.6.2.5. Konak hedefli antiviral ajanlar .....	47
2.3.6.2.6. Direkt Etkili Antiviral Kombinasyon Tedavileri.....	48
2.3.6.3. Ülkemizde Güncel Hepatit C Tedavisi .....	49
<b>2.4. Yaşam Kalitesi (YK) ve Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (SİYK).....</b>	<b>49</b>
2.4.1. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler.....	51
2.4.1.1. Jenerik (Genel) Ölçekler.....	51
2.4.1.2. Hastalığa Spesifik Ölçekler .....	52
<b>2.5. HCV Enfeksiyonu ve Yaşam Kalitesi .....</b>	<b>52</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>55</b>
3.1. Etik Kurul Onayı.....	55
3.2. Çalışmaya Dahil Edilecek Hastaların Belirlenmesi ve Uygulama .....	55
3.3. CLDQ-HCV Anketinin Türkçeye Uyumlandırması.....	55
3.4. Çalışmamızda Kullanılan Anketler.....	56
3.5. Hastaların Dosyalarının Taranması .....	60
3.6. Hasta Gruplarının Oluşturulması.....	60
3.7. Verilerin İstatiksel Analizi.....	61
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>61</b>
4.1. Çalışmanın Hasta Grupları.....	62
4.2. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Hastalıklarının Evresi ve Tedavi Durumları .....	62
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>89</b>

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	97
7. KAYNAKLAR DİZİNİ .....	97
8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	119
9. ŞEKİLLER DİZİNİ .....	123
10. TABLOLAR DİZİNİ.....	124
11. EKLER .....	126



## TEŐEKKÖRLER

Her türlü desteği ile asistanlık yaptığım süre içinde bilgi ve tecrübelerini bize aktararak bizi yetiştiren Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali KAYA'ya,

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlığım süresince bilgi, yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Elif ŞAHİN HORASAN'a,

Asistanlık eğitimime katkıda bulunan Prof. Dr. Gülden ERSÖZ'e ve Prof. Dr. Özlem KANDEMİR'e teşekkürlerimi arz ederim.

Tez çalışmamda istatistik konusunda derin katkıları bulunan Prof. Dr. Emine Arzu Kanık'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde hep yanımda olup bana destek olan çok değerli aileme ve tecrübeleriyle destek olup hiçbir fedakarlıktan çekinmeyen sevgili eşim Efdal'e sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

Türkiye’de Hepatit C enfeksiyonunun yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda Hepatit C enfeksiyonunun yaşam kalitesi üzerine etkisinin ve bu etkide rolü olabilen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Araştırmaya Mersin Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği tarafından takip edilmekte olan anti-HCV pozitif olan, Akut Hepatit C olmayan, 18 yaşından büyük 200 hasta dahil edildi. Hastalara 01/03/2017 ile 31/03/2017 tarihleri arasında sosyodemografik ve tedavi durumlarını içeren bir anket ile birlikte SF-36 ve CLDQ-HCV’nin Türkçe versiyonu (KKHA-HCV) anketleri yapıldı. Anketler yapıldıktan sonra hastaların dosyaları taranarak klinik ve laboratuvar bulgularına ulaşıldı ve hastaların anket yolu ile hesaplanan SİYK skorları üzerine etkisi olabilecek faktörlerin saptanmasında kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizi, e-picos, MedCalc ve SPSS 21 paket programı ile yapıldı. İstatistiksel analizlerde  $P<0.05$  anlamlı kabul edildi.

Çalışmamızda tarafımızca CLDQ-HCV’nin Türkçe versiyonu olarak sunulan KKHA-HCV’nin Hepatit C enfeksiyonuna spesifik geçerli ve güvenilir bir SİYK ölçeği olduğu saptandı.

Çalışmamızda Hepatit C enfeksiyonunun sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürdüğü gösterildi ( $p<0.05$ ). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesindeki düşüşün kadın cinsiyet ( $p<0.05$ ), düzenli bir iş veya gelirin olmaması ( $p<0.05$ ), kötü ekonomik durum ( $p<0.05$ ), ilçede yaşama ( $p<0.05$ ), komorbid hastalık ( $p<0.05$ ), damar içi uyuşturucu kullanımı ( $p<0.05$ ), sigara ( $p<0.05$ ), HCV-RNA pozitif olup tedavi naif olma ( $p<0.05$ ) ile ilişkili olduğu bulundu. Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda SİYK’nin tüm boyutlarında anlamlı düşüklük yapan faktör düzenli bir iş veya gelirin olmamasıdır ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda yaşlıların ( $\geq 65$  yaş) Hepatit C enfeksiyonundan daha çok fiziksel olarak etkilenirken gençlerin (18-44 yaş) daha çok duygusal olarak etkilendiği ve gençlerin hastalıkları konusunda daha endişeli olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Çalışmamızda Hepatit C hastalarında evli olmanın daha yüksek SİYK düzeyi ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0.05$ ).



Çalışmamızda Hepatit C hastalarında genotip, hastalığın evresi, toplam tedavi sayısı ve eğitim durumunun SİYK üzerine etkisi bulunmadığı saptandı ( $p>0.05$ ).

Hepatit C enfeksiyonu sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürmektedir. Fakat yeni ve etkili antiviral tedavilerle Hepatit C hastalarında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin artacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** CLDQ-HCV, HCV, Hepatit C, SF-36, yaşam kalitesi



## ABSTRACT

### Evaluation of the Effect of Hepatitis C Infection on Quality of Life

There are few studies investigating the effect of hepatitis C infection on the quality of life in Turkey. The aim of this study is to evaluate the effect of hepatitis C infection on the quality of life and the factors that might play a role in this effect.

The study included 200 anti-HCV positive, non-acute hepatitis C patients older than 18 years, who were followed by Mersin University Hospital Infection Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic. A questionnaire containing the socio-demographic and treatment status of the patients, SF-36 and Turkish version of CLDQ-HCV (KKHA-HCV) questionnaires were conducted to the patients between 01/03/2017 and 31/03/2017. After the questionnaires were conducted, the patients' files were scanned and the clinical and laboratory findings were obtained and used to determine the factors that could have an effect on HRQOL scores calculated by the questionnaire. Statistical analysis of the data was performed with the e-picos, MedCalc and SPSS 21 packet programs. In statistical analyzes,  $P < 0.05$  was considered significant.

In our study we showed that KKHA-HCV, presented as the Turkish version of CLDQ-HCV, is a valid and reliable HRQoL instrument which is specific for Hepatitis C infection.

In our study, hepatitis C infection was shown to reduce the health-related quality of life ( $p < 0.05$ ). The decline in the health-related quality of life was shown to be associated with female gender ( $p < 0.05$ ), absence of a regular work or income ( $p < 0.05$ ), poor economic status ( $p < 0.05$ ), living in a district ( $p < 0.05$ ), comorbid disease ( $p < 0.05$ ), intravenous drug use ( $p < 0.05$ ), smoking ( $p < 0.05$ ), being HCV-RNA positive and treatment-naive ( $p < 0.05$ ). In patients with hepatitis C infection, the factor that significantly lowers all aspects of HRQoL is the absence of a regular work or income ( $p < 0.05$ ).

In our study, it was shown that the elderly ( $\geq 65$  years) patients are affected mostly physically, young (18-44 years) patients are affected mostly emotionally by Hepatitis C infection, and it was found that young patients are more worried about their diseases ( $p < 0.05$ ). In our study, it was found that being married is associated with higher HRQoL ( $p < 0.05$ ).

In our study, we showed that the genotype, the stage of the disease, the total number of treatments and the educational status has no effect on HRQoL in patients with hepatitis C ( $p>0.05$ ).

Hepatitis C infection reduces health-related quality of life. However, with new and effective antiviral therapies, we think that health-related quality of life will increase in Hepatitis C patients.

**Key words:** CLDQ-HCV, HCV, Hepatitis C, SF-36, quality of life



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV), *Flaviviridae* ailesinde yer alan *Hepacivirus* genusu içinde sınıflandırılan, 40-80 nm çapında sferik, lipid zarflı, pozitif iplikçikli, tek zincirli bir RNA virüsüdür<sup>1,2</sup>.

HCV enfeksiyonu akut hepatit C (AHC) ve kronik hepatit C (KHC) olmak üzere başlıca iki başlık altında sınıflandırılır. AHC hastalarının %75'i asemptomatiktir<sup>3</sup>. AHC hastalarının %80'i kronikleşir. KHC hastalarının %20 kadarında 20-30 yıl gibi bir sürede siroz gelişmektedir. HCV'ye bağlı sirozu olan hastalarda karaciğer kanseri gelişme insidansı her yıl için %2-5'tir. HCV ile enfekte hastaların yaklaşık %74'ünde hematolojik, dermatolojik ve renal bozukluklar, otoimmün bulgular ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda ekstrahepatik bulguya rastlanılmaktadır<sup>4-6</sup>.

Dünyada 185 milyon kişide anti-HCV pozitifliği olduğu tahmin edilmektedir. 1990 yılından 2005 yılına kadar prevalansın %2.3'ten %2.8'e yükseldiği tahmin edilmektedir. Daha yakın tarihli bir sistematik derlemede ise anti-HCV pozitifliği 115 milyon (%1.6), kronik enfeksiyon (HCV RNA pozitif) ise 80 milyon (%1.1) olarak tahmin edilmiştir<sup>7,8</sup>.

Ülkemizde HCV prevalansı %0,5-1'dir, genotip 1 baskındır ve ağırlıklı subtip 1b'dir<sup>9</sup>. 2013 yılında Türkiye'de viremik HCV enfeksiyonu 514.000, yıllık yeni HCV vakası 4910, HCV'ye bağlı HCC 2230, karaciğer-ilişkili ölüm 2020, dekompanse siroz 5590, kompanse siroz 51.100 olarak tahmin edilmiştir. Türkiye, HCV tanı (%15-16) ve tedavi (%0,5-0,8) oranının en düşük olduğu ülkeler arasında yer almaktadır<sup>10</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), yaşam kalitesini "bireylerin içinde buldukları kültür ve değer sistemleri bağlamında ve amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri ile ilişkili olarak, bireylerin hayatlarındaki konumlarını algılamaları" olarak tanımlamaktadır<sup>11</sup>. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (SİYK) bütüncül olarak yaşam kalitesinin bir alt bileşenidir. SİYK değerlendirilmesinde çeşitli jenerik ve hastalığa spesifik ölçekler bulunmaktadır. SİYK ölçekleri, hastalığın ve tedavisinin hasta üzerindeki etkilerinin yine hasta açısından değerlendirilebilmesini sağlar<sup>12</sup>.

SİYK, HCV ile kronik olarak enfekte hastalarda genel popülasyona göre daha düşüktür<sup>13,14</sup>. Tarihsel olarak, Hepatit C tedavisinde interferon temelli tedaviler düşük kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları ve önemli yan etkilerle ilişkiliydi<sup>15-18</sup>. Bununla birlikte başarılı bir tedavi (KVY elde edilmesi) ile SİYK skorlarında iyileşme gözlenmiştir<sup>19</sup>.

Yakın zamana kadar, pegile interferon alfa, ribavirin ve birinci nesil direkt etkili antiviral (DEA) ajanların üçlü tedavi kombinasyonu kullanılmıştır. Bu rejimler için onaylanan veriler, nispeten düşük etkinlik ve olumsuz güvenlik profillerini ortaya koymuştur<sup>20</sup>. 2013 yılının sonlarında ise ikinci kuşak DEA içeren rejimler onaylanmış olup bunu yüksek KVY oranları, daha iyi tolere edilebilen tümüyle oral tedavi rejimlerinin onaylanması izlemiştir. Yeni HCV tedavi rejimleri bağlamında, tedaviler sırasındaki ve KVY elde edildikten sonraki SİYK'lerinin belirlenmesi, bu tedavi rejimlerinin hastalar ve onların sağlıkları üzerindeki etkisinin en kapsamlı değerlendirmesini sağlamak amacıyla gittikçe önem kazanmaktadır<sup>20</sup>.

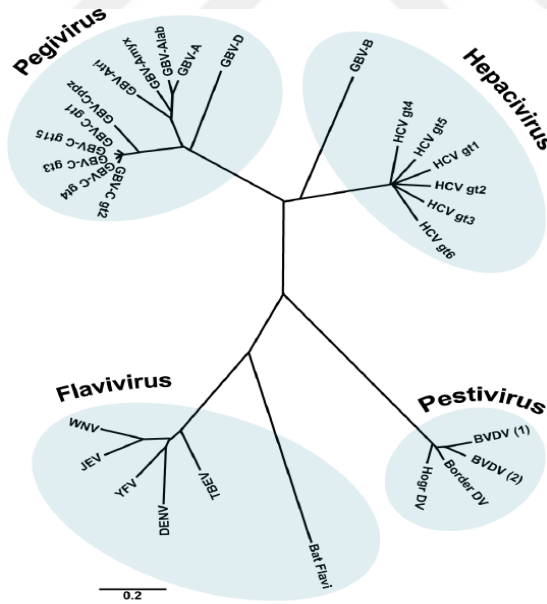
Bu tez çalışmamızda jenerik SİYK anketlerinden SF-36 anketini ve tarafımızca Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması da yürütülecek olan CLDQ-HCV anketini kullanarak Hepatit C enfeksiyonunun yaşam kalitesi üzerine etkisinin ve bu etkide rolü olabilen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın ikincil amacı ise CLDQ-HCV'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliğini saptayarak HCV'ye spesifik olan bu anketin literatürümüze kazandırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEPATİT C VİRÜSÜ (HCV)

HCV, 1989'da *Choo ve ark.*<sup>21</sup> tarafından yeni bir moleküler klonlama yaklaşımı kullanarak keşfedilmiş olan bir RNA virüsüdür. HCV'nin, bu tarihten önce epidemiyolojik verilerle saptanmış olan Hepatit A ve Hepatit B'den farklı bir transfüzyon kaynaklı viral hepatit olarak bilinen "non-A non-B viral hepatit" in yaklaşık %90'ının etkeni olduğu gösterilmiştir<sup>22</sup>.

HCV, *Flaviviridae* ailesinde yer alan *Hepacivirus* genusu içinde sınıflandırılmaktadır. HCV; filogenetik olarak Sarı humma virüsü (YFV), Batı Nil virüsü (WNV), Dengue virüsü (DENV) ve Zika virüs (ZIKV) gibi artropod kaynaklı flavivirüslerle daha uzak, Hepatit G virüsü (HGV) olarak da bilinen GB virüs (GBV) tip C'nin de dahil olduğu pegivirüslere ve pestivirüslere ise daha yakın akrabadır<sup>23</sup>.

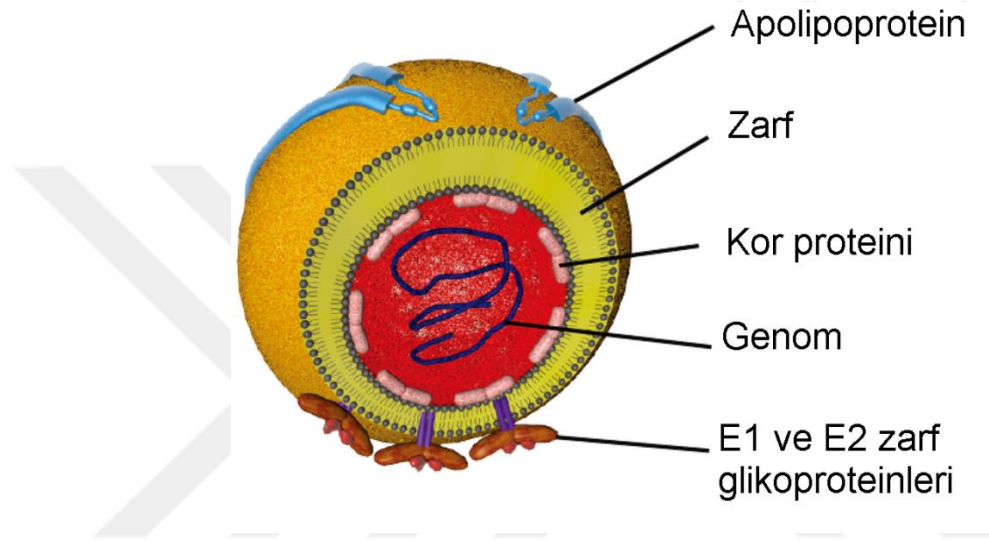


ŞEKİL 1. FLAVİVİRİDAE AİLESİ FİLOGENETİK AĞACI<sup>24</sup>

HCV 40-80 nm çapında sferik, lipid zarflı, pozitif iplikçikli, tek zincirli bir RNA virüsüdür<sup>1,2</sup>.

### 2.1.1. HCV Viriyon Yapısı

İkozahedral simetrisi olan nükleokapsid, genomik RNA ve birçok kor proteini kopyasından oluşmaktadır. Nükleokapsid E1 ve E2 zarf glikoproteinlerinin gömülü olduğu konak hücre kaynaklı çift-katmanlı lipid zarf ile çevrilidir. Kor proteini ve E1 ve E2 zarf glikoproteinleri viriyonun ana protein komponentleridir<sup>25-28</sup>.

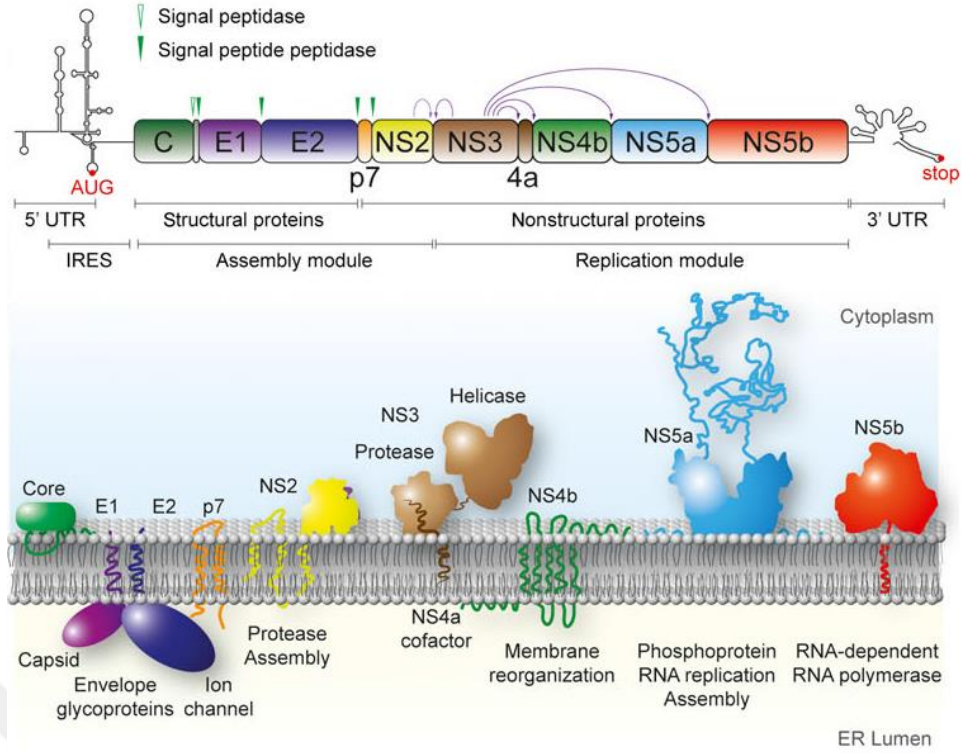


ŞEKİL 2. HCV'NİN ŞEMATİK YAPISI<sup>29</sup>

HCV enfekte ettiği konağın serumunda değişik formlarda dolaşır. LDL ve VLDL'ye bağlı viriyonlar şeklinde bulunabilirki her ikisi de enfeksiyöz kısmı oluşturmaktadır. Ayrıca immüoglobülinlere bağlı veya serbest formda da bulunabilir<sup>30</sup>.

### 2.1.2. HCV Genom Organizasyonu

HCV genomu, yaklaşık 9600 nükleotid içeren pozitif iplikçikli, tek zincirli bir RNA'dır. Genom, yüksek oranda korunan 5'UTR (untranslated region, translasyon olmayan bölge) ve 3'UTR bölgeleri ile çevrili uzun bir açık okuma çerçevesi (ORF) içerir<sup>1</sup>.



ŞEKİL 3: HCV GENOM ORGANİZASYONU VE MEMBRAN TOPOLOJİSİ<sup>31</sup>.

### 2.1.2.1. 5' UTR

Genomun 5' ucunda bulunmaktadır ve ORF'nin başlama kodonunun hemen proksimalinde yer alır. 341 nükleotidden oluşmaktadır. Yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir ve tüm HCV genotipleri arasında yüksek benzerlik göstermekte olup vireminin saptanmasında önemlidir<sup>32</sup>.

5' UTR I'den IV'e kadar sıralanan dört adet bölge (domain) içerir. Domain II, III, IV ve kor bölgesini kodlayan bölgenin ilk 12 ile 30. nükleotidleri ribozomlara doğrudan bağlanmayı sağlayan "internal ribosomal entry site" (IRES)'i oluşturur<sup>33</sup>. Domain I IRES'e ait değildir ancak IRES bağımlı translasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar<sup>34</sup>. Domain III "psödoknot" içerir<sup>35</sup>. Domain IV'te translasyon başlangıç kodonu olan AUG kodonu bulunur<sup>36</sup>.

Konak ribozomun 40S alt birimine doğrudan bağlanma ve poliprotein translasyonunun başlaması IRES aracılığı ile olur. IRES bölgesi konağın translasyonel mekanizmasının dinamik işleticisidir.

Son araştırmalar, karaciğere özgü mikro RNA (miRNA) olan miR-122'nin HCV 5'-UTR'ye bağlandığını ve viral RNA replikasyonu artırdığını göstermiştir<sup>37</sup>.



### **2.1.2.2. ORF**

Genomun 5'UTR ve 3'UTR bölgeleri arasında bulunmaktadır. Genotipe bağlı olmak üzere 9024 ile 9111 arasında nükleotid içermektedir<sup>33</sup>. ORF yaklaşık 3000 aminoasit uzunluğunda büyük bir poliprotein kodlar<sup>1</sup>. Bu poliprotein sentezlendikten sonra viral ve konak proteazlar aracılığıyla kesilerek yapısal ve yapısal olmayan 11 farklı proteine ayrıştırılır<sup>25</sup>. Bunlar yapısal (core, E1, E2) ve yapısal olmayan (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) proteinler ile birlikte ARFP/F/Core+1 proteindir<sup>33</sup>.

Kor, E1 ve E2 zarf glikoproteinleri ile P7; konak proteazları olan sinyal peptidaz (SP) ve sinyal peptid peptidaz (SPP) tarafından ayrıştırılır<sup>38</sup>. NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B ise viral proteazlar tarafından ayrıştırılır.

### **2.1.2.3. 3'UTR**

Genomun 3' ucunda bulunmaktadır. 3'UTR yaklaşık 225 nükleotid içermektedir. Üç bölgeden oluşmaktadır. 5' tarafından 3' tarafına doğru sıralanan yaklaşık 30-40 nükleotid uzunluğundaki kısa değişken bir bölge, ortalama 80 nükleotid uzunluğunda uzun bir poly(U/UC) bölgesi ve yüksek oranda korunmuş 98 nükleotidden oluşan ve üç stem-loop (sap-ilmik) yapısı (SL1, SL2, SL3) içeren 3'X bölgesinden oluşur. 3'UTR, NS5B RdRp ile ve NS5B kodlama dizisinin 3' ucunda yer alan dört stem-loop yapısının ikisi ile etkileşir. 3'X bölgesi ve poly(U/UC)'nin 52 nükleotidi RNA replikasyonu için gereklidir. 3'UTR'nin geri kalan sekansı ise viral replikasyonu artırmaktadır<sup>33</sup>.

## **2.1.3. HCV Proteinleri**

### **2.1.3.1. Yapısal Proteinler**

#### **2.1.3.1.1. Core 'C' (Kor) Proteini**

Translasyon sırasında poliprotein endoplazmik retikuluma transfer olurken, sinyal peptidazlar tarafından kesilerek 23 kDa ağırlığında, 191 aminoasitlik olgun olmayan bir kor proteini oluşur. Daha sonra sinyal peptid

peptidazlar tarafından olgun olmayan kor proteini C-ucundan kesilerek ve 21 kDa ağırlığında ve 174-191 aminoasit boyunda olgun kor proteini oluşur<sup>28,39</sup>.

Kor proteini üç bölgeden oluşur. 120 aminoasitten oluşan bir N-terminal hidrofobik bölge, yaklaşık 50 aminoasitlik bir C-terminal hidrofobik bölge ve 20 aminoasitten oluşan tek bir peptid<sup>40</sup>. Kor proteinin RNA'ya bağlanma özelliği vardır. Kor proteini viral nükleokapsidi oluşturur<sup>1</sup>. Hidrofobik bölge sayesinde kor proteininin LD (lipid damlacığı) ile birleşmesi sağlanır<sup>41</sup>. Bunun hepatosteatozda rolü olduğu düşünülmektedir<sup>42</sup>. Kor proteini nükleusa da transloke olabilir<sup>1</sup>. Hücresel genlerin (c-myc ve c-fos) aktivitesini düzenler ve apoptotik ve anti-apoptotik işlevlere sahiptir<sup>43</sup>. Hepatit B virüs (HBV) replikasyonunun baskılanmasında da rolü bulunmaktadır. Kor proteini, Majör histo-kompatibilite kompleksin (MHK) sınıf 1 ekspresyonunu artırarak, doğal öldürücü hücrelerin (NK) inhibisyonuna kompleman reseptörü ile etkileşerek kendisine karşı oluşturulacak immün yanıtı olumsuz etki gösterebilir<sup>1</sup>. Kor proteini, miR-122 ekspresyonu azaltarak HCV RNA aşırı üretimini engeller<sup>44</sup>.

Kor proteini özetle birçok biyolojik fonksiyona sahiptir ve özellikle viral replikasyon, olgunlaşma ve patogeneze için önemlidir HCV partikülünün oluşumu, sinyal yollarının düzenlenmesi, hücresel ve viral gen ekspresyonu ve lipid metabolizması dahil birçok süreçte etkin rol almaktadır<sup>45</sup>.

#### **2.1.3.1.2. Zarf glikoproteinleri E1 ve E2**

E1 ve E2 glikoproteinleri viriyon zarfının majör bileşenleridir. Virüsün hücreye girişi ve füzyonu için gereklidir. Bu glikozillenmiş proteinler poliproteinin E1 için 192-383. aminoasitleri ve E2 için 384-746. aminoasitleri arasında uzanırlar. E1 33-35 kDa, E2 ise 70-72 kDa ağırlığındadır. İki majör zarf proteini nonkovalent heterodimerik kompleks biçiminde ilişkidir<sup>46</sup>. Sinyal peptidaz; poliproteini 383 ve 746. aminoasitlerden keserek E1 ve E2'yi oluşturur ve endoplazmik retikuluma sekrete eder. E1 ve E2 tip I transmembran glikoproteinleridir. Bu özelliklerini sırasıyla N-terminal 160. ve 334. aminoasitleri verir. Bu bölgeler membrana tutunma, endoplazmik retikulum yerleşimi ve virüsün paketlenmesi de dahil olmak üzere çok çeşitli işlevlere sahiptir<sup>47,48</sup>.

E2 en değişken viral zarf glikoproteinidir, CD81 gibi ligandlarla etkileşimi suşa özgüdür<sup>49</sup>. E2 iki çok değişken bölge (Hypervariable region) (HVR) içerir.

HVR-1 glikoproteininin N-terminal ucunda ilk 27 aminoaside denk gelmektedir. HVR-2 ise glikoproteininin daha ilerisinde yer alan 9 aminoasitlik dizide yerleşmiştir. Çoğu mutasyon bu bölgelerde virüsü nötralize edici antikolar ve HCV'ye özgül sitotoksik T lenfositlerin (CTL) baskısı sonucu oluşmaktadır<sup>50</sup>. HVR-1 HCV için esas nötralize edici epitoptur<sup>51</sup>. HVR-1 üzerinde bir ya da daha fazla sayıda nötralizasyon epitopu vardır. HVR-1'de meydana gelen mutasyonlar ile akut ve kronik enfeksiyonlarda konak immün yanıtından kaçış gerçekleşir<sup>52</sup>. Bu mutasyonlar virüse zarar vermez, çünkü yüksek derecedeki sekans heterojenitesi bu sekansların virüsün fonksiyonları üzerine fazla etkili olmadığına işaret etmektedir. HVR-1 bölgesi yok edilip şempanzelere verildiğinde virüsün enfekte edebilme kabiliyeti bozulmamaktadır; bu da virüsün giriş ve çıkışı için kritik bir rolü olmadığını göstermektedir<sup>1</sup>.

### **2.1.3.2. ARFP/F/Core+1 proteini**

Yapısal ve yapısal olmayan 10 HCV proteinin keşfinden sonra keşfedilmiş olan bir HCV proteinidir. ARFP (alternatif okuma çerçevesi proteini), F (frameshift) veya Core+1 (Kor+1, pozisyonunu belirtmektedir) proteini olarak bilinen bu protein, Kor geni ile +1 nükleotidde örtüşen bir açık okuma çerçevesi (kor+ 1 ORF) ile sentezlenir<sup>53</sup>. Genotip 1a'da -2/+1 ribozomal çerçeve kayması sonucunda 160 amino asit boyunda F proteini üretilir<sup>54</sup>. F proteinin HCV replikasyonu için gerekli olmadığı düşünülmektedir. HCV F/ARFP/Core+1 proteini, muhtemelen diğer viral faktörlerle birlikte RIG-I (Retinoik asit indüklenebilir gen I) sinyal yolağı vasıtasıyla ortaya çıkan tip I ve III IFN indüksiyonunu süprese eder. Konak immünitesinin modülasyonunda rol oynamaktadır<sup>55</sup>. HCC patogenenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir<sup>56</sup>.

### **2.1.3.3. Yapısal Olmayan Proteinler**

#### **2.1.3.3.1. p7 Proteini**

p7 proteini, 63 aminoasitten oluşan küçük bir hidrofobik bir polipeptididir. E2 ve NS2 bölgeleri arasına yerleşmiştir. Translasyon sırasında sinyal peptidazlar ile E2-p7 ve p7-NS2 oluşur. P7, viroporin gibi rol oynayan bir iyon

kanalı oluşturur<sup>1,57</sup>. Viroporin rolüyle viral parçacık olgunlaşması ve salınımında görev alır<sup>28</sup>. P7 iki transmembran bölgesi ve bir sitoplazmik halka ile bağlanmış  $\alpha$ -heliksler olarak düzenlenmiştir. P7, in vitro RNA replikasyonu için gerekli olmasa da, in vivo enfeksiyon verimliliğini belirliyor gibi gözükmektedir. Şempanzelerdeki sitoplazmik halkanın mutasyonlarının, karaciğerde HCV cDNA transfeksiyonunu etkileyerek enfektiviteyi önlediği gösterilmiştir<sup>58</sup>.

#### **2.1.3.3.2. NS2 Proteini:**

İki yüz on yedi aminoasit uzunluğunda 21–23 kDa ağırlığında yapısal olmayan bir proteindir. NS2 preoteininin N ucunda en az bir, muhtemelen üç adet transmembran bölgesi bulunur. NS3 proteinin N-terminal ucu ile NS2-3 proteazı oluşturur. NS2/3 proteaz, virüs tarafından kodlanan ve HCV poliproteininin intramoleküler kesilmesi için gerekli iki proteazdan ilkidir<sup>59</sup>. NS2-3 proteaz bir otoproteazdır ve poliproteini NS2/NS3 bileşkesinden keser. NS2-3 proteazın katalitik aktivitesi, NS2'nin C ucunun yarısında ve NS3'ün N-ucunun üçte birinde bulunur. His143, Glu163 ve Cys184 aminoasitleri proteolitik aktivite için gereklidir<sup>28</sup>. NS2 ayrıca hem yapısal hem de yapısal olmayan diğer proteinlerle etkileşerek viriyon paketlenmesinde (assembly) rol alır<sup>60-65</sup>.

#### **2.1.3.3.3. NS3 Proteini**

NS3 ve NS5B arasında yer alan proteinlere RNA replikasyonu için ihtiyaç vardır. Enfekte hücrenin sitoplazmasında birleşerek membranla ilişkili replikaz kompleksi halinde yer alırlar. NS3 proteinin N-ucunun üçte biri serin proteaz olarak C-ucunun üçte ikisi nükleosid trifosfataz (NTPaz) ve RNA helikaz olarak görev yapar<sup>1,28</sup>. NS3'ün proteaz kısmı kimotripsin benzeri katlanmaya sahiptir<sup>66</sup>.

NS3 bölgesindeki kimotripsin benzeri serin proteaz virüs tarafından kodlanan ve HCV poliproteininin intramoleküler kesilmesi için gerekli iki proteazdan ikincisidir. NS3 proteaz poliproteini NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A, NS5A/NS5B bileşkelerinden keser<sup>59</sup>. Olgun, tam aktif NS3 proteinaz için, NS3'ün NS4A ile kovalan olmayan bağı gereklidir<sup>1</sup> ve bu kofaktörle bağlanma ile NS3-4A proteaz oluşur.

NS3-4A proteaz hücre içinde Trif (TICAM-1 olarak da bilinir) ve Cardif (MAVS, IPS-1 ve VISA olarak da bilinir) olarak bilinen iki tane doğal bağışıklık algılamasında çok önemli adaptör proteini parçalayarak etkisiz hale getirir. Cardif mitokondrinin dış membranında bulunur. Bu etkisizleştirmeler HCV'nin persistansı ve patogenezi ile ilişkilidir<sup>67-70</sup>.

NS3 helikaz, süperaile 2 DExH/D-box helikazlarının bir üyesidir. Çift iplikçikli RNA'ları veya tek iplikçikli RNA'ların ikincil yapılarını ATP hidrolizi yaparak açar<sup>28</sup>.

NS3 proteaz aktivitesi, "interferon regulatuar faktör 3 (IRF3)"ün aktive olmasını bloke ederek interferon sinyalini bozar. Böylelikle virüsün doğal hücrel antiviral savunma mekanizmalarından kaçışı mümkün olabilmektedir. NS3 proteinin; poliprotein işlenmesi, RNA replikazdaki rolü ve immün sistemden kaçışa katkısı gibi çok fonksiyonlu özelliği, HCV gibi pozitif iplikçikli RNA virüsleri için tipiktir<sup>1</sup>.

#### **2.1.3.3.4. NS4A Proteini**

NS4A proteini 54 aminoasitten oluşan kısa bir polipeptiddir. NS3 serin proteazın kofaktörüdür. Yapısında bulunan N-terminal transmembran segmenti aracılığıyla NS3 proteazı intrasellüler membranlara yerleştirir, N-terminal proteaz bölgesine katılarak onun doğru katlanmasına katkıda bulunur, proteolitik yıkıma karşı proteazı stabilize eder ve proteaz etkinliğini aktive eder<sup>71</sup>.

#### **2.1.3.3.5. NS4B Proteini**

NS4B en az dört transmembran bölgesi içerdiği tahmin edilen 27kDa ağırlığında olan integral membran proteindir. NS4B proteininin C-ucundaki iki sistein aminoasiti palmitoillenir ve oligomerizasyonu sağlar<sup>72</sup>. ER membranları ile bağlantı halindedir. NS4B, HCV replikasyon kompleksi için iskele görevi gören membranöz ağ olarak da adlandırılan özelleşmiş membran katlantılarının oluşumunu indüklemeye yeteneğine sahiptir<sup>73</sup>.

#### **2.1.3.3.6. NS5A Proteini**

NS5A proteini 458 aminoasit içeren membran yerleşimli bir fosfoproteindir, farklı hücrel protein kinazlar tarafından fosforillenerek bazal miktarlarda fosforillenmiş veya hiperfosforile şekillerde bulunur. NS5A proteini 3 bölgeden oluşmaktadır. Bunlar bölge I (1-213.aa'ler), bölge II (250-342. aa'ler) ve bölge III (356-447. aa'ler) olarak adlandırılmaktadır<sup>74</sup>.

NS5A proteini, viral replikasyon, paketlenme ve HCV partiküllerinin salınmasında görev alır. Bölge I ve bölge II RNA replikasyonunda görev alırken bölge III viriyon oluşumunda görev alır<sup>75</sup>.

NS5A'nın 40 aminoasitten oluşan bir bölgesi interferon duyarlılığını belirleyen bölge (ISDR, interferon sensitivity-determining region) olarak adlandırılmış olup bu bölgedeki mutasyonlar interferon direnci ile ilişkilidir<sup>76,77</sup>. Hücrel antiviral ve antiproliferatif immün yanıtın önemli bir bileşeni olan interferon tarafından indüklenen, çift iplikçikli RNA ile aktive edilen protein kinaz R (PKR)'yi inhibe ederek interferon direncinde rol oynar<sup>78</sup>. NS5A, PKR inaktivasyonu aracılığı ile ayrıca IRES-bağımlı replikasyonu inhibe eder<sup>79</sup>.

NS5A RNA bağlayıcı bir proteindir. Pozitif ve negatif iplikçikli HCV RNA'nın 3' uçlarına bağlanma kapasitesi bulunmaktadır<sup>80</sup>.

Konak kaynaklı bir prolin-peptidil izomeraz(PPI) olan siklofilin A (CypA) NS5A'nın RNA bağlama kapasitesini artırır<sup>81,82</sup>. NS5A; PI4KIII (Fosfotidil-inozitol-4-kinaz) VAP-A (vesicle-associated membrane protein-associated protein A ), VAP-B (vesicle-associated membrane protein-associated protein B) ve CypA gibi konak kaynaklı proteinlerle etkileşerek membranöz ağın oluşumunda merkezi bir rol oynar<sup>83</sup>.

#### **2.1.3.3.7. NS5B Proteini**

NS5B yaklaşık 68 kDa ağırlığında hidrofilik bir proteindir<sup>84</sup>. NS5B'nin RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi bulunmaktadır.

HCV replikasyonu, HCV'nin pozitif iplikçikli RNA'sından tamamlayıcı negatif iplikçikli RNA'nın sentezi ile başlar. Daha sonra bu negatif iplikçikli RNA'dan pozitif iplikçikli RNA sentezlenir. Bu basamakların ikisinden de sorumlu ana enzim NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'dir<sup>28</sup>.

C-ucundaki 21 aminoasitlik kısımla membrana bağlıdır<sup>84</sup>. NS5B RdRp, Tüm RdRp'ler tarafından paylaşılan GDD sekansı gibi motifleri içerir. Enzimin

üç boyutlu yapısının sağ ele benzemesi nedeni ile parmaklar, avuç içi ve başparmak olarak adlandırılan alt bölgeler içerir<sup>85,86</sup>. Polimeraz reaksiyonundan sorumlu Mn<sup>2+</sup> Mg<sup>2+</sup> iyonlarının şelasyonunda görevli olan katalitik aspartik asitler (Asp 220 ve Asp 318) avuç içi alt bölgesinde bulunmaktadır<sup>87</sup>. HCV RdRp'nin belirgin bir özelliği, parmaklar ve başparmak alt bölgeleri arasındaki çoklu etkileşimden kaynaklanan tamamen kuşatılmış katalitik bölgedir<sup>88</sup>. Bu RdRp'nin kapalı yapısını teşkil eder.

NS5B RdRp enziminin iki ayrı biyokimyasal etkinliği bulunmaktadır. Öncelikle, enzim bir RNA molekülünün 3' ucundan başlayarak primer bağımlı bir şekilde RNA sentezini katalize edebilir. Bununla birlikte polimerazın şablonun 3' ucunda primer olarak kullanılabilen bir dinükleotit molekülünün oluşturması ile primer bağımsız veya *de novo* olarak RNA sentezini katalize edebilir<sup>87</sup>.

RdRp'nin kapalı yapısı şablonun 3' ucunda *de novo* komplementer dinükleotid oluşumu ile ilişkilidir. Başparmak alt bölgesinde bulunan ve aktif bölge boşluğuna doğru uzanan *β-hairpin* yapısı ile C-terminal bölgesinin açılması ile oluşan RdRp'nin açık yapısı primer uzama aktivitesi ile ilişkilidir<sup>87</sup>.

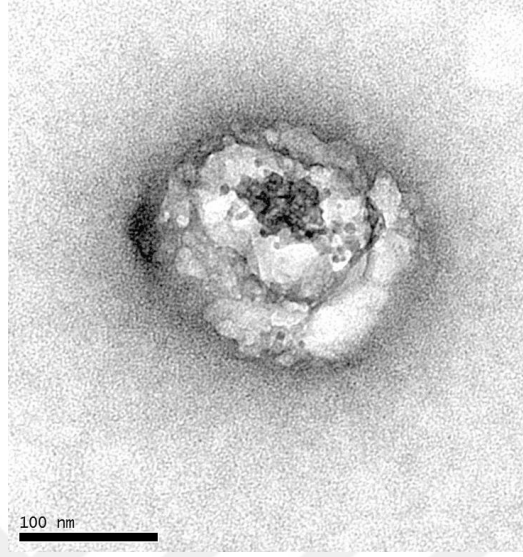
#### 2.1.3.4. HCV'nin Yaşam Döngüsü

HCV enfeksiyonunun doğal konağı insandır ve *in vivo* HCV enfeksiyonunu ve replikasyonunu destekleyen ana konak hücre, insan hepatositidir<sup>89</sup>.

HCV, serumda çoğunlukla (% 85'den fazlası) lipoproteinler ile ilişkilidir ve bu yapılar "lipoviral parçacıklar" (LVP) olarak adlandırılır<sup>90</sup>. Geçirimli elektron mikroskopunda HCV'nin düşük yoğunluklu LVP yapısının sferik ve yaklaşık 100nm çapında olduğu gözlemlenmiştir.

Hasta serumunun yoğunluk gradiyent analizi, HCV-RNA'nın düşük (1.06-1.15 g/ml) ve yüksek (1.17-1.25 g/ml) yoğunluk fraksiyonlarında bulunduğunu göstermektedir. Düşük yoğunluklu fraksiyonlardaki HCV, yüksek yoğunluklu fraksiyonlarda HCV'den daha yüksek bir enfektivite gösterir<sup>92,93</sup>. Hasta serumunda olağandışı düşük yoğunluklu LVP'nin analizi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) parçacıklarının bileşenleri olan apolipoprotein B (ApoB) ve apolipoprotein E (ApoE),

apolipoprotein C1 (ApoC1), apolipoprotein C2 (ApoC2), apolipoprotein C3 (ApoC3), trigliserit ve kolesterol içerdiklerini göstermiştir<sup>90</sup>.



ŞEKİL 4: HCV LİPOVİRAL PARTİKÜLÜNÜN GÖRÜNTÜSÜ<sup>91</sup>

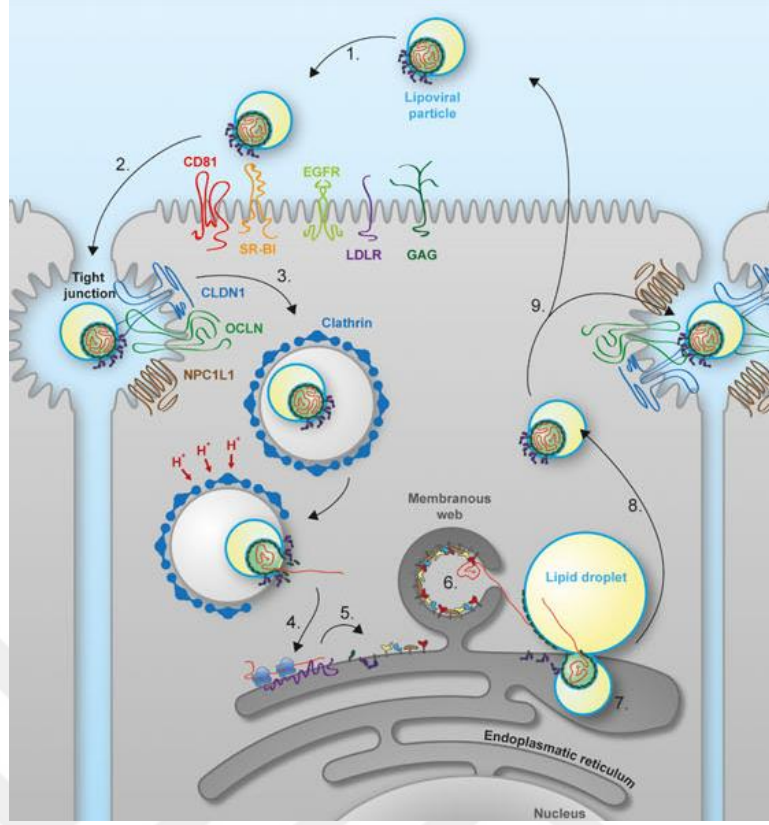
#### 2.1.3.4.1. Hücreye Giriş

HCV'nin hücreye girişi pH ve klatrin bağımlı bir şekilde gerçekleşir ve birçok konak hücre reseptörü içerir. HCV öncelikle hedef hücreler üzerindeki glikozaminoglikanlar (GAG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDL-R)'ye bağlanır. Virüs bu ilk bağlanma sonrasında bir dizi spesifik hücre giriş faktörüne bağlanır<sup>94,95</sup>.

HCV'nin hedef hücreler üzerindeki LDL-R'ye bağlanmasına viral partiküller üzerindeki apolipoproteinler aracılık etmektedir<sup>96,97</sup>. Hepatositlerin yüzeyinde bulunan GAG'lar HCV zarf glikoproteini E2'nin HVR1 bölgesine bağlanır.

HCV, LDL-R ve GAG'lara bağlanmasını takiben E2 zarf glikoproteininin HVR1 bölgesi aracılığı ile CD81 ve çöpçü reseptör sınıf B tip I (SR-BI)'e bağlanır<sup>98-100</sup>. CD81, tetraspanin ailesine aittir. SR-BI ise CD36 ailesine aittir ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) reseptörüdür<sup>101</sup>.





ŞEKİL 5. HCV'NİN YAŞAM DÖNGÜSÜ<sup>31</sup>

HCV, CD81 ve SR-BI ile etkileşimi takiben sıkı kavşaklara yönlendirilerek sıkı kavşak proteinleri olan claudin-1 (CLDN1) ve oklüdin (OCLDN)'ye bağlanır<sup>102,103,104</sup>. HCV, sıkı kavşak proteinleri CLDN1 ve OCLDN ile teması girdikten sonra, klatrin bağımlı endositoza uğrar<sup>105</sup>.

Tirozin kinaz reseptörleri EGFR ve Ephrin A2 (EphA2), kolesterol alımı reseptörü Niemann-Pick C1 benzeri 1 reseptörü (NPC1L1), başka bir tetraspanin ailesinin üyesi olan CD63 ve transferrin reseptör 1 de HCV giriş faktörleri olarak tanımlanmıştır<sup>106-109</sup>.

Endozomla hücreye giren virüs, endozom içindeki pH'ının düşmesiyle, zarf proteinlerinde meydana gelen konformasyonel değişiklik ve füzyon sonucuyla sitoplazmaya ulaşır. Sitoplazmaya giren zarfsız kapsit açılır ve viral RNA sitoplazmaya salınır.

#### 2.1.3.4.2. Translasyon

5'-UTR'de bulunan IRES, konağın 40S ribozomal altbiriminin viral RNA'ya doğrudan bağlanmasını sağlar. HCV IRES, 40S ribozomal alt ünite ile kompleks oluşturur ve ökaryotik başlanma faktörleri 2 ve 3 (eIF2 ve eIF3), GTP ve tRNA bağlanmasıyla 48S'lik bir kompleks oluşur. 40S'te meydana gelen konformasyonel değişiklik sonucu 60S bağlanarak 80S kompleksi oluşur ve translasyon başlar<sup>110,111</sup>. Pozitif iplikçikli bir RNA olan HCV genomu mRNA olarak görev yapar. IRES bağımlı translasyon ile HCV genomunun ORF parçasından poliprotein sentezlenir<sup>112</sup>.

#### **2.1.3.4.3. Poliprotein işleme**

Poliprotein hücrel ve viral proteazlar tarafından kesilmesi ile yapısal ve yapısal olmayan proteinler oluşur. Yapısal proteinler ve p7; poliprotein ER sinyal peptidazı tarafından kesilmesi ile oluşurken p7 dışındaki yapısal olmayan proteinler poliprotein viral proteazlar olan NS2-3 proteaz ve NS3-4A serin proteaz tarafından kesilmesi ile oluşur.

#### **2.1.3.4.4. RNA replikasyonu**

Poliprotein işleme sırasında veya kısa süre sonra, HCV'nin replikasyon kompleksi oluşur. Bu kompleks viral proteinleri, viral RNA'yı ve konak hücre faktörlerini içerir. NS5B RdRp proteini, HCV'nin pozitif iplikçikli RNA'sından tamamlayıcı negatif iplikçikli RNA'nın sentezini başlatır ve bu da daha sonra pozitif iplikçikli RNA üretmek için kalıp görevi görür. Yeni sentezlenmiş pozitif iplikçikli RNA'lar; translasyon, daha fazla RNA üretimi veya yeni viriyonlarda paketlenmiş genetik materyal olarak kullanılır.

HCV replikasyonu, HCV replikasyonunu ve paketlenmesini kolaylaştıran lipid açısından zengin membranöz ağın sentezini indükler<sup>28</sup>.

#### **2.1.3.4.5. Paketlenme, olgunlaşma ve salınım**

Virüsün paketlenmesi ER zarının sitozolik tarafında başlatılır, ancak hücreden ayrılmadan önce ER lümeninde VLDL'ye benzer bir yol ile olgunlaşır<sup>113</sup>.

Kapsid proteini olan Kor proteini ve NS5A, lipid damlacıkları (LD) ile etkileşime geçerek HCV'nin paketlenmesinde görev alır<sup>114</sup>. HCV nükleokapsidinin lipid damlacıklarıyla ilişkisi, viriyonun hücreden salınmasında çok önemli bir rol oynamaktadır<sup>115</sup>. Kor proteini LD'lere bağlanarak yüzeyini kaplar<sup>114</sup>. Kor proteini ve NS5A aracılığı ile replikasyon kompleksi LD yüzeyine yönelir. Üretilen pozitif iplikçikli RNA, kor proteinleri ile birlikte nükleokapsidi oluşturur. Paketlenmede rol oynayan ve LD ile ilişkili olan kor proteini ve replikasyon kompleksi dışındaki bir diğer yapı "NS2 kompleksi"dir. NS2 kompleksi; E1 ve E2 zarf glikoproteinleri, NS2, p7 ve NS3'ten oluşmaktadır. Nükleokapsid, oluştuktan sonra zarf proteinleri E1 ve E2 ile etkileşir ve sonrasında membrandan tomurcuklanma ile viriyon hücreden salınır<sup>89,113</sup>.

#### **2.1.3.5. HCV'nin Türümsü (Quasispecies) Yapısı**

HCV, enfekte konakta her gün milyarlarca sayıda kendi kopyasını yapar (1010-1012 viriyon/gün). Ayrıca NS5B geni tarafından kodlanan RNA-bağımlı RNA polimeraz enziminin (RdRp) doğrulama (proofreading) mekanizması olmadığından yüksek hata oranına sahiptir. HCV'nin yüksek replikasyon kinetiği ve RdRp'lerin hata düzeltme özelliğinin bulunmaması viral replikasyon sırasında yüksek mutasyon sıklığına yol açacaktır. Bu nedenle HCV enfeksiyonu sırasında enfekte hastanın dolaşımında aynı viral partiküllere sahip homojen bir HCV popülasyonu bulunmaz. Genetik olarak farklı ama birbirlerine oldukça yakın varyantlardan oluşan bir havuz meydana gelir. Bu varyant virüs havuzu, türümsü (quasispecies) olarak tanımlanır<sup>117,118</sup>. HCV türümsüleri virüse önemli derecede sağkalım avantajı sağlamakta ve virüsün yeni çevre koşullarına uyumunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca antiviral tedavilerde dirence de neden olabilmektedir<sup>119</sup>.

Çalışmalarda HCV'nin genomik heterojenitesinde kullanılan terminoloji şu şekildedir: Genotip, HCV'nin farklı izolatları arasındaki genetik heterojeniteyi ifade eder ve genotipler arasında %65.7-68.9 nükleotid benzerliği bulunur. Subtip, her bir genotip içinde birbiri ile yakından ilişkili izolatları ifade eder ve subtipler arasında %76.9-80.1 nükleotid benzerliği bulunur. Türümsü (quasispecies), bireysel izolatlarda bulunan genetik varyantların heterojenitesini ifade eder ve türümsüler arasında %90.8-99 nükleotid benzerliği bulunur<sup>120</sup>.

### **2.1.3.6. HCV Genotipleri**

Filogenetik analizler HCV'nin 7 genotipi, 67 doğrulanmış subtipi ve 21 tanımlanmamış subtipi olduğunu göstermektedir<sup>121</sup>. Genotipler 1'den 7'ye kadar rakamla, alt tipler a,b,c gibi küçük harflerle ifade edilmektedir<sup>1</sup>. GT1, GT1a, vs. şeklinde de gösterilebilmektedir. Her genotip nükleotid seviyesinde en az %20, aminoasit seviyesinde %15'den fazla farklılık göstermektedir. Bu farklılıklara rağmen 5'UTR bölgesi ile kor proteinini kodlayan bölgede %90'dan fazla homoloji vardır. Aynı genotip içinde de bazı dizi değişiklikleri olmaktadır. Bu değişim nükleotid diziliminde %5-8, aminoasit bazında %4-5 kadardır<sup>1</sup>.

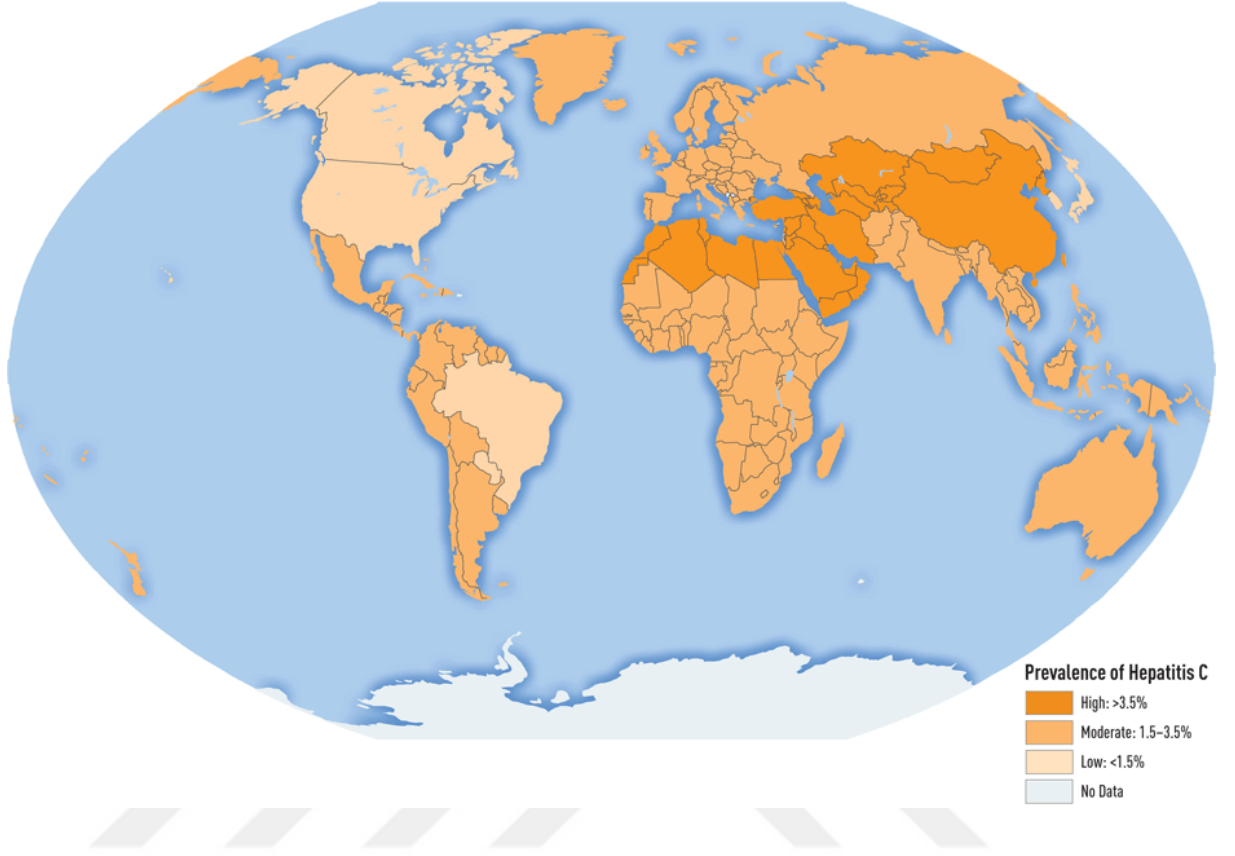
## **2.2. HCV Epidemiyolojisi**

### **2.2.1. Dünyada HCV Epidemiyolojisi**

Dünyada 185 milyon kişide anti-HCV pozitifliği olduğu ve 1990 yılından 2005 yılına kadar prevalansın %2.3'ten %2.8'e yükseldiği tahmin edilmektedir<sup>8</sup>. Daha yakın tarihli bir sistematik derlemede ise anti-HCV pozitifliği 115 milyon (%1.6), kronik enfeksiyon (HCV RNA pozitif) ise 80 milyon (%1.1) olarak tahmin edilmiştir<sup>7</sup>. Öncekilerden daha düşük çıkan bu oranlar insidansta azalmayla açıklanabileceği gibi gelişmiş serolojik tanı testleri neticesinde yanlış pozitif sonuçların azalması ile de açıklanabilir. Eğer bu azalma doğru ise Hepatit C tedavisine gereksinimi olan kişi sayısının önceki tahminlerden daha az olabileceği anlamına gelebilse de tedavi gereksinimi olan kişi sayısı hala yüksek seyretmektedir<sup>122</sup>.

Mısır'da farklı olarak genel popülasyonun %10-30'u HCV ile enfektedir. Japonya, Tayvan ve İtalya da yüksek prevalans gösteren ülkeler arasındadır. Bu bölgelerde hastaların yaş grubunun daha çok 40 yaş ve üzeri olduğu dikkati çekmektedir<sup>1</sup>. Orta ve Doğu Asya ile Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da yüksek HCV prevalansı (>% 3,5) olduğu tahmin edilmektedir. Güney ve Güneydoğu Asya, Sahra altı Afrika, Orta ve Güney Latin Amerika, Karayipler, Okyanusya, Avustralya ve Orta, Doğu ve Batı Avrupa'da prevalans % 1,5 -% 3,5'tir. Asya-

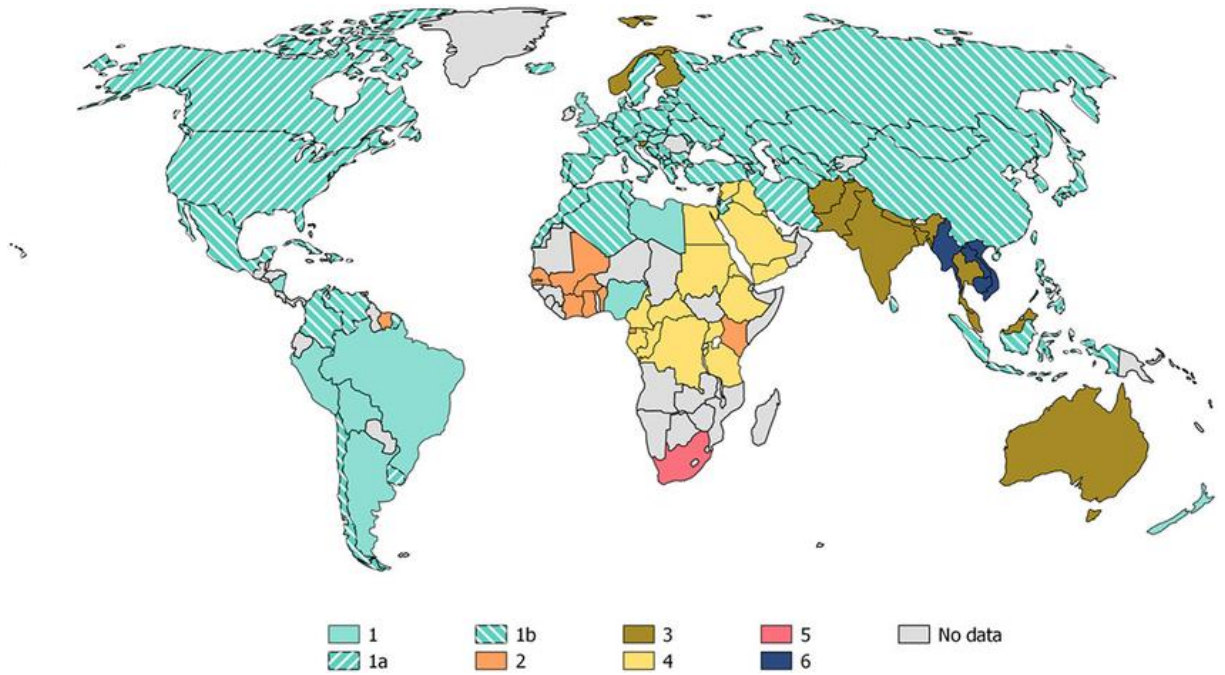
Pasifik, Tropik Latin Amerika ve Kuzey Amerika'da ise prevalans düşüktür<sup>8</sup> (<% 1,5).



ŞEKİL 6. DÜNYADA HCV PREVALANSI<sup>123</sup>

Gelişmiş ülkeler dahil küresel çapta en yaygın genotip, genotip 1'dir (%42.2). İkinci en sık genotip, genotip 3'tür. (%30.1). Bu iki genotipi genotip 2 (%9.1), genotip 4 (%8.3) ve genotip 6 (%5.4) takip eder. Genotip 5 ise en az (<%1) görülen HCV genotipidir<sup>124</sup>. Genotip 1a Kuzey Avrupa ve Amerika'da, Genotip 1b Güney ve Doğu Avrupa ile Japonya'da baskındır. Genotip 2 Batı Afrika'da, genotip 3 Güney Asya, İskandinavya ve Avustralya'da, genotip 4 Orta ve Kuzey Afrika ile Ortadoğu'da, genotip 5 Güney Afrika'da ve genotip 6 Güneydoğu Asya'da baskın olarak görülmektedir<sup>124,125</sup>. Genotip 7 ise Orta Afrika kaynaklıdır<sup>126</sup>. Genotip 3'ün küresel yayılımının, subtip 3a'nın damar içi uyuşturucu kullanımına<sup>127-129</sup> ve Hindistan ile Pakistan gibi subtip 3a'nın baskın olduğu ülkelere gelen göçe bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>130</sup>. Mısır'da genotip 4a'nın baskın olarak görülmesinin nedeninin, geçmişte şistozomiyazise karşı koruma amacıyla uygulanan yoğun aşılama programı esnasında kontamine

enjektörlerin kullanılması olduğu belirtilmektedir<sup>131</sup>. Dünya çapında HCV enfeksiyonu ilişkili morbidite ve mortalite artmaya devam etmektedir. Her yıl yaklaşık 700.000 kişi HCV ilişkili siroz, hepatoselüler karsinom (HCC) ve karaciğer yetmezliği komplikasyonlarından hayatını kaybetmektedir. HCV enfeksiyonu antiviral ilaçlarla tedavi edilebilir ama hastalığın asemptomatik doğası nedeni ile enfekte kişilerin çoğu enfekte olduklarının farkında değildir ve tanı almış olanların ise tedaviye erişimi çoğu ülkede yetersiz kalmaktadır<sup>122</sup>.



ŞEKİL 7. ÜLKELERDEKİ BASKIN HCV GENOTİPİNİ GÖSTEREN DÜNYA HARİTASI<sup>125</sup>

### 2.2.2. Türkiye’de HCV epidemiyolojisi

Türkiye’de 2013 yılında viremik HCV enfeksiyonu 514.000, yıllık yeni HCV vakası 4910, HCV’ye bağlı HCC 2230, karaciğer-ilişkili ölüm 2020, dekompanse siroz 5590, kompanse siroz 51.100 olarak tahmin edilmiştir. Türkiye, HCV tanı (%15-16) ve tedavi (%0,5-0,8) oranının en düşük olduğu ülkeler arasında yer almaktadır<sup>10</sup>. Ülkemizde HCV prevalansının %0,5-1 olduğu tahmin edilmektedir<sup>9</sup>.

Nefroloji ve Transplantasyon Derneği’nin; Hepatit C açısından rezervuar ve önemli bir risk grubu olan hemodiyaliz veya periton diyalizi yapılan hastalar ile

böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda yaptığı çalışmada anti-HCV pozitifliği hemodiyaliz hastalarında %8.5, böbrek transplantasyonlu hastalarda %8.4 ve periton diyalizi yapılan hastalarda %4.5 olarak bildirilmiştir<sup>9</sup>. Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV negatif olduğu halde HCV-RNA pozitif Hepatit C olgularının bildirilmiş olması, bu hasta grubunda bulaş açısından daha da dikkatli olunması gerektiğini düşündürmektedir<sup>9</sup>. Başka bir önemli nokta ise anti-HCV pozitif olanların ancak %30'a yakınında HCV-RNA'nın pozitif bulunmasıdır. Bunun nedenleri arasında transfüzyon, yanlış pozitiflik, tedavi almış ve düzelmiş olduğu düşünülebilir<sup>9</sup>.

Ülkemizde Hepatit C, hepatosellüler karsinoma (HCC)'nin Hepatit B'den sonra en sık ikinci nedenidir, ancak bölgesel farklılıklar da bulunmaktadır. HCC etyolojisinde Orta ve Güneydoğu Anadolu'da Hepatit B ön planda iken batı bölgelerinde Hepatit B, Hepatit C ve alkol yakın oranda yer alır<sup>9</sup>. Ülkemizde genotip 1 baskındır. İkinci sıklıkta görülen genotip şehirler arasında farklılık göstermektedir. Kayseri'de ikinci sırada genotip 4 (%35.6), Adana'da ise genotip 3 (%18.1) yer alır<sup>9</sup>. Antalya'da yürütülmüş bir çalışmada ise olguların %80.4'u genotip 1 (%15.9 subtip 1a, %75.6 subtip 1b), %3.4'u genotip 2, %11.5'i genotip 3 ve %4'u genotip 4 olarak bulunmuştur. Genotip 3'teki yüksek oran bölgedeki yabancı uyruklu bireylerin varlığına bağlanmıştır. Diğer bölgelerdeki çalışmalarda ise genotip 1'in oranının %90'ların üzerinde ve ağırlıklı subtipin 1b olduğu bildirilmektedir<sup>9</sup>.

## **2.3. Hepatit C Enfeksiyonu**

### **2.3.1. HCV Patogenezi**

Diğer hepatit virüsleri gibi HCV de sitopatik değildir. Virüsle enfekte hepatositler konağın hücresel immün yanıtını başlatır ve enfekte hepatositlerin temizlenmesine kadar devam eder. Hastalığın kronikleşmesi HCV'ye yönelik T hücre cevabının minimal ya da hiç olmaması ile yakın ilişkilidir. HCV proteinlerine karşı geniş hedefli CD4+ ve CD8+ T hücre cevabı hastalığın iyileşmesi ile sonuçlanır. HCV RNA, virüs ile karşılaştıktan birkaç gün içinde plazmada saptanabilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme yaklaşık 1- 4 hafta sonra ortaya çıkar. Viremi enfeksiyonun ilk 8-12 haftasında genellikle pik yapar, sonra düşük

düzeğe inip devam eder. Akut enfeksiyon geçiren kişilerin %50-85'inde viremi sebat eder. Akut enfeksiyonu klinik semptomlarla geçirenlerde HCV'nin temizlenmesi daha mümkün olmaktadır. Bunun nedeni daha güçlü bir immün cevap gelişmesi ile açıklanmaktadır<sup>1</sup>.

Enfeksiyondan sonra aylar içinde HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan birçok proteinine karşı rekombinan antijenlerle saptanabilen antikorlar kanda bulunur. HCV'ye spesifik antikorların bulunması viral iyileşme ile korele değildir. Enfeksiyon devam etse de, immünkompetan bütün kişilerde bazı HCV antijenlerine karşı antikor cevabı olmaktadır. Hatta konjenital agammlobulinemisi olan kişilerde bile viral iyileşme tanımlanmıştır. Diğer yandan viral iyileşmede önemli rolü olmasa da, hümmoral immün cevap kişinin kendi varyantlarını nötralize edebilmektedir<sup>1</sup>.

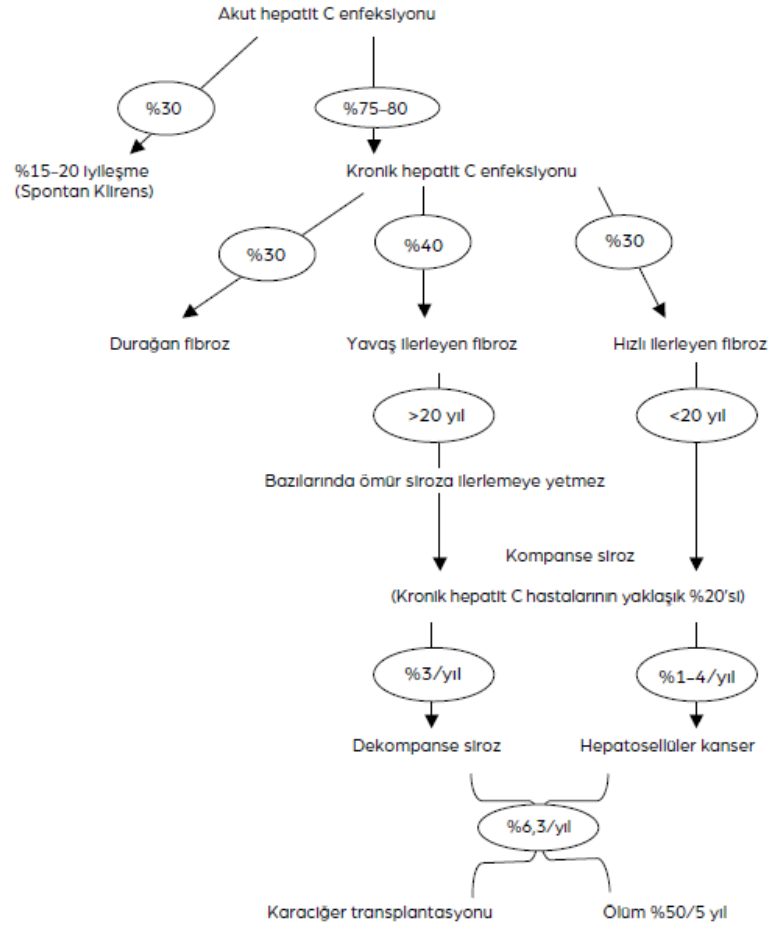
Viral iyileşme büyük ölçüde geniş hümmresel immün yanıt ile ilişkilidir. İyileşen hastalarda saptanabilir ölçüde CD4<sup>+</sup> T hümmre cevabı bulunurken, CD8<sup>+</sup> T hümmre cevabı yoktur. Tersine persistan enfeksiyonu olanlarda ise periferik kanda belirgin CD8<sup>+</sup> T hümmre cevabı bulunurken, CD4<sup>+</sup> T hümmre cevabı yoktur. Thımme ve ark; HCV'ye özgül CD38<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T lenfositlerin karaciğer hümmrelerinin parçalanmasına ve hepatite yol açtığını, CD38<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup> T lenfositlerin ise interferon- $\gamma$  üreterek enfeksiyonu sitolitik olmayan yollarla temizlediklerini göstermiştir. Karaciğerde ve periferik kanda poliklonal sitotoksik T hümmre cevabı ne kadar kuvvetli olursa, sirküle olan HCV RNA düzeyi o kadar düşük olmaktadır<sup>133,134</sup>.

### **2.3.2. Hepatit C Enfeksiyonunun Doğal Seyri**

Hepatit C enfeksiyonunun doğal seyri gerek viral gerekse konağı ilgilendiren birçok faktöre bağılı olduğundan, kişiler arasında büyük farklılık gösterir. Genel olarak akut hepatit C enfeksiyonunun %20'si iyileşmekte (spontan klirens), %80'i ise kronikleşerek kronik hepatit C (KHC) tablosu oluşturmaktadır. KHC'de hastalığın seyri oldukça yavaş olup 20-30 yıl gibi bir sürede hastaların %20 kadarında siroz görülmektedir. Enfeksiyonu 40 yaşın altında alanların %5'ten daha az kısmında 20 yıl içinde siroz gelişirken, 40 yaşın üzerinde enfekte olanlarda 20 sene içinde siroz gelişme olasılığı ise %20'dir<sup>3</sup>. Siroz geliştikten



sonra ise her yıl hastaların %3'ünde dekompanseasyon, %1-4'ünde de hepatoselluler kanser oluşmaktadır<sup>135</sup>.



ŞEKİL 8. HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ<sup>135</sup>

### 2.3.2.1. Akut Hepatit C (AHC) ve Kronikleşme

İmmün sistemden kaçarak karaciğer hücrelerini enfekte eden virüs, karaciğerdeki doğal immün yanıt ile, çok erken dönemlerde, daha enfeksiyon kliniği oluşturmadan temizlenebilmektedir. Ancak bu doğal immün yanıtta kaçan virüsler enfeksiyon kliniği oluşturacak düzeye ulaşana kadar çoğalırlar. İnkübasyon dönemi olarak tanımlanan bu dönem ortalama 9 (2-12) haftadır<sup>136</sup>.

AHC, hastaların %75'inde asemptomatik iken %25'inde semptomatiktir. Semptomatik olarak seyreden akut HCV olgularında halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma olabilir.

Klinik bulgular akut hepatit A ve B'ye göre daha hafiftir. Semptomatik seyirde preikterik dönem (transaminazlarda artış ve prodromal belirtiler, 1-2 hafta), ikterik dönem (sarılık, 4-6 hafta) ve iyileşme dönemi ile enfeksiyonun doğal seyri tamamlanır. Hastaların %75'inde 6 ay içinde viral klirens (iyileşme) olmaz ve kronik hepatit C gelişir. Hepatit C enfeksiyonunun seyirinde akut karaciğer yetmezliği (fulminan hepatit) gelişmesi çok nadirdir<sup>22</sup>. Akut HCV enfeksiyonunda HCV'nin yol açtığı ekstrahepatik bulgular çok ön planda değildir.

HCV RNA, ilk birkaç haftada hızlıca artar sonra ALT pikinden ve semptomların başlangıcından hemen önce  $10^5$  -  $10^7$  IU/ml arasında pik yapar. AHC hastalarının %25'inde görülen kendini sınırlayan akut hepatit C'de, ALT ve HCV RNA düzeyleri düşerken semptomlar birkaç hafta sürebilir<sup>22</sup>. ALT temastan 2-8 hafta sonra yükselmeye başlar, hepatosit nekrozunun göstergesidir ve genellikle normalin üst sınırınının 10 katından daha büyük seviyelere çıkar<sup>137</sup>. Anti-HCV semptomların başlangıcına yakın zamanda, yaklaşık 1-3 ay sonra pozitifleşir. Hastaların yaklaşık %30'unda semptomlar başladığı zaman anti-HCV negatiftir. Anti-HCV testi HCV enfeksiyonlarının %90'undan fazlasında ilk 3 aydan sonrasında pozitifdir<sup>22</sup>. Yapılan çalışmalar, genel olarak, akut HCV enfeksiyonunun dinamiklerinin 4 evreye ayrıldığını göstermektedir<sup>138</sup>.

1. Tırmanma öncesi (pre-ramp) evre: Bu evrede düşük düzeyde ve intermitan olarak HCV RNA saptanabilmektedir.

2. Tırmanma (ramp-up) evresi: Temastan 1-2 hafta sonra gelişmeye başlayan bu evrede viral yük katlanarak artar (HCV RNA miktarı 11-17 saatte bir ikiye katlanır). Bu evre ortalama 10-12 gün sürelidir.

3. Düzenli yüksek viral yük (plateau) evresi: Ortalama 1 ya da 2. Haftadan itibaren uzun süreli ve yüksek titrede HCV RNA'nın saptandığı evredir. Kırk ile altmış gün sürelidir ve bu evrenin son 10- 20 gününde ALT yükselmeye başlar. Ancak bu evrede, çoğu hastada, HCV RNA düzeyleri kimi kez oynamalar gösterir (*fluctuating*), kimi kez de zaman zaman negatifleşen (*intermittently*) bir gidiş gösterebilir. HCV kor antijeni bu evrede saptanabilmektedir.

4. Serokonversiyon evresi: ALT'nin yükselmeye başlamasından ortalama 10-20 gün sonra (düzenli yüksek viral yük evresinin sonunda, enfeksiyonun 40-60. günlerinde) anti-HCV antikoru ortaya çıkar ve bunların titresi yükselirken viral yük düşmeye başlar. Yapısal olmayan proteinlere karşı gelişen antikolar yapısal

proteinlere karşı gelişen antikorlardan, genellikle, daha önce ortaya çıkarlar ve her iki grup proteinlere karşı gelişen antikorlar IgG1 sınıfındadır. Nötralizan antikorlar ise az sayıda olguda (nadiren serokonversiyon döneminde, çoklukla serokonversiyondan 6-8 ay sonra) ortaya çıkarlar. HCV kor antijenine karşı gelişen IgM yapısındaki antikorlar ise hem akut hem de kronik hepatit C enfeksiyonunun reaktivasyonlarında pozitif olduklarından akut hepatit C tanısında kullanılamamaktadırlar. Ancak akut primer enfeksiyonda, kronik hepatit reaktivasyonuna göre yüksek titrelerde saptandığı gösterilmiştir.

Hangi hastaların kronikleşeceğinin hangilerinin iyileşeceğinin (spontan klirens) önceden tahmin edilmesi mümkün değildir. Ancak kadınlarda ve gençlerde iyileşme daha fazla, buna karşılık erkeklerde ve yaşlılarda kronikleşme daha fazladır. Ayrıca siyah tenlilerde, asemptomatik seyirli hastalarda, immün sistemi baskılanmış olanlarda, koenfeksiyonu olanlarda, genotip 3 dışı genotipe sahip olanlarda, HLA-DRB1 ile DQB1 alellerine sahip olmayanlarda ve IL28B polimorfizmine (T/T aleli) sahip olanlarda kronikleşme daha sık görülmektedir. Akut HCV enfeksiyonu sırasında, yüksek viral yük (beyaz tenli hastalarda), HCV yapısal proteinlerine karşı nötralize edici antikorların yüksek düzeyde olmaması, HCV'nin bağlandıktan sonra hücre içine girişini nötralize edecek konak yanıtının olmaması, HCV'ye özgü CD4 T-hücresi yanıt sürekliliğinin olmaması kronikleşme ile ilişkilidir<sup>135</sup>.

### **2.3.2.2. Fulminan Hepatit**

Fulminan hepatitlerin yaklaşık %20 kadarı HAV ve HBV dışındaki enfeksiyon etkenleri ile olmaktadır. HCV, Japonya'dan bildirilen yayınlarda daha sık bir etken olarak bildirilirken, batı ülkelerinde nadir bir fulminan hepatit etkenidir. Ancak altta yatan kronik hepatit C hastalığı olan kişilerde akut HAV enfeksiyonu geçirilirse fulminan gidiş olasılığı artmaktadır. O yüzden kronik hepatit B veya C hastaları geçirmemişlerse, HAV için aşılınmaları önerilmektedir<sup>1</sup>.

### **2.3.2.3. Kronik Hepatit C ve Siroza İlerleme**

KHC 6 aydan daha uzun süreli HCV RNA pozitifliği olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer hasarının ortaya çıkışı sinsidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde (hızlı fibrotik ilerleme), 1/3'ünde 20-30 yıl içinde (orta düzeyde fibrotik ilerleme) ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra (yavaş fibrotik ilerleme) siroz gelişir. Normal alanin-aminotransferaz (ALT)'li kişilerde hastalığın ilerleme hızı yavaştır. İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden birçok faktör vardır. Bunlar, enfeksiyonun ileri yaşta alınması (>40 yaş), kronik alkol kullanımı (erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün), HIV, HBV veya şistozomiyazis koenfeksiyonu, erkek cinsiyet, karaciğerdeki başlangıç fibrozisinin ileri olmasıdır<sup>22</sup>.

İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden diğer faktörler ise beyaz tenlilik, immünsüpresyon, metabolik KC hastalığı insülin rezistansı, nonalkolik steatohepatit, diabetes mellitus, obezite, kilo alımı, hiperlipidemi, yağlı diyet), marihuana kullanımı, sigara kullanımı, D vitamini yetmezliği (<10 ng/ml), serum ALT düzeyinin yüksek seyretmesi ve karaciğerde demir birikimidir<sup>135</sup>.

Siroz gelişimini öngörmeye en iyi parametre karaciğer biyopsisindeki fibrozis ve enflamasyon bulgularıdır. Şiddetli enflamasyon ve köprüleşme fibrozu olanların hemen hepsinde 10 yıl içinde siroz gelişirken, orta şiddetli (*limiting plate*'in yüzde %30'dan fazlasında enflamasyon içeren periportal fibroz) hastaların 20 yılda %90'dan fazlasında (%4,6/yıl) siroz gelişmektedir. Hafif şiddetli kronik hepatitlilerin (sadece portal enflamasyonu ya da fokal periportal genişlemesi olan ve fibrozu olmayanlar) ise yılda %1.2'sinde siroz gelişmektedir<sup>135</sup>.

TGF beta1, TNF alfa, renin anjiyotensin aldesteron, IL28B, apolipoprotein E, kreatinin, vitamin D reseptörü, MTHFR 677T ve daha birçok gendeki polimorfizmlerin fibrozisin ilerlemesinde rolü olduğu ileri sürülmüştür<sup>135</sup>. Fibrozisin ilerleyişi, KHC hastalarının ağır olmayan egzersiz yapması, kontrollü kilo vermesi ve diabetes mellitus ile hiperlipideminin kontrol altında tutulması ile yavaşlatılabilir. Sigara kullanan KHC'li hastalara sigarayı bırakmaları şiddetle önerilmelidir. Düzenli günlük kahve tüketimi (günde 3 kupa bardağı veya daha fazla) fibrozisin gelişimini yavaşlatır ve hepatosellüler kanser riskini azaltır<sup>135</sup>. Normal ALT düzeyleri fibrozun ilerlemediği anlamına da gelmemektedir, çünkü normal ALT düzeyleri olan hastaların %20'sinde orta-şiddetli fibrozis görülmektedir.

#### **2.3.2.4. Sirozun Dekompansasyonu**

Siroz geliştikten sonra her yıl hastaların %3'ünde asit, sarılık, hepatik ensefalopati, varis kanaması ile karakterize, yaşam beklentisinin kısaldığı ve tedavi için artık karaciğer transplantasyonunun gerektiği dekompanse tablosu ortaya çıkmaktadır. Kompense sirozlu hastalarda Child Turcotte Pugh (CTP) skorunun 7 ve üzerinde olması, albümin ile trombosit düzeylerinde düşme ve AST/ ALT oranında artış olması dekompanse gelişeceğinin bir göstergesidir<sup>135</sup>.

#### **2.3.2.5. Hepatosellüler Karsinom**

Karaciğer kanseri kronik hepatit C enfeksiyonunun geç dönem bir komplikasyonudur. Bütün hepatosellüler kanserlerin yaklaşık 1/4'ünden HCV enfeksiyonu sorumludur. KHC enfeksiyonu olanların %2,5'inde ortaya çıkar. Genellikle sirotik olgularda görülür. HCV ilişkili sirozlu hastalarda karaciğer kanseri gelişme insidansı her yıl için % 2-5 olarak bildirilmiştir ve kanser riski HCV enfeksiyonu olmayanlara göre 17 kat artmıştır<sup>22</sup>. HCV'ye bağlı HSK özellikle Japonya ve İtalya'da görülmektedir. Enfeksiyondan 20 yıl üzerinde zaman geçtikten sonra ortaya çıkar. Klinik bulgular siroz bağlı halsizlik, sarılık, asit gibi semptom ve bulguların aniden kötüleşmesi ve genellikle sağ üst kadranda ağrısının eşlik etmesi ile ortaya çıkar. Bazı olgular asemptomatik olabilir. Serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri sıklıkla çok yüksektir. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile intrahepatik kitle saptanır, fakat kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konur<sup>1</sup>. KHC'de HCC gelişimi için risk faktörleri, siroz gelişimi için söz konusu olan risk faktörlerinin benzeridir.

Genetiğin KHC'de HSK gelişimine katkısı açısından veriler azdır, ancak major histokompatibilite sınıf I polipeptid ile ilişkili sekans A'da SNP (rs2596542) varyasyonunun HCC gelişimi ile güçlü birlikteliği bildirilmiştir<sup>139</sup>.

#### **2.3.2.6. Prognoz**

HCV enfeksiyonunun ABD'de her yıl 8-13 bin ölümden sorumlu olduğu, ve HIV enfeksiyonundan daha fazla ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Kompense sirozun 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96,% 91 ve% 79 olarak tahmin etmiştir<sup>1</sup>. Dekompense sirozda ve HCC gelişen hastalarda beklenen yaşam süresi belirgin şekilde kısalmaktadır. Kompense siroz hastalarında karaciğer transplantasyonu yapılmaksızın 5 yıllık sağkalım yaklaşık %80 iken, dekompanse sirozlularda %50 civarındadır. Ölüm veya karaciğer transplantasyonu sonlanım noktası olarak kabul edildiğinde, kompanse sirozlu hastaların yılda %4.5'i, dekompanse sirozlu hastaların yılda %6.3'u bu sonlanım noktasına ulaşmaktadır. Trombositopeni, hipoalbuminemi, Özofagus varislerinin varlığı ve yaş bu sonlanım noktası ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur<sup>140</sup>.

### **2.3.3. Okült Hepatit C**

Okült HCV enfeksiyonu, standart testlerle serumda saptanabilir HCV RNA bulunmazken KC ve periferik kan mononükleer hücreleri (PKMNH)'de HCV RNA pozitif olması olarak tanımlanmaktadır<sup>141</sup>. Kronik hepatit C'den daha az agresif seyreder. Ancak karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomaya sebep olabilir. İki farklı klinik tabloda karşımıza çıkmaktadır;

1. Anti-HCV negatif, HCV RNA negatif, anormal karaciğer fonksiyon testleri (KC ve PKMNH'de HCV RNA pozitif olabilir).
2. Karaciğer enzimleri normal, HCV RNA negatif, anti-HCV pozitif (PKMNH'de HCV RNA pozitif olabilir)<sup>142</sup>.

### **2.3.4. HCV Enfeksiyonunda Ekstrahepatik Bulgular**

HCV enfeksiyonunda hematolojik, dermatolojik ve renal bozukluklar ile otoimmün bulgular ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda ekstrahepatik bulguya rastlanılmaktadır<sup>4,5</sup>. HCV ile enfekte hastaların yaklaşık %74'ünde çeşitli ekstrahepatik manifestasyonların görülebildiği gösterilmiştir<sup>6</sup>. HCV enfeksiyonunun halsizlik, fibromiyalji, mikst kriyoglobülinemi, lenfoma, otoimmün sitopeni, porfiri kutena tarda, liken planus, vaskülit, Behçet hastalığı, eritema multiforme ve eritema nodosum, malakoplaki, ürtiker, pruritus, glomerülonefrit,

otoimmün bozukluklar, tiroidit, sialadenit ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli ekstrahepatik bulguları bulunmaktadır<sup>140</sup>.

HCV enfeksiyonunun en sık görülen karaciğer dışı bulgusu mikst kriyoglobulinemidir. Mikst kriyoglobulinemi immun kompleks oluşumu ile karakterizedir. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların %36-54'ünde görülmektedir. Küçük-orta çaplı arteriyollerin damar duvarlarında birikimle karakterize olan bu durum, purpura, artralji ve kuvvetsizlik şeklinde kliniğe yansır. Sistemik vaskülit, glomerulonefrit ve nöropatiler gelişebilir. Soğukta presipite olan bu immun kompleksler romatoid faktor, HCV RNA, anti-HCV ve komplemandan oluşurlar. Kriyoglobulinemi pozitif HCV enfeksiyonlu hastalarda fibroza ilerleme daha hızlıdır<sup>143</sup>. Mikst kriyoglobulinemili hastaların %10'unun B hücreli non-Hodgkin lenfomaya progresyon gösterdiği kabul edilmektedir<sup>144</sup>.

HCV enfeksiyonunda renal tutulum sık görülür. HCV ilişkili glomerulonefritlerin %85'i membranoproliferatif, %10'u membranöz, %5'i de mezangioproliferatif tiptedir<sup>145</sup>. Kriyoglobulinemi ile birlikte olabilir. Japonya'da membranoproliferatif GN'lerin %60'ında, Amerika'da ise %20'sinde HCV enfeksiyonu saptanmıştır.

HCV ile enfekte hastalarda halsizlik, isteksizlik, hafıza ve algılama bozuklukları gibi şikayetler sık görülmektedir<sup>4</sup>. HCV enfeksiyonu beyin fonksiyonlarını da etkileyebilmektedir. Bazal gangliyonlarda ve beyaz cevherde kolin/kreatinin oranı proton magnetik rezonans spektroskopisi ile yüksek bulunmuştur<sup>146</sup>. HCV ile enfekte hastalarda kriyoglobulinemiye sekonder periferik nöropati de oldukça sık görülen bir nörolojik bozukluktur<sup>147</sup>.

### **2.3.5. Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısı**

HCV enfeksiyonunun tanısının amacı, enfekte kişileri saptamak ve tedavi edilmesini sağlamaktır. Enfeksiyonu saptamak, hastalığın ilerlemesini ve viral yayılımı önlemek için önemlidir. HCV ile enfekte hastaların çoğunluğu asemptomatiktir ve normal bir serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesine rağmen HCV viremi var olabilir. Bu nedenle, HCV enfeksiyonunu tanısında ALT seviyeleri yerine virolojik yöntemler kullanılır<sup>148</sup>.

Virolojik yöntemler direkt ve indirekt testleri içerir. İndirekt testler, yeni enfeksiyonlar için immünglobulin M (IgM), yeni veya geçirilmiş enfeksiyonlar için

IgG tipi antikorları saptar. Direkt testler virüsün izolasyonunu, viral antijenlerin ve viral nükleik asitlerin tespitini içerir. Anti-HCV IgM akut hepatit C'li hastaların % 50-93'ünde, KHC'li hastaların % 50-70'inde tespit edilebilir<sup>149</sup>. Bu nedenle, anti-HCV IgM, akut HCV enfeksiyonu için güvenilir bir belirteç olarak kullanılamaz ve IgM testleri klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Günümüzde HCV enfeksiyonu tanısında anti-HCV total antikor, viral çekirdek antijen ve viral genomik RNA tespiti yöntemleri kullanılmaktadır<sup>150</sup>.

### 2.3.5.1. Antikor Tespiti

#### 2.3.5.1.1. Enzim İmmunoassay (EIA)

ELISA (Enzyme-Linked Immunoassay) veya EIA (Enzyme Immunoassay) olarak adlandırılan bu yöntemle rekombinant HCV antijenleri kullanılarak anti-HCV antikorları araştırılır. Tarama testidir. Hepatit C enfeksiyonunun tanısında ilk adım, bazı özel hasta grupları dışında, HCV enfeksiyonundan şüphelenilen ya da riskli olan hastalarda anti-HCV antikorunun saptanmasıdır<sup>140</sup>.

**Tablo 1.** Anti-HCV testi yapılması gereken hasta grupları<sup>140</sup>

İV. uyuşturucu, iv. olmayan madde kullanımı (illegal madde kullanım öyküsü bir kez olsa bile)
Riskli cinsel ilişki öyküsü olanlar (eşcinseller, çoklu partneri olanlar, partneri HCV pozitif olanlar)
HCV pozitif iğne batması ya da mukozal temas öyküsü olanlar
Hemodiyaliz hastaları
Anti-HCV pozitif annelerin çocukları (doğumdan en erken 18 ay sonra)
Diş tedavisi ve tıbbi girişim öyküsü olanlar
Dövme, "piercing", toplu sünnet öyküsü olanlar
Organ nakli yapılanlar, 1996'dan önce kan ve kan ürünleri alanlar



İmmünsüpresif kişiler
Koenfeksiyon (HBV, HIV)
Açıklanmayan karaciğer hastalığı ve ALT yüksekliği olanlar
Porfiria kutanea tarda, mikst kriyoglobulinemi gibi HCV'nin ekstrahepatik bulgusu olanlar
Ailede HCV enfeksiyonu olanlar
Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, bakımevi vb.)
Riskli meslek grupları (Sağlık çalışanları, kuaförler, güzellik merkezleri vb.)

Anti-HCV, kişi HCV ile karşılaştıktan sonraki en erken 8. haftada pozitifleşir, hastaların çoğu 2 ile 6 ay arasında pozitifleşmektedir. HCV'ye karşı gelişmiş bu antikorların koruyuculuğu yoktur. Anti-HCV pozitifliği uzun yıllar pozitif kalır, spontan klirens ya da tedavi ile HCV'nin klirensinden sonra giderek azalır 5-20 yıl sonra kaybolabilir<sup>140</sup>. Günümüzde anti-HCV saptanmasında en sık üçüncü nesil EIA (EIA 3.0) kullanılmaktadır. HCV'nin kor, NS3, NS4 ve NS5 proteinlerinden köken alan antijenler kullanılır. EIA 3.0'ın duyarlılığı % 98.9, özgüllüğü %100'dür<sup>151</sup>. Kullanımı kolaydır ve ucuzdur. Maternal antikorla pozitif reaksiyon verebileceği için 18 aydan küçük bebeklerde kullanılmamalıdır. HCV enfeksiyonu ile saptanabilir antikorların ortaya çıkışı arasındaki zaman (serolojik pencere periyodu), üçüncü nesil EIA'lar kullanıldığında 40 günden daha uzun sürmektedir<sup>152</sup>. 2008 yılında kullanıma sunulan dördüncü nesil EIA (EIA 4.0) anti-HCV'yi çok daha erken tespit edebilmektedir. EIA 4.0'da kullanılan antijenler, kor bölgesinden iki farklı epitop, NS3, NS4A, NS4B ve NS5A proteinleri ile genotip 1a, 1b, 2 ve 3 HCV'nin NS3 ve NS4 proteinlerinden türetilmiştir<sup>150</sup>.

#### **2.3.5.1.2. POCT (Point-of-care test; Hasta başı test)**

Tarama testidir. 2010'da FDA tarafından onaylanan POCT, OraQuick HCV hızlı antikor testidir (OraSure Technologies, Bethlehem, PA). HCV

enfeksiyonu riski taşıdığı düşünölen 15 yaş üstü kişileri taramak için onaylanmıştır. Bu test parmak ucu kanı, tam kan, serum, plazma veya tükürükteki anti-HCV antikorlarını tespit eder. 20-40 dakikada sonuç verir. Bu hızlı testler ucuz olması, kolay uygulanması ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle kaynakları sınırlı bölgeler için uygundur<sup>153</sup>.

### **2.3.5.1.3. RIBA**

RIBA (Recombinant Immunoblot Assay), EIA pozitif olan bireylerde anti-HCV antikorlarının varlığını onaylamak için kullanılabilir. Doğrulama testidir. RIBA testi EIA'dan farklı olarak antikorların hangi özgül antijene karşı gelişmiş olduğunu da belirleyebilir. EIA testlerinin yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeni ile doğrulama için artık RIBA yerine viral RNA'yı saptayan nükleik asit testleri kullanılmaktadır<sup>154</sup>.

### **2.3.5.2. Viral RNA'nın Tespiti**

HCV RNA, akut HCV enfeksiyonunun en erken saptanan markeridir. Anti-HCV antikorunu negatifken HCV RNA'nın pozitif olması akut hepatit C'nin güçlü bir göstergesidir ve birkaç gün veya birkaç hafta sonra gözlenecek olan serokonversiyon (yani anti-HCV antikorlarının ortaya çıkışı) ile teyit edilebilir. Bununla birlikte immün yetmezliği olan, hemodiyalize giren veya agammaglobulinemili hastalardaki KHC enfeksiyonunda da anti-HCV negatifken HCV RNA pozitif olabilir. KHC enfeksiyonu, 6 aydan fazla HCV RNA varlığı olarak tanımlanır. KHC hastalarında HCV RNA seviyeleri zamanla nispeten sabit kalmaktadır. Bu nedenle, anti-HCV pozitif bireylerde KHC enfeksiyonunu teşhis etmek için doğrulama testi olarak sıklıkla HCV RNA'yı saptayan nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT)'lar kullanılır<sup>150</sup>. NAT'lar; amplifikasyon için kullanılan maddelere dayanarak hedef amplifikasyon, sinyal amplifikasyonu ve prob amplifikasyon yöntemleri olarak ayrılmaktadır. NAT, aktif HCV replikasyonu tespitinde altın standarttır<sup>155</sup>.

### **2.3.5.2.1. Kalitatif HCV RNA Tespiti**

HCV RNA varlığını saptamak için hedef amplifikasyon yöntemleri olan ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) yöntemleri kullanılmaktadır. Serumda HCV RNA'nın varlığı, vireminin güvenilir bir işaretidir. Farklı genotiplerde RNA algılaması için seçilecek hedef genellikle yüksek oranda korunmuş olan 5'UTR bölgesidir.

### **2.3.5.2.2. Kantitatif HCV RNA Tespiti**

Kantitatif HCV RNA saptanmasında, hedef amplifikasyon yöntemleri olan gerçek zamanlı RT-PCR ve TMA ile sinyal amplifikasyon yöntemi olan bDNA (branched DNA, dallı DNA) yöntemleri kullanılır. HCV RNA seviyeleri bu yöntemlerle tespit edilebilir. Hem antiviral tedavilerden önce hem de antiviral tedaviler sırasında viral yükü belirlemek için kullanılır. HCV RNA seviyesinin prognostik değeri yoktur<sup>156</sup>.

### **2.3.5.3. HCV Kor Antijeni (HCV Ag) Tespiti**

HCV kor antijeni serumda saptanabilir ve ölçülebilir. HCV kor Ag miktarı ile HCV RNA paralellik gösterir. Doğruluğu ve özgüllüğü iyi fakat duyarlılığı düşüktür. Ancak viremi varlığı için HCV RNA'ya alternatif olabilir. Alt saptama limiti yaklaşık 1000 IU/ml'dir. Halbuki halihazırdaki HCV RNA testleri, 5-15 IU/mL arasında düşük bir tespit seviyesine sahiptir. Genel olarak, HCV RNA pozitif numunelerinin yaklaşık % 90'ı 10000 IU/mL'nin üstündedir ve HCV kor antijen testinin duyarlılık aralığındadır. Bu nedenle, anti-HCV pozitif tarama testini izleyen adım, HCV kor antijeni tespiti olabilir. Hem anti-HCV antikorlarının hem de HCV kor antijenlerinin saptanması için çeşitli kombinasyon testleri geliştirilmiştir. Günümüzde kan bankalarında HCV RNA tespitinde NAT'ların yerine geçmek için duyarlılıkları çok düşüktür<sup>150</sup>.

### **2.3.5.4. Genotiplendirme**

Genotiplendirme, hastanın hangi tedaviyi alması gerektiğine karar vermek, tedaviye yanıt olasılığını öngörmek ve optimal tedavi süresini belirlemek için önemlidir. Genotiplendirmede hem serolojik hem de moleküler tanı yöntemleri bulunmaktadır.

#### **2.3.5.4.1. Serolojik Genotiplendirme Yöntemi**

HCV genotipine spesifik epitoplara karşı antikorların saptanması ile yürütülür. Halihazırda var olan test altı HCV genotipini tanımlayabilir, ancak alt tipleri tanımlayamaz ve kronik olarak enfekte immün yetmezlikli hastaların yaklaşık % 90'ında yorumlanabilir sonuçlar sağlar.

#### **2.3.5.4.2. Moleküler Genotiplendirme Yöntemi**

HCV genotipleri direkt sekans analizleri veya ters hibridizasyon yöntemleri ile saptanabilir. Karışık genotipler % 1-4 oranında saptanabilir. HCV genotiplendirme için referans yöntem, Kor/E1 veya NS5B bölgelerinin genom sekanslanması ve ardından filogenetik analizdir. Doğrusal Dizilimli HCV Genotiplendirme Testi 5'UTR'yi hedef alır. Bu analiz, konvansiyonel PCR amplifikasyonunu takiben spesifik problemler içeren membran şeritler üzerine ters hibridizasyona dayanır. Elde edilen bant deseni görsel olarak yorumlanabilir veya bir tarayıcı tarafından okunabilir. Son zamanlarda subtip 1a ve 1b arasında daha iyi ayırım yapmak için 5'UTR'ye ek olarak diğer bölgeleri hedef alan testler geliştirilmiştir<sup>150</sup>. Genotip 1 alt tiplerinin (1a/1b) belirlenmesi özellikle önemlidir çünkü tedaviye farklı yanıt oranları vardır, direnç farklı genetik bariyerler oluştururlar ve tedavi kararını etkileyebilirler.

#### **2.3.5.5. Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer biyopsisi, karaciğerden perkütan, transjugler, laparoskopik veya peroperatif alınan doku örneğinin histopatolojik incelenmesi ile hastalığın histolojik aktivitesi, enflamasyonu, fibrozis evresi ve steatoz varlığı hakkında bilgiler veren altın standart olarak kabul edilen bir testtir<sup>157</sup>. Karaciğerdeki fibrozisin evresinin ve nekroinflamasyonun derecesinin değerlendirilmesinde ve

diğer hepatit etkenlerinin ayırt edilmesinde önemlidir. Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skorumla sistemleri ile derecelendirilmiştir. Bunlar içinde Metavir ve Ishak sistemi ön plandadır. Kronik hepatitlerde; derece (grade) nekroinflamatuvar aktivitenin derecesini, evre (stage) ise fibrozis derecesi ve yapısal değişiklikleri tanımlar. Aktivitenin temel dayanağı, lenfositik güve yeniği nekrozu ve lobüler nekroinflamatuvar aktivitedir. Bu portal inflamasyonun şiddetinden daha önemlidir<sup>158</sup>.

Kronik hepatitte portal mesafenin içinde ve çevresinde fibröz doku artar. Bu genellikle periportal nekroinflamatuvar aktivite ile ilişkilidir. Perihepatoselüler fibrozis hepatosit rozetleri olarak bilinen yapıların oluşmasına sebep olabilir. Yaygın güve yeniği nekrozu komşu portal mesafeye ulaşırsa porto-portal septumlara hepatik venüle ulaşırsa porto-santral septumlara neden olur. Siroz gelişiminde septum oluşumunun önemli olduğu düşünülmektedir<sup>159</sup>. Fibrozis evresinin belirlenmesi tedavi açısından önemlidir. Sürekli normal ALT düzeyi olan hastaların da %14-24'ünde portal fibrozdan daha ileri hasar saptandığı için, bu hastalara da biyopsi yapılarak tedavi başlanması önerilmektedir.

**Tablo 2.** Viral hepatitlerin histolojik skorumla sistemi<sup>1</sup>

Evre	Knodell sistemi	Metavir sistemi	Ishak sistemi
0	Fibroz yok	Fibroz yok	Fibroz yok
1	Hafif fibroz	Periportal fibrotik genişleme	Bazı portal bölgelerde fibrotik genişleme, kısa fibroz septalı ya da septasız
2	kullanılmaz	Porto-portal (P-P) septa (>1 septum)	Çoğu portal bölgenin fibröz genişlemesi, kısa fibröz septalı ya da septasız
3	Orta fibroz	Porto-santral(P-S) septa	Okazyonel porto-portal köprüleşme ile birlikte çoğu portal bölgenin fibröz genişlemesi

4	Şiddetli fibroz	Siroz	Önemli ölçüde köprüleşme (P-P veya P-S) ile birlikte portal bölgelerin fibröz genişlemesi
5	-	-	Önemli ölçüde köprüleşme (P-P veya P-S) ile birlikte okazyonel nodüller (tamamlanmamış siroz)
6	-	-	Siroz

Ülkemizdeki güncel tedavi kurallarına göre deneyimsiz Kronik Hepatit C tedavisi öncesinde kontrendikasyon yoksa karaciğer biyopsisi ile fibrozis evresinin belirlenmesi gerekmektedir.

Karaciğer biyopsisi invazif bir yöntemdir ve her ne kadar karaciğer biyopsisinin ciddi komplikasyon riski 1/4000-10000 gibi düşük bir değerde bildirilmiş de olsa %0.009-%0.01 oranında mortalite riski bulunmaktadır. Kronik hepatit C'de karaciğerin her tarafının diffüz bir şekilde etkilenmediği düşünülürse, tek bir biyopsi örneği gerçek fibrozu ve nekroenflamasyonu yansıtmamaktadır. Ayrıca örneklem hatası olabilir ve örneğin kapsüle yakın yerden alındığı biyopsilerde daha fazla miktarda fibroz görülebilir. Yeterli miktarda biyopsi alınmaması, değerlendiren patologlar arasında her ne kadar standardize edilmiş olmasına rağmen (Metavir, Ishak vb.) farklılıklar olması (kişiye bağımlı, subjektif değerlendirme) da karaciğer biyopsisinin diğer sakıncalarıdır<sup>140,160,161</sup>.

### **2.3.6. Hepatit C Enfeksiyonunun Tedavisi**

#### **2.3.6.1. Tedaviye Yanıt Tanımları**

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin dördüncü haftasında HRNA'nın negatifleşmesidir. Erken virolojik yanıt: Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinin negatifleşmesidir. Yavaş virolojik yanıt: HCV-RNA'nın 12. haftada en az iki log düşmesi, ancak 24. haftada negatifleşmesidir.

Kısmi yanıt: HCV-RNA düzeyinde iki log'dan fazla düşme olması fakat 24. haftada pozitif kalmasıdır.

Tam Yanıtsızlık: Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın 2 logdan az düşmesidir. Tedavi altında alevlenme (breakthrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV-RNA'nın pozitifleşmesidir.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi sonlandırıldığında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY): Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) hassas moleküler yöntemlerle serumda HCV RNA'nın saptanamaması (<15 IU/ml). KVY elde edilen hastaların %99'undan fazlasında 5 yıl içinde nüks görülmemiş olup bu durum virolojik kür olarak tanımlanmıştır. KVY, inflamasyon ve fibroziste gerileme, HCC riskinde azalma ve karaciğere bağlı mortalite oranlarında ciddi düşüşle birlikte dir.

Relaps: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir<sup>162</sup>.

### **2.3.6.2. Geçmişten Günümüze Hepatit C Tedavisi**

#### **2.3.6.2.1. İnterferon (IFN)**

1990'ların başında HCV enfesiyonu tedavisinde interferon tedavisi kullanılmaya başlamıştır. İnterferonlar bakteri, virüs, parazit ve tümör hücrelerine karşı yanıtta immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan doğal proteinlerdir. İnterferonlar antiviral etkilerini konak genlerini uyararak antiviral, immün-modülatör etki ile gösterirler, doğrudan virüsü hedef almazlar. Genotipe bağlı olarak 24 veya 48 hafta süre ile haftada üç kez enjeksiyonla yapılan interferon-alfa 2a veya 2b tedavisi o yıllarda HCV tedavisinde önerilen rejim olmuştur<sup>163</sup>. Bu rejimlerin başarı oranı %10'larda kalmıştır<sup>164</sup>.

#### **2.3.6.2.2. İnterferon + Ribavirin (IFN+RBV)**

İnterferon-alfa tedavisine RBV eklenmesi ile KVY oranları yaklaşık %30-40'a çıkmıştır<sup>165</sup>. RBV sentetik bir guanozin analogudur. Hücre içi ana metaboliti RBV trifosfatdır. In vivo olarak RBV, HCV replikasyonu üzerinde anlamlı, ancak orta düzeyde ve geçici bir azalma yapmaktadır<sup>166</sup>.

### **2.3.6.2.3. Pegile İnterferon + Ribavirin (PEG-IFN+RBV)**

1990'ların sonlarına doğru pegile interferon-alfa 2a ve 2b' nin geliştirilmesi ile haftada tek doz pegile interferon enjeksiyonu ile birlikte RBV kullanılmaya başlamıştır<sup>167</sup>. 2011 yılına kadar KHC enfeksiyonunun standart tedavisi 24 veya 48 hafta süre ile kullanılan PEG-IFN-alfa 2a veya 2b + RBV rejim olmuştur<sup>168</sup>.

GT2'de en yüksek olmak üzere GT2, GT3, GT5 ve GT6'da %80'lere varan KVV oranları bildirilmiştir<sup>169</sup>. GT4'te orta düzeyde KVV oranları saptanırken<sup>170</sup> dünya genelinde en yaygın genotip olan GT1'de %40 gibi çok daha düşük KVV oranları saptanmıştır<sup>165,171</sup>.

Değişken KVV oranlarına ek olarak PEG-IFN + RBV tedavisi bazı hasta gruplarına kontrendikedir. İnterferonun nöropsikiyatrik etkileri nedeniyle kontrolsüz depresyon veya psikoz hastalarında kontrendikedir. İnterferonun immün-modülatör etkisi göz önüne alındığında, otoimmün hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Sirozlu bireylerde, interferon artmış nekroinflamasyon ve hepatosit nekrozunu artırarak dekompanseasyonu hızlandırabilir. Bu nedenle dekompanse karaciğer hastalığı olan hastalarda interferon tedavisi kontrendikedir<sup>163</sup>.

### **2.3.6.2.4. Direkt Etkili Antiviraller (DEA)**

#### **2.3.6.2.4.1. Birinci Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri (Pİ'ler)**

2011 yılında birinci kuşak NS3/4A proteaz inhibitörlerinin geliştirilmesi ile HCV tedavisinde direkt etkili antiviral (DEA) dönemi başlamıştır. Boseprevir (BOC) ve telaprevir (TVR) 2011 yılında KHC GT1 enfeksiyonu tedavisi için lisans almışlardır. HCV replikasyonunda ve viral poliprotein kesilmesinde görev alan NS3/4A serin proteazı inhibe ederek viral klirens olanak tanırlar. Viral direnci engellemek için her ikisi de PEG-IFN + RBV ile birlikte kullanılmıştır ve bu tedavi protokolü "üçlü tedavi" olarak adlandırılmıştır<sup>172,173</sup>. Boseprevir'li veya Telaprevir'li üçlü tedavi ile GT1 hastalarında KVV oranları %64 -%75 arasına yükselmiştir<sup>174</sup>.



Bu tedavilerin çeşitli yan etkileri bulunmaktaydı. BOC+PEG-IFN+RBV üçlü tedavisinde yan etki olarak anemi ve tad bozukluğu daha sık görülürken TVR+PEG-IFN+RBV üçlü tedavisinde yan etki olarak döküntü ve anemi daha sık görülmekteydi. Yan etki dışında da olumsuz özellikleri bulunmaktaydı. GT1 ile sınırlıydılar. Yan etkiler nedeni ile yüksek tedaviyi bırakma oranları vardı. Dozaj şemaları karışıktı. İlaç-ilaç etkileşimleri fazlaydı. İlerlemiş fibrozis ve siroz hastalarında KVV oranları düşüktü. Ciddi yan etkiler, tedavi deneyimli ve sirotik hastalarda daha çoktu. Sonuç olarak, daha tolere edilebilir ve daha etkili KHC tedavilerine açık bir ihtiyaç ortaya çıkmıştır<sup>174</sup>.

#### **2.3.6.2.4.2. İkinci Kuşak NS3/4A Pİ'ler**

İkinci kuşak Pİ'ler simeprevir (SMV), paritaprevir (PTV), grazoprevir (GZR) Asunaprevir (ASN), voxileprevir (VOX) ve glecaprevir (GLC)'dir<sup>174</sup>. İkinci kuşak Pİ'ler daha kolay tolere edilebilmelerinin yanı sıra, daha düşük sayıda tablet olarak kullanıma uygunlukları ve doz aralıklarının geniş olmasıyla farmakolojik olarak daha gelişmiş özelliklere sahiptirler. Pİ'lerin direnç gelişim bariyerleri düşük olmakla birlikte, diğer antiviral ajanlarla kombine kullanımları direnç mutasyonlarını en düşük düzeye indirmektedir. Özellikle genotip 1 HCV enfeksiyonunda etkili olsalar da, diğer genotiplere karşı da sınırlı etkililiğe sahiptirler. Diğer genotiplerde S3 proteazın aktif alanının yüksek oranda korunmuş olmaması ve proteaz alanındaki sekans farklılıkları, bu ilaç grubunun GT1 dışı genotiplerde sınırlı etkililiğinin nedenidir<sup>175</sup>.

GT1A hastalarında NS3 Q80K polimorfizmi simeprevir duyarlılığını azaltmaktadır<sup>176</sup>. Asunaprevir günde iki kez alınmaktadır. Paritaprevir farmakolojik olarak *booster* etkisinden yararlanılmak için ritonavir (RTV) ile birlikte kullanılmaktadır. Grazoprevir pangenetipik etkili bir Pİ'dir. Pİ'ler genotip 1 HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılacak oral antiviral rejimlerin önemli bir bileşenidirler<sup>174</sup>.

#### **2.3.6.2.4.3. NS5A İnhibitörleri**

Replikasyon kompleksinin montajını inhibe ederler. Daklatasvir (DCV) pangenetipik NS5A inhibitörüdür. Ledipasvir (LDV), elbasvir (EBR), ombitasvir

(OBV), velpatasvir (VEL) ve odaslasvir diğer NS5A inhibitörleridir ve özellikle GT1 ve GT4'te etkilidirler<sup>174</sup>.

#### **2.3.6.2.4.4. NS5B RNA Bağımlı RNA Polimeraz (RdRp) İnhibitörleri**

##### **2.3.6.2.4.4.1. Nükleot(s)id Polimeraz İnhibitörleri (NPI'ler)**

Nükleot(s)id Polimeraz İnhibitörleri (NPI) aktif alana bağlanarak yeni oluşmaya başlayan RNA sarmalının uzamasını sonlandırırlar. Direnç bariyerleri yüksektir. HCV genotiplerinin hepsinde aktif alan yüksek düzeyde korunduğu için pangenotipik etkilidirler. Sofosbuvir (SOF) bu grupta yer almaktadır. Ağır böbrek yetmezliği olan, glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dakika ya da son dönem böbrek yetmezliğinde olan hastalarda kullanılmaz. Diyaliz gereksinimi olan böbrek yetmezlikli hastalarda güvenilirliği ve uygun dozu belirlenmemiştir<sup>177</sup>.

##### **2.3.6.2.4.4.2. Non-nükleozid Polimeraz İnhibitörleri (NNPI'ler)**

NS5B NNPI'ler allosterik olarak aktif alan dışındaki diğer alanlara bağlanır ve yeni oluşan RNA zincirinin uzaması için gereken yapısal değişiklikleri yapacak enzimin işlevini önlerler. Sınıf olarak daha az potent, daha genotip spesifik etkiye sahiptirler. Direnç bariyerleri düşük-orta düzeydedir. Değişken toksisite profilleri vardır. Bu grupta yer alan dasabuvir (DSV)'nin günde iki kere alınması gereklidir<sup>175</sup>.

#### **2.3.6.2.5. Konak hedefli antiviral ajanlar**

Bir diğer pangenotipik tedavi yöntemi, konak hedefli ajanlardır. DEA ilaçlar gibi doğrudan virüsü hedef almayıp viral replikasyonda rol oynayan hücresel faktörleri hedef alırlar. Bu hedeflerden biri de HCV genomuna bağlanan ve viral replikasyonu arttıran hepatik mikroRNA-122 (miRNA122)'dir. Miravirsen ve RG-101, miRNA122 inhibitörleridir. DEA ile konak hedefli ajanların kombinasyonlarının direnç gelişimini engelleyebileceği ve tedavi sürelerini daha da kısaltabileceği düşünülmektedir<sup>174,178</sup>.

### 2.3.6.2.6. Direkt Etkili Antiviral Kombinasyon Tedavileri

Direkt Etkili Antiviral ilaçlar tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişmesi gözlenir. Bu nedenle IFN'siz tedavilerde en az iki farklı genom bölgesine etki eden DEA ilaç, kombine olarak kullanılmalıdır<sup>177</sup>. Tedavi süreleri 8-24 hafta arasında değişmektedir ve KVY oranları %100'lere yaklaşmaktadır. DEA kombinasyon rejimleriyle başarısızlık, tedavi deneyimli ve genotip 1a ve genotip 3 HCV enfeksiyonlu sirotik hastalarda, ilaca dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle görülmekteyken, sirotik olmayan hastalardaki başarısızlık daha çok 12 haftadan kısa tedavi süreleriyle ilişkilidir. Bu tedavilerle virolojik kırılma hemen hemen hiç görülmemekte olup, varsa tedavi uyumsuzluğu nedeniyle olmaktadır<sup>179</sup>.

Kombine tedaviler Sofosbuvir+Ledipasvir (SOF/LDV), Paritaprevir-Ritonavir/Ombitasvir±Dasabuvir (PTV-RTV/OBV ± DSV), Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL), Grazoprevir/Elbasvir (GRZ/EBR), Asunaprevir+Daklatasvir (ASV+DCV), Sofosbuvir+Daklatasvir (SOF+DCV), ve Sofosbuvir+Simeprevir (SOF+SMV)'i içermektedir.

DEA ilaç sınıfında olmayan, hücre içi guanozin trifosfat azalması ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu aracılığı ile viral replikasyonu baskılayan bir ilaç olan Ribavirin (RBV), DEA tedavilerine kılavuzlarda belirtilen durumlarda eklenmektedir<sup>179</sup>. Bazı hasta gruplarında özellikle karaciğer nakil hastalarında ve dekompanse sirotik hastalarda yüksek KVY oranları, RBV içeren DEA kombinasyon rejimlerinde sağlanmıştır<sup>175</sup>.

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)'nin kılavuzu<sup>180</sup> ile Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD)'nin ortak kılavuzunda<sup>181</sup> güncel tedavi önerileri yer almaktadır.

Sirotik veya nonsirotik tüm genotiplerle enfekte hastalara güncel tedavi kılavuzlarında önerilen tedavi seçenekleri arasında yer alan tedavi rejimleri SOF/VEL ± RBV ile SOF+DCV ± RBV'dir.

Güncel tedavi kılavuzlarında DEA monoterapisi; SOF+RBV (posttransplant genotip 2 hastalar hariç); PEG-IFN+RBV; PEG-IFN+RBV tedavisine SOF, SMV, TVR veya BOC eklendiği üçlü tedavi kombinasyonları önerilmemektedir. Gebe olan veya kontrasepsiyona uymayan kadın hastalara

RBV önerilmemektedir. RBV tedavisi alan veya eşi RBV tedavisi alan kadın hastalara tedavi sonrası 6 aya kadar gebe kalmamaları önerilmektedir. Child Turcotte Pugh B veya C (dekompanse) sirozu olan hastalara SMV, PTV veya EBR/GZV içeren tedavi rejimleri önerilmemektedir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) < 30 ml/dk olan veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara SOF içeren rejimlerin ya verilmemesi ya da çok dikkatli verilmesi ve RBV kullanılacaksa dozununu 200mg/gün olarak ayarlanması önerilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimleri açısından da çok dikkatli olunması gerekmektedir<sup>181-183</sup>.

### **2.3.6.3. Ülkemizde Güncel Hepatit C Tedavisi**

Ülkemizde güncel Hepatit C tedavisi kuralları, Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından 1 Mayıs 2013 tarihinde yürürlüğe giren Sağlık Uygulama Tebliğinde 25 Mart 2017 Tebliği ile yapılan değişikliğin işlendiği güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ta belirtilmiştir. (Bkz. EK-1)

Akut hepatit C hastalarına SUT'a göre 24 hafta süre ile PEG-IFN monoterapisi önerilmektedir. KHC tedavisinde daha önce tedavi deneyimsiz hastalardan ISHAK skoruna göre fibrozis 1 ve üzeri olan hastalarda tedaviye başlanır. Genotip 1 subtipi belirlenemediği olgular genotip 1a olarak kabul edilmektedir. Daha önce PEG-IFN veya PEG-IFN+RBV veya üçlü tedaviyi en az 12 hafta süre ile almış olan yanıtız veya nüks hastalara biyopsi yapılmadan tedavi başlanabilir. Ülkemizde geri ödeme kapsamındaki güncel DEA tedavi seçenekleri SOF ± RBV, SOF/LDV ± RBV, PTV-RTV/OBV + RBV ve PTV-RTV/OBV ± DSV'dir. Tedavi; HCV genotipine, siroz durumuna ve tedavi deneyimine göre değişen tedavi seçenekleri ile 12-24 hafta süre ile verilir. PTV-RTV/OBV ± DSV; Child B veya Child C sirotik hastaların, genotip 2 veya 3 ile enfekte hastaların ve daha önce Pİ deneyimi olan hastaların tedavi seçenekleri arasında bulunmamaktadır.

### **2.4. Yaşam Kalitesi (YK) ve Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (SİYK)**

Yaşam kalitesi kavramının tarihi gerek sosyolojik ve gerekse tıbbi alanda çok eski zamanlara kadar dayanmaktadır. Aristo ve ardından gelen çoğu filozofa göre yaşamın temel amacı en yüksek düzeye ve yaşamın izin verdiği en iyi duruma sahip olmaktır. Tıp alanında ise Hipokrat zamanında bile hekimlere, hastaların iyileştirilmesi ve yakınmalarının giderilmesi sırasında olabildiğince iyilik halinin en yükseğe çıkarılması konusunda sorumluluk almaları öğretilmekteydi<sup>184</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), yaşam kalitesini "bireylerin içinde buldukları kültür ve değer sistemleri bağlamında ve amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri ile ilişkili olarak, bireylerin hayatlarındaki konumlarını algılamaları" olarak tanımlamaktadır<sup>11</sup>. DSÖ sağlığın tanımını 1948 yılında "Sağlık, sadece hastalığın ve sakatlığın olmayışı değil; fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik halidir" olarak genişletmiştir<sup>185</sup>.

Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (SİYK) bütüncül olarak yaşam kalitesinin bir alt bileşenidir. Bir görüşe göre yaşam kalitesi ve SİYK birbirinden ayrı olarak incelenmeli iken diğer bir görüşe göre aslında yaşam kalitesinin tüm boyutları, SİYK'yi de belirler ve bunları birbirlerinden ayırmak imkansızdır. Sağlıklı bir insan için; sağlıkla ilgili olmayan yaşam kalitesi bileşenleri (örneğin; değerler, inançlar, sosyal ilişkiler, ekonomik durum, hava ve su kalitesi gibi fiziksel çevre koşulları, okul, güvenlik, sosyal statü vb.) önemli olurken, kronik hastalığı olan bir insan için bedensel sağlık ve psikolojik sağlık durumu gibi SİYK bileşenleri daha önemlidir<sup>184</sup>. SİYK; fiziksel ve sosyal rol yönünden işlevsellik, toplumsal etkileşimin kalitesi, ağrı gibi somatik duygular ve yaşam memnuniyeti gibi bir dizi bileşene de yer vermektedir<sup>186</sup>. SİYK, tıbbi durumdan ya da tedaviden olağan ya da beklenen fiziksel, duygusal ve sosyal refahın ne ölçüde etkilendiğinin ifadesidir<sup>187</sup>. SİYK; tarama, sağlık durumunu açıklama, hastaların yönetiminde karar verme, sağlık politikasına yön verme gibi durumlara olanak sağlamasının yanı sıra hastaları ve ihtiyaçlarını belirlemeyi, dolayısıyla da tedavi planlarının belirlenmesini sağladığı için de en çok tercih edilen sağlık ölçütü konumundadır<sup>188</sup>.

Günümüzde artık çoğu hastalık tedavi edilebilmektedir. Buna bağlı olarak yaşam süresi uzamış ve kronik hastalıklar ile daha uzun süre birlikte yaşama zorunluluğu doğmuştur. Ayrıca hastalıklar için etkili ilaçlar piyasaya sürüldükçe, bu ilaçlar arasındaki farkı da belirleyen hastanın tedavi sırasındaki konforu olmuştur. Böylece hastaların yaşam kalitesi giderek daha önemli hale

gelmektedir. 1970'li yıllara kadar sağlık çalışanları etkinliklerini morbidite, mortalite ve fizyolojik ölçümlere dayandırarak yapıyorlardı. Ancak 1992 yılında sağlığın kazanılmasındaki en önemli göstergeler arasında yaşam kalitesine de yer verilmiştir<sup>189</sup>. Sonuçta artık günümüzde tıbbi tedavinin değerlendirilmesinde fiziksel ve fizyolojik parametrelerin ölçümü ile saptanabilen; yakınmaların azaltılması veya yaşam süresinin uzatılması gibi göstergeler yetersiz kalmaktadır. Hastanın bakış açısını da içeren yeni kriterlerin bu değerlendirmeye dahil edilmesi gerekmektedir. Günümüzde artık tıbbi bakım ve tedavinin birincil amacı belki de sadece yaşam süresini uzatmak ve kür sağlamak değil, aynı zamanda yaşam kalitesini de iyileştirmek veya korumak olmalıdır<sup>184</sup>.

Kronik karaciğer hastalıkları, genellikle asemptomatik olmakla birlikte, bazı hastaların yorgunluk, bulantı, kaşıntı, iştahsızlık ve psikolojik bozukluklar gibi sistemik şikayetleri mevcuttur. Bu hastalarda SİYK'de belirgin bozulma söz konudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik hastalıklarda tedavinin etkinliğinin tam olarak değerlendirilmesinde, uzun süreli sağ kalım üzerine etkileri kadar, yaşam kalitesindeki düzelme üzerine etkilerinin de incelenmesi gerektiği kanısına varılmıştır<sup>190</sup>.

#### **2.4.1. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Ölçekler**

Fitzpatrick ve arkadaşları, yaşam kalitesi ölçeklerindeki ortak noktaları; fiziksel performans, emosyonel performans, rol performansı, sosyal performans, ağrı ve diğer semptomlar olarak gruplandırmışlardır. Bu ölçeklerin tıptaki kullanım amaçlarını ise bireysel psikososyal takip, sağlık hizmetlerinin ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, klinik çalışmalar, ekonomi ve planlama analizleri olarak sıralamışlardır<sup>191</sup>. SİYK ölçekleri, hastalığın ve tedavisinin hasta üzerindeki etkilerinin yine hasta açısından değerlendirilebilmesini sağlar<sup>12</sup>.

SİYK değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler, jenerik (genel) ve hastalığa spesifik olmak üzere 2 grupta toplanabilir<sup>192</sup>.

##### **2.4.1.1. Jenerik (Genel) Ölçekler**

Jenerik (genel) ölçekler; geniş kapsamlı olup toplumlar, farklı hasta grupları ve farklı hastalıklar arasında kıyaslamalara uygun ölçeklerdir. Jenerik

ölçeklerin en yaygın kullanılanları arasında Hastalık Etki Ölçeği (Sickness Impact Profile-SIP), Esenlik İndeksi (Index of wellbeing), WHO Yaşam Kalitesi Ölçeği (World Health Organisation Quality of Life-WHOQoL) ve SF-36 (Short Form-36, Kısa Form-36) bulunmaktadır<sup>184</sup>.

#### **2.4.1.2. Hastalığa Spesifik Ölçekler**

Hastalığa spesifik ölçeklerse belirli hastalık gruplarının, işlevsel bozuklukların veya bir bulgunun yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemede, tedavi öncesi ve sonrasının değerlendirilmesinde daha hassastır. Ancak farklı hastalıkları kıyaslamada kullanılamazlar<sup>184</sup>.

Karaciğer hastalıkları için spesifik CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire), LDQOL (Liver Disease Quality Of Life) ve HQLQ (Hepatitis Quality of Life Questionnaire) gibi anketler bulunmaktadır<sup>193-195</sup>. HCV enfeksiyonu için CLDQ anketinden türetilen CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version, Kronik Karaciğer Hastalığı Anketi - Hepatit C Versiyonu) bulunmaktadır<sup>20</sup>.

### **2.5. HCV Enfeksiyonu ve Yaşam Kalitesi**

HCV ile kronik olarak enfekte hastalarda, SİYK genel popülasyona göre daha düşüktür<sup>13,14</sup>. Bu düşüklük kısmen SİYK'nin mental komponentlerine bağlıdır ve tanısının farkında olan hastalar farkında olmayan hastalara göre daha düşük SİYK'ne sahiptir<sup>19,196</sup>.

Brezilya'da kan donörlerinde yapılan bir çalışmada Hepatit C'li hastaların tanılarını öğrenmeden önce SF-36'nın 8 boyutunun 7'sinde hem fiziksel hem ruhsal parametreleri de içerecek şekilde kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı kötü yaşam kalitesine sahip olduğu bulunmuştur. Bu durum HCV'nin kendisinin hastalığın erken dönemindeki varlığının kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu teorisini doğrulamaktadır<sup>197</sup>. HCV hastalarının bir kısmında bulunan geçmiş veya devam eden bağımlılık ve/veya psikiyatrik problemler de daha düşük SİYK ile sonuçlanabilir. Buna ek olarak Hepatit C hastaları toplumda damgalanmaktadır ve Hepatit C hastalarının çoğunluğunun sosyoekonomik durumu genel popülasyona göre daha düşüktür<sup>198</sup>. SİYK'deki azalma aynı

zamanda kronik enfeksiyon ve siroz gibi sekellerin doğrudan bir sonucu olan fiziksel ve psikiyatrik belirtilerden kaynaklanıyor olabilir. Kronik inflamasyonun beyne sinyaller göndererek halsizlik ve yorgunluk gibi nörovejetatif semptomlara neden olduğuna, depresyon ve konsantrasyon güçlüklerine neden olduğuna inanılmaktadır<sup>199</sup>. Muhtemelen beyin de HCV ile enfekte olmaktadır<sup>200</sup>.

Tarihsel olarak, Hepatit C tedavisinde IFN temelli tedaviler düşük KVY oranları ve önemli yan etkilerle ilişkiliydi. Kronik HCV'nin PEG IFN ve RBV ile tedavisi yan etkileri nedeniyle SİYK'yi daha da azaltmaktaydı. PEG IFN ile olan tedavi sırasındaki SİYK'deki düşüş, standart IFN tedavisine göre daha azdı<sup>15-18</sup>. Başarılı bir tedavi (KVY elde edilmesi) ile SİYK skorlarında iyileşme gözlenmiştir<sup>19</sup>.

Yakın zamana kadar, pegile interferon alfa, ribavirin ve birinci nesil direkt etkili antiviral (DEA) ajanların üçlü tedavi kombinasyonu kullanılmıştır. Bu rejimler için onaylanan veriler, nispeten düşük etkinlik ve olumsuz güvenlik profillerini ortaya koymuştur. İnterferon içeren rejimler, hastaların tedavi sırasındaki sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde çok büyük olumsuz bir etkiye sahipti<sup>20</sup>. 2013 yılının sonlarında, ikinci kuşak DEA içeren rejimler onaylandı ve bunu daha yüksek KVY oranları ve daha iyi tolere edilebilirlik ve maliyet etkinlik profilleri olan tüm oral rejimlerin onaylanması izledi. HCV enfeksiyonu tedavisindeki gelişme, sadece yeni rejimlerin üstün etkinliği ve sadeliği olarak değil, aynı zamanda, SİYK ve hasta deneyimlerinin geliştirilmesine neden olan önemli ölçüde iyileştirilmiş yan etki profili olarak da kendini gösterdi. Yeni HCV tedavi rejimleri bağlamında, tedaviler sırasındaki ve KVY elde edildikten sonraki SİYK'lerinin belirlenmesi, bu tedavi rejimlerinin hastalar ve onların sağlıkları üzerindeki etkisinin en kapsamlı değerlendirmesini sağlamak amacıyla gittikçe önem kazanmaktadır<sup>20</sup>.





### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Etik Kurul Onayı**

Bu tez çalışmasına, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23/02/2017 tarihli ve 2017/45 sayılı onayı alınarak başlanmıştır.

#### **3.2. Çalışmaya Dahil Edilecek Hastaların Belirlenmesi ve Uygulama**

Araştırmaya dahil edilecek hasta sayısı kliniğimizde takipli olan ve hastane sisteminde kayıtlı, ulaşılabilir telefon numaraları olup polikliniğimize gelebilecek olan anti-HCV pozitif hasta sayısı göz önüne alınarak 200 olarak belirlendi.

Anti-HCV negatif saptanması, akut Hepatit C enfeksiyonunun olmaması, 18 yaş ve üzerinde olması, anket sorularına yanıt vermesine engel teşkil edecek zihinsel bir engeli olmaması ve Türkçe bilmesi çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlendi.

Anti-HCV negatif saptanması , akut Hepatit C enfeksiyonunun olması, 18 yaş altında olması, anket sorularına yanıt vermesine engel teşkil edecek zihinsel bir engeli olması ve Türkçe bilmemesi çalışmanın dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği tarafından takip edilmekte olan anti-HCV pozitif test sonuçları ve Hepatit C enfeksiyonu tanısı bulunan hastalar telefonla aranarak 01/03/2017 ile 31/03/2017 tarihleri arasında polikliniğimize çağrıldı. Çalışmanın yürütüldüğü tarihler arasında telefonla aranmadan polikliniğimize başvuran hastalar da çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamaları durumunda çalışmaya dahil edildi.

#### **3.3. CLDQ-HCV Anketinin Türkçeye Uyumlandırması**

CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version, Kronik Karaciğer Hastalığı Anketi - Hepatit C Versiyonu) anketinin Türkçeye uyumlandırılması için öncelikli olarak anket iyi düzeyde İngilizce bilen iki araştırmacı tarafından Türkçeye çevrildi. Daha sonra bağımsız iki kişi tarafından Türkçeye çevrilmiş anketler İngilizceye geri çevrildi. Orijinal anket ve geri çeviriler araştırma ekibi tarafından karşılaştırılarak Türkçe CLDQ-HCV (KKHA-HCV) anketinin birinci versiyonu hazırlandı. Hazırlanan birinci versiyonda, kültürel adaptasyona gerek duyulacak herhangi bir farklılığa rastlanılmaması için Hepatit C ve/veya anket uygulamaları ve istatistik konusunda uzman beş kişi tarafından değerlendirildi. Her soru için Anlaşılabilirlik Değerlendirme Formu (ADF) (Bkz. EK-2) uygulandı. Gerekli görülen sorular tekrar değerlendirildikten ve konuda uzman olan beş kişinin tamamı her soru için soruyu açıkça anladıklarını ifade eden seçeneği tercih ettikten sonra ortaya çıkan anketin ikinci versiyonu dahili pilot bir çalışma ile araştırma ekibi tarafından az sayıda (n=12) hastaya ve sağlıklı gönüllüye (n=12) uygulanarak kognitif açıdan değerlendirildi. Ve her soru için ADF uygulandı. Hasta ve sağlıklı gönüllülerin tamamı her soru için soruyu açıkça anladıklarını ifade eden seçeneği tercih ettikten ve bu aşamaya gelene kadar tüm sorular anlaşılır bir dille düzenlenip anketin son haline karar verilince herhangi bir değişiklik yapılmadan Türkçe CLDQ-HCV (KKHA-HCV) anketinin son versiyonu olarak kabul edildi ve araştırmamızda kullanılacak üçüncü anket olarak belirlendi.

### **3.4. Çalışmamızda Kullanılan Anketler**

Çalışmaya dahil olan tüm hastalara (n=200) toplamda 89 adet soru içeren 3 farklı anket (Bkz. EK-3) tek seferde uygulandı. Hastalara sorulara yanıt vermesi için 30 dakika süre tanındı. Hastalardan tüm soruları yanıtlamaları istendi. İlk anket formunda hastalara; yaşı, cinsiyeti, medeni durumu (evli, bekar, dul), eğitim durumu (okur-yazar değil, ilkokul, ortaokul, lise, üniversite), nerede yaşadığı (il, ilçe, köy), düzenli bir işi veya gelirin olup olmadığı, ekonomik durumu (kötü-yetersiz, orta-kısmen yetiyor, iyi-yeterli), sigara içip içmediği, alkol kullanıp kullanmadığı, uyuşturucu madde kullanıp kullanmadığı, ailede Hepatit C hastası olup olmadığı, ailede Hepatit C hastası varsa yakınlığı (çocuk, anne-baba, kardeş, eş, diğer veya anne-baba-kardeş), ailede siroz hastalığı olup olmadığı,

geçmişte Hepatit C tedavisi alıp almadığı, geçmişte Hepatit C tedavisi aldı ise toplam kaç kez tedavi aldığı, geçmişte Hepatit C tedavisi aldı ise en son hangi tedaviyi aldığı, şu anda tedavi görüp görmediği, şu anda tedavi görüyorsa hangi tedavileri aldığı, şu anda tedavi görüyorsa tedavinin kaçınıcı ayında olduğu, aile dışındaki kişilerin hepatit C hastası olduklarını bilip bilmedikleri, bilinen başka bir kronik hastalıkları olup olmadığı, başka bir kronik hastalıkları varsa ne olduğu (yüksek tansiyon, şeker hastalığı, kalp yemezliği, kronik böbrek yetmezliği, kanser, beyin damar hastalığı, kronik psikiyatrik hastalık veya diğer), güncel HCV-RNA düzeyleri, genotip düzeyleri ve ALT düzeyleri ile ilgili olmak üzere toplamda 24 soru soruldu. Bu sorulara verilen cevaplar hastaların genel özelliklerini belirlemede ve anket yolu ile hesaplanan SİYK skorları üzerine etkisi olabilecek faktörlerin saptanmasında kullanıldı.

İlk anketin devamında hastalara SİYK skorlarını belirlemek için sırasıyla SF-36 (Short Form-36, Kısa Form-36) ve CLDQ-HCV (KKHA-HCV) anketleri yapıldı. Bu iki ayrı anketle hastaların SİYK skorları hesaplandı.

SF-36, 1987 yılında Ware ve ark.<sup>201</sup> tarafından geliştirilmiş ve Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları<sup>202</sup> tarafından yapılmış olan bir değerlendirme aracıdır. Yaygın olarak kullanılan SİYK jenerik ölçeklerindedir. Farklı hasta gruplarında ve farklı popülasyonlarda kullanılabilir.

SF-36, 36 sorudan oluşmaktadır ve 8 alt ölçeği bulunmaktadır. 8 alt ölçek sağlığın 8 boyutunun ölçümünü sağlamaktadır: fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel rol güçlüğü (4 madde), emosyonel rol güçlüğü (3 madde), ruhsal sağlık (5 madde), canlılık (4 madde), ağrı (2 madde) ve genel sağlık algısı (5 madde).

Fiziksel fonksiyon (FF) alt ölçeği; son 4 hafta içinde ev işlerini yapmak, meyve-sebze torbalarını taşımak, ağır eşya kaldırmak merdiven çıkmak, yürüyüş yapmak, eğilmek, diz çökmek, kendi kendine yıkanmak ya da giyinmek gibi faaliyetleri yaparken oluşan kısıtlamaların derecesini ölçmektedir. Anketteki 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11. ve 12. sorulardan oluşmaktadır.

Fiziksel rol güçlüğü (FRG) alt ölçeği; kişinin son 4 hafta içinde fiziksel sağlığı yüzünden günlük iş veya aktivitelerinde zorlanıp zorlanmadığını, ara verip vermediği, daha az miktarda iş yapıp yapmadığı, iş veya aktivitelerin çeşitliliğinde

kısıtlama olup olmadığı sorgulamaktadır. Anketteki 13., 14., 15. ve 16. sorulardan oluşmaktadır.

Emosyonel rol güçlüğü (ERG) alt ölçeği; kişinin son 4 hafta içinde duygusal problemler yüzünden günlük iş veya aktivitelerine ayırdığı zamanda kesinti yapıp yapmadığı, işlerin istediğinden daha azını yapıp yapmadığı ve iş veya aktivitelerini eskisi gibi dikkatli yapıp yapamadığı sorgulanmaktadır. Anketteki 17., 18. ve 19. sorulardan oluşmaktadır.

Sosyal fonksiyon (SF) altölçeği; kişinin son 4 hafta içinde sağlık veya duygusal problemleri nedeniyle sosyal faaliyetlerindeki kısıtlamanın derecesini belirler. Anketteki 20. ve 32. sorulardan oluşmaktadır.

Ağrı (A) alt ölçeği; kişinin son 4 hafta içinde ne kadar fiziksel ağrısı olduğunu ve bu ağrının işlerini yapmasına ne kadar engel olduğunu sorgular. Anketteki 21. ve 22. sorulardan oluşmaktadır.

Ruhsal sağlık (RS) alt ölçeği; kişinin son 4 haftayı ne kadar sakin, huzurlu, mutlu, mutsuz, üzüntülü, sinirli veya karamsar geçirdiğini değerlendirir. Anketteki 24., 25., 26., 28. ve 30. sorulardan oluşmaktadır.

Canlılık (CA) alt ölçeği; kişinin son 4 hafta içinde kendini enerjik ve capcanlı veya yorgun ve bitkin hissedip hissetmediğini sorgular. Anketteki 23., 27., 29., ve 31. sorulardan oluşmaktadır.

Genel sağlık algısı (GSA) alt ölçeği; kişinin kendini sağlık düzeyi açısından nasıl yorumladığını, sağlıklı kişilerle kendini ne şekilde kıyasladığını ve sağlığının kötüleşmesi kaygısı olup olmadığını değerlendirir. Anketteki 1., 33., 34., 35. ve 36. sorulardan oluşmaktadır.

İkinci soruda sorulan kişinin geçen seneye karşılaştırıldığında şimdiki sağlığını nasıl değerlendirdiği sorusu skorların hesaplanmasında kullanılmamaktadır.

Alt ölçeklerin skorları ilgili soruların skorları SF-36 skorlarının hesaplanmasında önerilen şekilde 0'dan 100'e kadar skorlanıp ortalamaları alınarak elde edildi. Alt ölçekler sağlığı 0 ile 100 arasında değerlendirir. Yüksek skorlar daha iyi yaşam kalitesini gösterir. Genel toplam olarak ortaya çıkan bir yaşam kalitesi skoru bulunmamaktadır. Ayrıca bu 36 soruya verilen cevaplardan mental komponent (sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, ruhsal sağlık ve canlılık alt ölçeklerinin ortalaması) ve fiziksel komponent (fiziksel fonksiyon,

fiziksel rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık algısı alt ölçeklerinin ortalaması) skorları da hesaplanabilmektedir.

SF-36'nın Türk toplumu için toplum norm değerleri Demiral ve ark. tarafından belirlenmiştir<sup>203</sup>. SF-36'nın alt ölçeklerinde çalışmamızdaki hastaların aldıkları skor ortalamaları ile Demiral ve ark. tarafından belirlenen Türk toplum standartları karşılaştırıldı.

CLDQ-HCV (Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version), karaciğer hastalıklarına spesifik SİYK değerlendirme anketlerinden olan CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire)'in modifiye edilmiş bir versiyonu olarak Younossi ve ark.<sup>20,193</sup> tarafından geliştirilmiş, sonrasında geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılarak Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların dahil olduğu çalışmalarda kullanılacak HCV'ye spesifik bir SİYK değerlendirme ölçeği olarak sunulmuştur.

Çalışmamızda CLDQ-HCV Türkçe versiyonu oluşturularak KKHA-HCV (Kronik Karaciğer Hastalığı Anketi - Hepatit C Versiyonu) olarak isimlendirildi. KKHA-HCV, Likert ölçeğinde 1'den 7'ye sıralanan 29 adet sorudan oluşmaktadır ve birbiriyle örtüşmeyen sağlığın dört boyutunun ölçümünü sağlamaktadır: Aktivite/enerji (6 madde), duygu (9 madde), endişe (8 madde) ve sistemik (6 madde). Dört alt ölçeğin her birinin skoru içerdiği maddelerin ortalaması olarak, toplam skor da dört alt ölçeğin ortalaması olarak hesaplanmaktadır. Alt ölçek skorları ve toplam skor 1 ile 7 arasında değişmekte olup. 1 en kötü, 7 ise en iyi yaşam kalitesini gösterir<sup>20</sup>.

Aktivite/Enerji alt ölçeği; kişinin son iki hafta içinde ne sıklıkla yorgun veya bitkin olduğunu; ne sıklıkla enerjisinin düştüğünü; ne sıklıkla konsantrasyon sorunu yaşadığını; evde ve işyerinde günlük işlerini yapmasında veya yürüme, merdiven çıkma, alışveriş poşeti taşıma, spor yapma gibi günlük aktivitelerinde ne sıklıkla kısıtlanma olduğunu; eğilme, kaldırma veya çömelmede ne kadar zorluk yaşadığını sorgulamaktadır. Anketteki 1., 3., 4., 5., 7. ve 18. sorulardan oluşmaktadır.

Duygu alt ölçeği; kişinin son iki hafta içinde kendini ne sıklıkla mutlu, endişeli, bunalımda, sosyal ortamlarda rahatsız, engellenmiş hissettiğini; ne sıklıkla ilişkilerinde duygusal gerginlik hissettiğini; ne sıklıkla cesaretinin kırıldığını, huzursuz/asabi olduğunu ve ruh halinde ani değişimler yaşadığını

sorgulamaktadır. Anketteki 6., 8., 9., 11.,16., 23., 24., 27. ve 28. sorulardan oluşmaktadır.

Endişe alt ölçeği; kişinin son iki hafta içinde belirtilerinin büyük sorunlara dönüşeceğinden, beklenenden önce öleceğinden, durumunun giderek kötüleşmesinden, hastalığının ailesi üzerindeki etkisinden, karaciğer nakli ihtiyacı olursa uygun karaciğerin bulunup bulunamayacağından, ailesine, arkadaşlarına veya iş arkadaşlarına Hepatit C bulaştırmaktan, Hepatit C olmanın işteki etkinliğini düşüreceğinden ve ilaçlarının maliyeti konusunda endişe duyup duymadığını sorgulamaktadır. Anketteki 14., 15., 17., 19., 20., 21., 22. ve 29. sorulardan oluşmaktadır.

Sistemik alt ölçeği; kişinin son iki hafta içinde ne kadar fiziksel ağrı, kas tutulması, cinsel isteksizlik ve eklem ağrısı hissettiği, ne sıklıkla geceleri uyumakta zorlandığı ve rahat bir uyku çekemediği sorgulanmaktadır. Anketteki 2., 10., 12., 13., 25. ve 26. sorulardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda KKHA-HCV'nin geçerlilik ve güvenilirliği, KKHA-HCV alt ölçekleri ve toplam ölçeği ile SF-36'nın alt ölçeklerinin uyumu da değerlendirildi.

### **3.5. Hastaların Dosyalarının Taranması**

Anketler yapıldıktan sonra hastaların dosyaları taranarak takiplerinde bakılmış olan HCV-RNA, ALT, HCV genotip tayini sonuçları ve karaciğer biyopsisi yapılmış ise patoloji raporlarındaki İshak skoruna göre hesaplanmış olan Grade (Derece) ve Stage (Evre) skorları elde edildi ve hastaların anket yolu ile hesaplanan SİYK skorları üzerine etkisi olabilecek faktörlerin saptanmasında kullanıldı.

Stage dört gruba ayrıldı: 1. fibrozis yok (Stage 0), 2. portal, periportal fibroz (Stage 1 ve 2), 3. köprüleşen fibroz (stage 3 ve 4), 4. inkomplet-komplet siroz (stage 5 ve 6). Oluşturulan stage grupları arasında SİYK skorları arasında farklılık olup olmadığı değerlendirildi.

### **3.6. Hasta Gruplarının Oluşturulması**

Çalışmamıza dahil edilen hastalar, hastalığın ve tedavinin farklı evrelerinde olup dört alt grup oluşturuldu:

Hasta grubu 1. Hiç tedavi almamış, HCV-RNA: negatif

Hasta grubu 2. Tedavi almış veya almakta, HCV-RNA: negatif

Hasta grubu 3. Hiç tedavi almamış, HCV-RNA: pozitif

Hasta grubu 4. Tedavi almış veya almakta, HCV-RNA: pozitif

Bu dört alt grubun SİYK skorları birbirleri ile karşılaştırıldı.

### **3.7. Verilerin İstatiksel Analizi**

Verilerin istatistiksel analizi, e-picos, MedCalc ve SPSS 21 paket programı ile yapıldı.

## **4. BULGULAR**



#### 4.1. Çalışmanın Hasta Grupları

**Tablo 3.** Çalışmanın Hasta Grupları

Hasta Grupları	n	%
Hasta grubu 1. Hiç tedavi almamış, HCV-RNA: negatif	23	11,5
Hasta grubu 2. Tedavi almış veya almakta, HCV-RNA: negatif	128	64,0
Hasta grubu 3. Hiç tedavi almamış, HCV-RNA: pozitif	45	22,5
Hasta grubu 4. Tedavi almış veya almakta, HCV-RNA: pozitif	4	2,0
Toplam	200	100,0

Hasta grubu 2’de tedavi almış veya almakta ve HCV-RNA negatif olan 128 hasta vardır. Bu hastaların 3’ü en son Klasik IFN + RBV, 50’si en son Peg-IFN + RBV tedavisi, 8’i en son üçlü tedavi, 44’ü en son DEA tedavisi almış hastalardır. 23’ü ise DEA tedavi almakta olan hastalardır. Hasta grubu 4’teki 4 hasta, DEA düzensiz kullanan ve HCVRNA pozitif olan 1 hasta ve tedavi deneyimsiz (naif) olan 3 hastadan oluşmaktadır.

#### 4.2. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Hastalıklarının Evresi ve Tedavi Durumları

Çalışmamıza dahil olan toplam 200 hastanın yaşları 19-85 yaş arasındadır. Yaş ortalaması 55,09±16,66’dır.

**Tablo 4.** Yaş Gruplarına Göre Hastaların Dağılımı

Yaş grupları	n	%
18-44 yaş	49	24,5
45-64 yaş	78	39,0
65 yaş ve üzeri	73	36,5
Toplam	200	100,0

Sosyodemografik özelliklere göre en sık yüzdeler incelendiğinde çalışmaya dahil olan hastaların %56’sının kadın, %66,5’inin evli, %46’sının

ilkokul mezunu olduğu, %52'sinin ilde yaşadığı, %61'inin dđzenli bir iş veya geliri olduğu, %61,5'inin ekonomik durumunun orta-kısmen yetiyor olduğu gđzlendi.

**Tablo 5.** Sosyodemografik Özelliklere Gđre Hastaların Dağılımı

Sosyodemografik özellikler		n	%
Cinsiyet	kadın	112	56
	erkek	88	44,0
Medeni durum	evli	133	66,5
	bekar	37	18,5
	dul	30	15,0
Eğitim durumu	okur-yazar değil	25	12,5
	ilkokul	92	46,0
	ortaokul	36	18,0
	lise	25	12,5
	üniversite	22	11,0
Yaşadığı yer	il	104	52,0
	ilçe	81	40,5
	kđy	15	7,5
Dđzenli iş veya gelir	var	122	61,0
	yok	78	39,0
Ekonomik durum	Kđtđ-yetersiz	56	28,0
	Orta-kısmen yetiyor	123	61,5
	İyi-yeterli	21	10,5

Hastaların %27,5'inin sigara içtiği, %8,5'inin alkol kullandığı, %6'sının uyuşturucu madde kullandığı gđzlendi.

**Tablo 6.** Sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımını oranları.

		n	%
Sigara içiyor mu?	evet	55	27,5
	hayır	145	72,5
Alkol kullanıyor mu?	evet	17	8,5
	hayır	183	91,5
Uyuşturucu madde kullanıyor mu?	evet	12	6,0
	hayır	188	94,0

Damar içi uyuşturucu madde kullanımını bırakan hastalar da dahil edildiğinde damar içi uyuşturucu madde kullanımı öyküsü olan 22 hasta (%11) olduğu ve hepsinin 18-44 yaş grubunda ve erkek olduğu saptandı.

Hastaların %8,5'inin ailesinde Hepatit C olduğu ve en sık eşlerinde olduğu gözlemlendi. Hastaların %5'inde ailede siroz olduğu gözlemlendi. Hastaların %75,5'inin Hepatit C hastalığından aile dışındaki bireylerin de bilgisi olduğu gözlemlendi.

**Tablo 7.** Ailede Hepatit C olan kişilerin yakınlığı.

<b>Ailede Hepatit C varsa yakınlık</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Çocuk	1	5,9
Anne-baba	2	11,8
Kardeş	2	11,8
Eş	11	64,7
Diğer	1	5,9
Toplam	17	100

Hastaların 107'sinde (%53,5) ek kronik hastalık olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ek kronik hastalıklarından en sık hipertansiyon (%37) olduğu, serebrovasküler hastalığın ise hiç bir hastada bulunmadığı gözlemlendi. Kronik Hepatit B'si olan 1 hasta ve karaciğer nakli olan 1 hasta olduğu saptandı.

**Tablo 8.** Çalışma hastalarında kronik hastalıkların yüzdeleri.

<b>Kronik Hastalık</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hipertansiyon	74	37
Diabetes mellitus	12	6
Kalp yetmezliği	12	6
Kronik böbrek yetmezliği	2	1
Kanser	5	2,5
Serebrovasküler Hastalık	0	0
Kronik psikiyatrik hastalık	3	1,5
Guatr	7	3,5
Parkinson	2	1
Kronik Hepatit B	1	0,5
Astım	6	3
Obstrüktif sleep apne sendromu	1	0,5
Kalp kapak hastalığı	1	0,5
Osteoporoz	1	0,5

Karaciğer nakli	1	0,5
Benign prostat hipertrofisi	1	0,5
Hemofili	1	0,5
KOAH	2	1
Koroner arter hastalığı	6	3
Böbrek nakli	1	0,5
İntersitisyel akciğer hastalığı	1	0,5
Bronşektazi	1	0,5
Epilepsi	1	0,5
Toplam	107	53,5

Çalışma grubunda geçmişte tedavi almış olan hasta sayısı 124'tür. 65 kişi en son PEG IFN + RBV tedavisini almış olup en son üçlü tedavi alan hasta sayısı 11, en son DEA tedavi alan hasta sayısı 44'tür. En son DEA tedavi almış olan hastaların tedavileri tamamlandıktan sonra geçen süre 0 ile 6 ay arasında değişmektedir.

**Tablo 9.** En son alınmış olan tedavi yüzdeleri

En son tedavi	n	%
Klasik IFN + RBV	4	3,2
PEG IFN + RBV	65	52,4
PEG IFN + RBV + BOC	6	4,8
PEG IFN + RBV + TVR	5	4,0
SOF + RBV	1	0,8
SOF/LDV	18	14,5
SOF/LDV + RBV	8	6,5
PTV-RTV/OBV+DSV	9	7,3
PTV-RTV/OBV+DSV + RBV	7	5,6
ASV + DCV	1	0,8
Toplam	124	100,0

Çalışma tarihleri arasında tedavi almakta olan hasta sayısı 24'tür. Tedavi almakta oldukları süre 1 ay ile 5 ay arasında değişmekte olup ortalama 3,5 aydır tedavi almaktadırlar.

**Tablo 10.** Alınmakta olan tedavi yüzdeleri

<b>Şu anki tedavi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
SOF + RBV	3	12,5
SOF/LDV	16	66,7
SOF/LDV + RBV	1	4,2
PTV-RTV/OBV+DSV	2	8,3
PTV-RTV/OBV+DSV + RBV	2	8,3
Toplam	24	100,0

Tedavi almakta olan hastalar da dahil olmak üzere toplam 133 hastanın tedavi deneyimi mevcuttur. Bu 133 hastanın %54'ünün toplam tedavi sayısı 1'dir.

**Tablo 11.** Toplam tedavi sayısı

<b>Toplam tedavi sayısı</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1	72	54,1
2	46	34,6
3	12	9,0
4	3	2,3
Toplam	133	100,0

Çalışmaya dahil olan hastaların Hepatit C tanılarının farkında oldukları süre 1 ay ile 12 yıl arasında değişmektedir. Hastalar ortalama 7 yıldır Hepatit C hastası olduklarının farkındadır.

Toplam 200 hastanın ALT seviyeleri ortalaması  $27,22 \pm 30,07$  U/L, HCV-RNA ortalamaları ise  $740372 \pm 4050457$  IU/ml'dir.

**Tablo 12.** ALT ve HCV-RNA düzeyleri

	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ortalama</b>	<b>S.D</b>
ALT (U/L)	200	5	313	27,22	30,07
HCV-RNA (IU/ml)	200	0	46300000	740372,24	4050456,99

150 hastanın genotip verisi olup bu hastaların %86,7'si genotip 1'dir. 150 hastanın içinde en sık genotip 1b (%48) iken en sık ikinci genotip subtiplendirilmemiş genotip 1'dir (%33,3).

**Tablo 13.** Genotip dağılımı

Genotip	n	%	Kümülatif %
1 (subtiplendirilmemiş)	50	33,3	33,3
1a	7	4,7	38,0
1b	72	48,0	86,0
1c	1	0,7	86,7
2	8	5,3	92,0
3 (subtiplendirilmemiş)	5	3,3	95,3
3a	3	2,0	97,3
4	4	2,7	100,0
Total	150	100,0	

Damar içi uyuşturucu madde kullanımı öyküsü olan ve genotip verisi olan 20 hastanın hiçbirinde genotip 1b saptanmadı. Bu grupta en sık genotip, subtiplendirilmemiş genotip 1 (%25) ve genotip 1a (%25) olarak saptandı.

Hastaların dosyaları geçmişe yönelik taranarak karaciğer biyopsisi yapılmış olan 76 hasta olduğu saptanmıştır. İSHAK skoruna göre Grade (derece) 2 ile 15 arasında, stage (evre) 0 ile 6 arasında değişmekte olup Ortalama grade 6, ortalama stage 2 olarak saptanmıştır.

**Tablo 14.** İshak skoruna göre grade ve stage dağılımı

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	S.D
Grade	76	2,00	15,00	6,09	3,07
Stage	76	0,00	6,00	2,36	1,43

76 hastanın %6'sında stage 0 (fibrozis yok), %46,1'inde stage 1 ve 2 (portal, periportal fibroz), %35,5'inde stage 3 ve 4 (köprüleşen fibroz), %10,5'inde stage 5 ve 6 (inkomplet-komplet siroz) olduğu gözlemlendi.

**Tablo 15.** Stage Grupları

Stage grupları (stage)	n	%
fibroz yok (0)	6	7,9
portal, periportal fibroz (1+2)	35	46,1

köprüleşen fibroz (3+4)	27	35,5
inkomplet-komplet siroz (5+6)	8	10,5
Toplam	76	100,0

Çalışmaya dahil olan hastaların dosyaları geçmişe doğru taranarak elde edilen verilerden dekompanse siroz olan hasta saptanmadı. Komppanse siroz olan 14 hasta (%7) olduğu gözlemlendi.

Hasta dosyaları taranarak hastaların tedavi geçmişleri ile ilgili elde edilen verilere göre PEG IFN + RBV yanıtı olmayan 12 hasta, PEG IFN + RBV yan etki nedeni ile kesilen 1 hasta, Klasik IFN + RBV yanıtı olmayan 1 hasta olduğu saptandı. BOC veya TVR içeren üçlü tedavi deneyimi olan 14 hasta olduğu ve bunların içinde birinin Pİ tedavisine dirençli olduğu saptandı.

Üçlü tedaviyi düzensiz kullanmış olan 1 hasta ve DEA tedaviyi düzensiz kullanmakta olan 1 hasta olduğu saptandı.

DEA tedavi tamamlamış veya almakta olan toplam 68 hastanın %50'si SOF/LDV tedavisi almış veya almakta olduğu saptandı. PTV-RTV/OBV + RBV tedavisi almış veya almakta olan hasta saptanmadı.

**Tablo 16.** DEA tedavilerin oranı

	n	%
SOF+RBV	4	5,9
SOF/LDV	34	50,0
SOF/LDV + RBV	9	13,2
PTV-RTV/OBV+DSV	11	16,2
PTV-RTV/OBV+DSV + RBV	9	13,2
ASV + DCV	1	1,5
Toplam	68	100,0

Çalışma grubu içinde DEA tedavilerinin tamamlamış hastaların hepsinde HCV-RNA negatif olup KVV12 elde edilen 8 hasta ve KVV24 elde edilen 2 hasta olduğu saptanmıştır.

DEA tedavi alan veya almakta olan 68 hastanın tedavi öncesi ALT düzeyleri ortalaması  $49,38 \pm 27,39$  U/L, tedavi sırasında veya sonrasındaki ALT düzeyleri ortalaması ise  $22,54 \pm 36,77$  U/L saptanmış olup Paired Samples T test ile öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir. ( $p < 0,05$ ).

Hasta dosyaları taranarak saptanmış olan Hepatit B taşıyıcı olan hasta sayısı ise 2 (%1) olarak saptandı.

### 3.1. Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi ile İlgili Bulgular

12 hastaya dahili pilot çalışmada uygulanan ve 29 sorusu bulunan KKHA-HCV anketinin Cronbach's alpha değeri 0.954 bulundu. Bu da yapılacak olan anketin %95 güvenilir olduğunu göstermektedir. Cronbach's alpha değeri SPSS 21 programından yararlanılarak hesaplanmıştır.

Bu güvenilirlik değeri saptandıktan sonra toplam 200 hastaya yapılan 29 soruluk KKHA-HCV anketinin Cronbach's alpha değeri 0,967 bulundu.

36 soruluk SF-36 anketinin ise Cronbach's alpha değeri 0,964 olarak bulundu.

Çalışmaya dahil 200 hastanın SF-36 alt ölçek skorlarından genel sağlık algısı (GSA) ve canlılık (CA) skorlarının en düşük, sosyal fonksiyon (SF) ve Ağrı (A) skorlarının ise görece en yüksek olduğu gözlemlendi.

**Tablo 17.** Hastaların SF-36 skorları

SF-36 Alt Ölçekleri	n	Minim m	Maksimu m	Ortalama	S.D
Fiziksel Fonksiyon (FF)	200	0	100	67,08	26,59
Fiziksel Rol Güçlüğü (FRG)	200	0	100	65,50	39,27
Emosyonel Rol Güçlüğü (ERG)	200	0	100	72,00	38,75
Canlılık (CA)	200	0	100	56,08	25,06
Ruhsal Sağlık (RS)	200	0	100	70,32	25,56
Sosyal Fonksiyon (SF)	200	0	100	83,19	27,16
Ağrı (A)	200	0	100	75,65	23,15
Genel Sağlık Algısı (GSA)	200	5	100	55,38	28,26

Çalışmamızdaki hastaların (n=200) SF-36 skor ortalamalarının Demiral ve ark.<sup>203</sup> tarafından belirlenen Türk toplumu standartları ile karşılaştırılmasında; SF-36'nın Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeğinde ortalamalar arası istatistiksel olarak



anlamli bir fark yoktur. Hastaların SF-36'nin diğer yedi alt ölçeğindeki skor ortalamalarının Türk toplumu standartları ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamli bir fark söz konusudur. Toplum standartlarına göre negatif yönlü ortalama fark en fazla Fiziksel Rol Güçlüğü (FRG) alt ölçeğinde saptandı. Çalışmamızdaki alt ölçek skor ortalamalarının Türk toplumu standartları ile karşılaştırılmasında One-Sample T Test istatistiği kullanılarak farklılık belirlenmiştir.

**Tablo 18.** Hastaların SF-36 skor ortalamalarının Türk toplumu standartları ile karşılaştırılması

SF-36 Alt Ölçekleri	Çalışma Hastalarının Skorları (Ortalama ± SD)	Türk Toplum Standartları (Ortalama ± SD)	Ortalama Fark	P değeri
Fiziksel Fonksiyon (FF)	67,08 ± 26,59	83.8 ± 20.0	-16,73	<0,001
Fiziksel Rol Güçlüğü (FRG)	65,50 ± 39,27	86.3 ± 24.9	-20,80	<0,001
Emosyonel Rol Güçlüğü (ERG)	72,00 ± 38,75	90.1 ± 19.4	-18,10	<0,001
Canlılık (CA)	56,08 ± 25,06	64.5 ± 12.9	-8,43	<0,001
Ruhsal Sağlık (RS)	70,32 ± 25,56	71.0 ± 11.0	-0,68	0,707
Sosyal Fonksiyon (SF)	83,19 ± 27,16	91.0 ± 12.9	-7,81	<0,001
Ağrı (A)	75,65 ± 23,15	82.9 ± 18.9	-7,25	<0,001
Genel Sağlık Algısı (GSA)	55,38 ± 28,26	71.6 ± 16.1	-16,23	<0,001

SF-36'nin tüm alt ölçek skorları ile KKHA-HCV'nin tüm alt ölçek skorları ve toplam skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, SF-36'nin tüm alt ölçek skorları ile KKHA-HCV'nin tüm alt ölçek skorları ve toplam skoru arasında anlamli bir ilişki söz konusudur ( $p<0,001$ ).

KKHA-HCV'nin Aktivite/Enerji alt ölçeğinin, SF-36'nin Canlılık (CA) alt ölçeği ile ilişki derecesi en yüksek saptandı. KKHA-HCV'nin Duygu alt ölçeğinin, SF-36'nin Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeği ile ilişki derecesi en yüksek saptandı. KKHA-HCV'nin Endişe alt ölçeğinin, SF-36'nin Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeği ile ilişki derecesi en yüksek saptandı. KKHA-HCV'nin Sistemik alt ölçeğinin, SF-36'nin Fiziksel Fonksiyon (FF) alt ölçeği ile ilişki derecesi en yüksek saptandı.

KKHA-HCV'nin toplam skorunun, SF-36'nin Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeği ile ilişki derecesi en yüksek saptandı.

**Tablo 19.** SF-36'nin alt ölçek skorları ile KKHA-HCV'nin alt ölçek skorları ve toplam skoru arasındaki ilişki.

KKHA-HCV		SF-36	SF-36	SF-36	SF-36	SF-36	SF-36	SF-36	SF-36
		FF	FRG	ERG	CA	RS	SF	A	GSA
Aktivite/Enerji	Pearson Correlation	,790	,709	,640	,839	,704	,640	,780	,801
	Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	200	200	200	200	200	200	200	200
Duygu	Pearson Correlation	,488	,582	,665	,759	,877	,709	,577	,707
	Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	200	200	200	200	200	200	200	200
Endişe	Pearson Correlation	,401	,537	,594	,677	,751	,640	,489	,624
	Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	200	200	200	200	200	200	200	200
Sistemik	Pearson Correlation	,731	,635	,486	,728	,587	,523	,719	,685
	Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	200	200	200	200	200	200	200	200
Toplam	Pearson Correlation	,632	,670	,670	,826	,831	,709	,687	,773
	Sig. (2-tailed)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	N	200	200	200	200	200	200	200	200

KKHA-HCV'nin toplam skoru ve SF-36'nin alt ölçekleri için z skorları elde edildi. Z skorlarına Bağımlı Gruplar Wilcoxon Rank Test uygulandı. Her iki ölçeğe göre hastaların aldığı sıra değerleri (rank) puanlarının aynı olup olmadığı test edildi. SF-36'nin tüm alt ölçekleri skoru ile KKHA-HCV Toplam skoru bakımından

hastaların aldığı sıra puanı arasında istatistiki olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 20.** KKHA-HCV Toplam skoru ile SF-36 alt ölçekleri z skorları Bağımlı Gruplar Wilcoxon Rank Test p değerleri

	SF-36 FF	SF-36 FRG	SF-36 ERG	SF-36 CA	SF-36 RS	SF-36 SF	SF-36 A	SF-36 GSA
KKHA-HCV Toplam skoru	0,283	0,755	0,674	0,768	0,648	0,632	0,738	1

Çalışmaya dahil 200 hastanın KKHA-HCV alt ölçek ve toplam skorlarından Sistemik skorunun en düşük, Endişe skorunun ise görece en yüksek olduğu gözlemlendi.

**Tablo 21.** Hastaların KKHA-HCV skorları

KKHA-HCV alt ölçekleri	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	S.D
Aktivite/Enerji	200	1,5	7	4,95	1,42
Duygusal	200	1,44	7	5,42	1,50
Endişe	200	1,13	7	5,84	1,50
Sistemik	200	1	7	4,73	1,33
Toplam	200	1,41	7	5,30	1,31

Cinsiyete göre SF-36 alt ölçek skor ortalamaları arasındaki ve KKHA-HCV'nin alt ölçek ve toplam skoru ortalamaları arasındaki farklılık değerlendirildiğinde kadınların KKHA-HCV'nin Aktivite/Enerji ve Sistemik alt ölçekleri ile SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF), Fiziksel Rol Güçlüğü (FRG), Canlılık (CA), Ağrı (A) ve Genel Sağlık Algısı (GSA) skor ortalamalarının erkeklere göre istatistiki olarak daha düşük olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 22.** Cinsiyetler arasında SİYK skor ortalamalarının farkı

Ölçekler	Kadın n=112	Erkek n=88	P değeri*
----------	-------------	------------	-----------

	<b>Ortalama</b>	<b>S.D.</b>	<b>Ortalama</b>	<b>S.D.</b>	
SF-36 FF	58,17	24,65	78,41	24,69	<0,001
SF-36 FRG	60,49	39,51	71,88	38,25	0,042
SF-36 ERG	69,64	38,89	75	38,57	
SF-36 CA	50,54	22,07	63,13	26,92	<0,001
SF-36 RS	71,57	24,22	68,73	27,23	
SF-36 SF	83,71	25,22	82,53	29,58	
SF-36 A	71,27	21,87	81,22	23,65	0,002
SF-36 GSA	49,82	26,87	62,44	28,56	0,002
KKHA-HCV Aktivite/Enerji	4,63	1,36	5,35	1,41	<0,001
KKHA-HCV Duygu	5,43	1,37	5,4	1,66	
KKHA-HCV Endişe	5,96	1,3	5,68	1,71	
KKHA-HCV Sistemik	4,38	1,17	5,17	1,38	<0,001
KKHA-HCV Toplam	5,2	1,17	5,42	1,46	

\*Sadece istatistiki olarak anlamlı düşük değerler gösterilmiştir.

Hasta grubu 1, SF-36 alt ölçek skorlarının hepsinde en yüksek ortalamalara sahiptir. Hasta grubu 3; SF-36'nın FF, FRG ve GSA alt ölçekleri hariç diğer beş alt ölçek skorlarında en düşük ortalamalara sahiptir. SF-36'nın FF, FRG ve GSA alt ölçeklerinde ise Hasta grubu 4 en düşük ortalamaya sahiptir.

**Tablo 23.** Hasta gruplarına göre SF-36 alt ölçek skor ortalamaları.

<b>SF-36 alt ölçekleri</b>	<b>Hasta grupları</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama</b>	<b>S.D.</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
FF	Hasta grubu 1	23	79,13	22,60	30	100

	Hasta grubu 2	128	66,99	26,21	0	100
	Hasta grubu 3	45	63,00	27,25	10	100
	Hasta grubu 4	4	46,25	34,97	5	80
	Toplam	200	67,08	26,59	0	100
FRG	Hasta grubu 1	23	79,35	31,67	0	100
	Hasta grubu 2	128	70,12	38,17	0	100
	Hasta grubu 3	45	47,22	39,97	0	100
	Hasta grubu 4	4	43,75	42,70	0	100
	Toplam	200	65,50	39,27	0	100
ERG	Hasta grubu 1	23	86,96	24,08	33,33	100
	Hasta grubu 2	128	76,30	36,50	0	100
	Hasta grubu 3	45	52,59	44,09	0	100
	Hasta grubu 4	4	66,67	47,14	0	100
	Toplam	200	72,00	38,75	0	100
CA	Hasta grubu 1	23	70,22	19,57	30	95
	Hasta grubu 2	128	60,16	23,36	0	100
	Hasta grubu 3	45	37,67	22,98	0	85
	Hasta grubu 4	4	51,25	25,29	30	80
	Toplam	200	56,08	25,06	0	100
RS	Hasta grubu 1	23	82,61	15,85	44	100
	Hasta grubu 2	128	75,75	23,94	0	100
	Hasta grubu 3	45	49,24	22,72	12	88
	Hasta grubu 4	4	63,00	22,95	36	92
	Toplam	200	70,32	25,56	0	100
SF	Hasta grubu 1	23	96,74	11,44	50	100
	Hasta grubu 2	128	85,94	24,55	0	100
	Hasta grubu 3	45	68,06	34,08	0	100

	Hasta grubu 4	4	87,50	14,43	75	100
	Toplam	200	83,19	27,16	0	100
A	Hasta grubu 1	23	83,48	17,67	32,5	100
	Hasta grubu 2	128	77,71	22,51	0	100
	Hasta grubu 3	45	66,50	25,02	10	100
	Hasta grubu 4	4	67,50	25,08	32,5	90
	Toplam	200	75,65	23,15	0	100
GSA	Hasta grubu 1	23	71,96	27,38	15	100
	Hasta grubu 2	128	59,06	26,70	10	100
	Hasta grubu 3	45	38,67	25,44	5	85
	Hasta grubu 4	4	30,00	9,13	20	40
	Total	200	55,38	28,26	5	100

Hasta grupları arasında SF-36 alt ölçek skor ortalamaları arasındaki farklılık karşılaştırıldığında, hasta grupları arasında SF-36 alt ölçek ve toplam skor ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ( $p < 0,05$ ).

Hasta gruplarının SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF) alt ölçeği skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı  $p > 0,05$ .

**Tablo 24.** Hasta gruplarının SF-36'nın FF alt ölçeği skor ortalamalarının karşılaştırılması.

N=200	Hasta grupları	Hasta grupları	P değeri
FF skoru	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,152
		Hasta grubu 3	0,072
		Hasta grubu 4	0,636
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	0,152
		Hasta grubu 3	0,951
		Hasta grubu 4	0,903
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	0,072
		Hasta grubu 2	0,951
		Hasta grubu 4	0,959
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	0,636
		Hasta grubu 2	0,903

	Hasta grubu 3	0,959
--	---------------	-------

Hasta grubu 1 ile hasta grubu 2 arasında SF-36'nın Sosyal Fonksiyon (SF) alt ölçeği skorları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ).

Hasta grubu 1 ile hasta grubu 3 arasında SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF) alt ölçeği hariç diğer yedi alt ölçeğin skorları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ).

Hasta grubu 1 ile hasta grubu 4 arasında SF-36'nın Genel Sağlık Algısı (GSA) alt ölçeği skorları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ).

Hasta grubu 2 ile hasta grubu 3 arasında SF-36'nın Ağrı (A) ve Fiziksel Fonksiyon (FF) alt ölçeği hariç diğer altı alt ölçeğin skorları arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 25.** Hasta gruplarının SF-36'nın FRG alt ölçeği skor ortalamalarının karşılaştırılması

N=200	Hasta grupları	Hasta grupları	P değeri
FRG skoru	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,778
		Hasta grubu 3	0,004*
		Hasta grubu 4	0,726
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	0,778
		Hasta grubu 3	0,008*
		Hasta grubu 4	0,888
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	0,004
		Hasta grubu 2	0,008
		Hasta grubu 4	1
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	0,726
		Hasta grubu 2	0,888
		Hasta grubu 3	1

**Tablo 26.** Hasta gruplarının SF-36'nın ERG alt ölçeği skor ortalamalarının karşılaştırılması.

N=200	Hasta grupları	Hasta grupları	P değeri
ERG skoru	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,399
		Hasta grubu 3	0,001*

		Hasta grubu 4	0,974
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	0,399
		Hasta grubu 3	0,011
		Hasta grubu 4	0,999
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	0,001*
		Hasta grubu 2	0,011
		Hasta grubu 4	0,996
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	0,974
		Hasta grubu 2	0,999
		Hasta grubu 3	0,996

**Tablo 27.** Hasta gruplarının SF-36'nın CA alt ölçeği skor ortalamalarının karşılaştırılması.

N=200	Hasta grupları	Hasta grupları	P değeri
CA skoru	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,191
		Hasta grubu 3	<0,001*
		Hasta grubu 4	0,796
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	0,191
		Hasta grubu 3	<0,001*
		Hasta grubu 4	0,99
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	<0,001
		Hasta grubu 2	<0,001
		Hasta grubu 4	0,936
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	0,796
		Hasta grubu 2	0,99
		Hasta grubu 3	0,936

**Tablo 28.** Hasta gruplarının SF-36'nın RS alt ölçeği skor ortalamalarının karşılaştırılması

N=200	Hasta grupları	Hasta grupları	P değeri
RS skoru	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,423
		Hasta grubu 3	<0,001*
		Hasta grubu 4	0,708
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	0,423
		Hasta grubu 3	<0,001*
		Hasta grubu 4	0,924
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	<0,001
		Hasta grubu 2	<0,001



		Hasta grubu 4	0,903
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	0,708
		Hasta grubu 2	0,924
		Hasta grubu 3	0,903

**Tablo 29.** Hasta gruplarının SF-36'nın SF alt ölçeği skor ortalamalarının karşılaştırılması

N=200	Hasta grupları	Hasta grupları	P değeri
SF skoru	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,008
		Hasta grubu 3	<0,001*
		Hasta grubu 4	0,879
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	0,008*
		Hasta grubu 3	0,012*
		Hasta grubu 4	1
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	<0,001
		Hasta grubu 2	0,012
		Hasta grubu 4	0,335
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	0,879
		Hasta grubu 2	1
		Hasta grubu 3	0,335

**Tablo 30.** Hasta gruplarının SF-36'nın A alt ölçeği skor ortalamalarının karşılaştırılması

N=200	Hasta grupları	Hasta grupları	P değeri
A skoru	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,69
		Hasta grubu 3	0,012*
		Hasta grubu 4	0,879
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	0,69
		Hasta grubu 3	0,058
		Hasta grubu 4	0,98
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	0,012
		Hasta grubu 2	0,058
		Hasta grubu 4	1
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	0,879
		Hasta grubu 2	0,98
		Hasta grubu 3	1

**Tablo 31.** Hasta gruplarının SF-36'nin GSA alt ölçeği skor ortalamalarının karşılaştırılması.

N=200	Hasta grupları	Hasta grupları	P değeri
GSA skoru	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,243
		Hasta grubu 3	<0,001*
		Hasta grubu 4	<0,001*
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	0,243
		Hasta grubu 3	<0,001*
		Hasta grubu 4	0,016
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	<0,001
		Hasta grubu 2	<0,001
		Hasta grubu 4	0,698
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	<0,001
		Hasta grubu 2	0,016
		Hasta grubu 3	0,698

Hasta gruplarının SF-36 alt ölçek skorlarının karşılaştırılmasında One-Way Anova test istatistiği ile kullanılmıştır.

Hasta grubu 1, KKHA-HCV alt ölçek ve toplam skorların hepsinde en yüksek ortalamalara sahiptir. Hasta grubu 4, Duygu alt ölçeği hariç KKHA-HCV'nin tüm alt ölçek ve toplam skorlarında en düşük ortalamalara sahiptir. KKHA-HCV'nin Duygu alt ölçeğinde ise hasta grubu 3 en düşük ortalamaya sahiptir.

**Tablo 32.** Hasta gruplarına göre KKHA-HCV alt ölçek skor ortalamaları.

KKHA-HCV alt ölçekleri	Hasta grupları	n	Ortalama	S.D.	Min.	Max.
Aktivite/Enerji	Hasta grubu 1	23	5,80	1,04	3	7
	Hasta grubu 2	128	5,13	1,34	2,17	7
	Hasta grubu 3	45	4,08	1,39	1,5	6,5
	Hasta grubu 4	4	3,92	1,58	2,17	5,33
	Toplam	200	4,95	1,42	1,5	7
Duygu	Hasta grubu 1	23	6,31	0,84	4,11	7

	Hasta grubu 2	128	5,72	1,33	1,44	7
	Hasta grubu 3	45	4,19	1,49	1,56	6,89
	Hasta grubu 4	4	4,39	1,50	2,22	5,44
	Toplam	200	5,42	1,50	1,44	7
Endişe	Hasta grubu 1	23	6,60	0,83	4	7
	Hasta grubu 2	128	6,29	1,11	1,13	7
	Hasta grubu 3	45	4,31	1,59	1,13	7
	Hasta grubu 4	4	4,28	1,68	2,13	6
	Toplam	200	5,84	1,50	1,13	7
Sistemik	Hasta grubu 1	23	5,14	1,26	1,83	7
	Hasta grubu 2	128	4,88	1,27	1	7
	Hasta grubu 3	45	4,23	1,35	1,67	7
	Hasta grubu 4	4	3,33	1,16	2,33	5
	Toplam	200	4,73	1,33	1	7
Toplam	Hasta grubu 1	23	6,04	0,83	4	6,93
	Hasta grubu 2	128	5,58	1,13	1,41	7
	Hasta grubu 3	45	4,21	1,30	2,24	6,62
	Hasta grubu 4	4	4,04	1,40	2,21	5,21
	Toplam	200	5,30	1,31	1,41	7

Hasta grupları arasında KKHA-HCV alt ölçek ve toplam skor ortalamaları arasındaki farklılık karşılaştırıldığında, hasta grupları arasında KKHA-HCV alt ölçek ve toplam skor ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık bulundu ( $p<0,05$ ). Hasta grupları arasında KKHA-HCV alt ölçek ve toplam skor ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubu 1 ile hasta grubu 2 arasında KKHA-HCV'nin Duygu alt ölçeği skorları arasında anlamlı farklılık vardır ( $p<0,05$ ). Hasta grubu 1 ile hasta grubu 3 arasında KKHA-HCV'nin tüm alt ölçeklerindeki skorlar ve toplam skorlar arasında anlamlı farklılık vardır ( $p<0,05$ ). Hasta grubu 2 ile hasta grubu 3 arasında KKHA-HCV'nin tüm alt ölçeklerindeki skorlar ve toplam skorlar

arasında anlamlı farklılık vardır ( $p < 0,05$ ). Hasta grubu 4 ile diğer gruplar arasında KKHA-HCV'nin hiçbir alt ölçeğindeki veya toplam skorları arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p > 0,05$ ). Skorlar arası karşılaştırma One-Way Anova test istatistiği ile yapılmıştır.

**Tablo 33.** Hasta grupları arasında KKHA-HCV alt ölçek ve toplam skor ortalamalarının karşılaştırılması

KKHA-HCV alt ölçekleri	(I) Hasta grupları	(J) Hasta grupları	Ortalama fark (I-J)	P değeri
Aktivite/Enerji	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,67284	0,058
		Hasta grubu 3	1,72287*	<0,001*
		Hasta grubu 4	1,88768	0,441
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	-0,67284	0,058
		Hasta grubu 3	1,05003*	<0,001*
		Hasta grubu 4	1,21484	0,777
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	-1,72287*	<0,001
		Hasta grubu 2	-1,05003*	<0,001
		Hasta grubu 4	0,16481	1
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	-1,88768	0,441
		Hasta grubu 2	-1,21484	0,777
		Hasta grubu 3	-0,16481	1
Duygu	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	,58869*	0,046
		Hasta grubu 3	2,12152*	<0,001*
		Hasta grubu 4	1,92029	0,391
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	-,58869*	0,046
		Hasta grubu 3	1,53283*	<0,001*
		Hasta grubu 4	1,3316	0,68
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	-2,12152*	<0,001
		Hasta grubu 2	-1,53283*	<0,001
		Hasta grubu 4	-0,20123	1

	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	-1,92029	0,391
		Hasta grubu 2	-1,3316	0,68
		Hasta grubu 3	0,20123	1
Endişe	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,30388	0,582
		Hasta grubu 3	2,29227*	<0,001*
		Hasta grubu 4	2,31658	0,343
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	-0,30388	0,582
		Hasta grubu 3	1,98839*	<0,001*
		Hasta grubu 4	2,0127	0,452
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	-2,29227*	<0,001
		Hasta grubu 2	-1,98839*	<0,001
		Hasta grubu 4	0,02431	1
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	-2,31658	0,343
		Hasta grubu 2	-2,0127	0,452
		Hasta grubu 3	-0,02431	1
Sistemik	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,26863	0,928
		Hasta grubu 3	,91159*	0,05*
		Hasta grubu 4	1,81159	0,231
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	-0,26863	0,928
		Hasta grubu 3	,64297*	0,04*
		Hasta grubu 4	1,54297	0,37
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	-,91159*	0,05
		Hasta grubu 2	-,64297*	0,04
		Hasta grubu 4	0,9	0,778
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	-1,81159	0,231
		Hasta grubu 2	-1,54297	0,37
		Hasta grubu 3	-0,9	0,778
Toplam	Hasta grubu 1	Hasta grubu 2	0,46131	0,15
		Hasta grubu 3	1,83582*	<0,001*

		Hasta grubu 4	2,00037	0,314
	Hasta grubu 2	Hasta grubu 1	-0,46131	0,15
		Hasta grubu 3	1,37450*	<0,001*
		Hasta grubu 4	1,53906	0,518
	Hasta grubu 3	Hasta grubu 1	-1,83582*	<0,001
		Hasta grubu 2	-1,37450*	<0,001
		Hasta grubu 4	0,16456	1
	Hasta grubu 4	Hasta grubu 1	-2,00037	0,314
		Hasta grubu 2	-1,53906	0,518
		Hasta grubu 3	-0,16456	1

Yaş gruplarına göre SF-36'nın alt ölçek skorlarının ortalamaları arasındaki fark değerlendirildiğinde Fiziksel Fonksiyon (FF) alt ölçek skoru ortalamalarının  $\geq 65$  yaşta, diğer iki yaş grubundan istatistiki olarak daha düşük olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ). Fiziksel Rol Güçlüğü (FRG) ve Emosyonel Rol Güçlüğü (ERG) alt ölçek skor ortalamalarının yaş grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı bulundu ( $p > 0,05$ ). Canlılık (CA), Ağrı (A) ve Genel Sağlık Algısı (GSA) alt ölçeklerinin skor ortalamalarının  $\geq 65$  yaşta, 45-64 yaşa göre istatistiki olarak daha düşük olduğu bulundu. Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeğinde 18-44 yaş grubunda diğer iki yaş grubundan da istatistiki olarak daha düşük skor ortalamaları olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ). Sosyal Fonksiyon (SF) alt ölçeğinde ise 18-44 yaş grubunda 45-64 yaş grubuna göre istatistiki olarak daha düşük skor ortalamaları olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ).

Yaş gruplarına göre KKHA-HCV'nin alt ölçek skorlarının ve toplam skorunun ortalamaları arasındaki fark değerlendirildiğinde KKHA-HCV'nin Aktivite/Enerji ve Sistemik alt ölçeklerinde  $\geq 65$  yaşın skor ortalamaları, 45-64 yaşa göre istatistiki olarak daha düşük bulundu ( $p < 0,05$ ). KKHA-HCV'nin Endişe ve Duygu alt ölçeklerinde 18-44 yaşın skor ortalamaları, diğer iki yaş grubuna göre istatistiki olarak daha düşük bulundu ( $p < 0,05$ ). KKHA-HCV'nin Toplam skoru ise 45-64 yaş grubunda diğer iki yaş grubuna göre istatistiki olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). Skorlar arası karşılaştırma One-Way Anova test istatistiği ile yapıldı.

**Tablo 34.** Yaş gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı yüksek SİYK skorları\*

Ölçekler	Yaş Grupları		
	18-44 yaş	45-64 yaş	≥65 yaş
	(A)	(B)	(C)
SF-36 FF	A>C (<0,001)	B>C (<0,001)	
SF-36 FRG			
SF-36 ERG			
SF-36 CA		B>C ( 0,014)	
SF-36 RS		B>A (<0,001)	C>A (0,004)
SF-36 SF		B>A ( 0,003)	
SF-36 A		B>C ( 0,006)	
SF-36 GSA		B>C (<0,001)	
KKHA-HCV Aktivite/Enerji		B>C (<0,001)	
KKHA-HCV Duygu		B>A (<0,001)	C>A (0,019)
KKHA-HCV Endişe		B>A (<0,001)	C>A (0,001)
KKHA-HCV Sistemik		B>C ( 0,022)	
KKHA-HCV Toplam		B>A ( 0,001) B>C (0,029)	

\*Sütunlar kendi aralarında karşılaştırılarak hangi grubun skorlarının hangi gruptan yüksek olduğu gösterilmiştir. Sadece istatistiki olarak anlamlı p değerleri parantez içinde gösterilmiştir.

Çeşitli faktörlere göre KKHA-HCV Toplam skor ortalamalarının karşılaştırılması yapıldığında damar içi uyuşturucu bağımlılığı öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık söz konusudur ( $p<0,001$ ). Düzenli bir işi veya geliri olan hastalar ile olmayan hastalar arasında KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık söz konusudur ( $p<0,001$ ). Siroz olmayan hastalar ile kompanse sirozu olan hastalar arasında KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık söz konusudur ( $p<0,05$ ). Kompanse sirozu olan hastaların KKHA-HCV Toplam skor ortalamalarının, sirozu olmayan hastalara göre daha istatistiki

yüksek olduğu saptandı. Komorbid hastalığı olan hastalar ile olmayan hastalar arasında, sigara içen hastalarla içmeyen hastalar arasında ve alkol kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 35.** Çeşitli faktörlere göre KKHA-HCV Toplam skor ortalamalarının karşılaştırılması

		N	KKHA-HCV toplam skor ortalaması	S.D.	P değeri
Ek kronik hastalık	var	106	5,24	1,27	0,538
	yok	94	5,36	1,35	
Siroz	kompanse siroz	14	5,96	0,77	0,006
	yok	186	5,25	1,33	
Düzenli iş veya gelir	evet	122	5,69	1,06	<0,001
	hayır	78	4,67	1,41	
Sigara	evet	55	5,02	1,45	0,090
	hayır	145	5,40	1,24	
Alkol	evet	17	5,59	1,65	0,339
	hayır	183	5,27	1,27	
Damar içi uyuşturucu bağımlılığı öyküsü	var	22	4,25	1,44	<0,001
	yok	178	5,42	1,23	

Medeni duruma göre KKHA-HCV toplam skor ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p<0,05$ ). Evli olan hastalar ile hem bekar ( $p<0,001$ ) hem de dul hastaların KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları arasında ( $p<0,05$ ) istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Evli hastaların istatistiki olarak daha yüksek KKHA-HCV Toplam skor ortalamalarına sahip olduğu bulundu.

Ekonomik duruma göre KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p<0,05$ ). Ekonomik durumu kötü hastalar ile hem ekonomik durumu orta olan hastalar ( $p<0,001$ ) hem de ekonomik durumu iyi olan hastaların KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları arasında ( $p<0,05$ ) istatistiki olarak anlamlı farklılık bulundu. Ekonomik durumu kötü hastaların istatistiki olarak daha düşük KKHA-HCV toplam skor ortalamalarına sahip olduğu bulundu.

Hastanın yaşadığı yere göre KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p<0,05$ ). İlçede



yaşayan hastaların KKHA-HCV Toplam skoru ortalamalarının hem ilde yaşayanlardan hem de köyde yaşayanlardan istatistiki olarak anlamlı düşük olduğu bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 36.** Medeni durum, yaşanılan yer ve ekonomik duruma göre istatistiki olarak anlamlı yüksek KKHA-HCV Toplam skorları

	Medeni Durum			Yaşanılan Yer			Ekonomik Durum		
	evli	bekar	dul	il	ilçe	köy	Kötü yetersiz	Orta kısmen yetiyor	İyi-yeterli
	(A)	(B)	(C)	(A)	(B)	(C)	(A)	(B)	(C)
KKHA- HCV Toplam skoru	A>B (<0,001) A>C (0,007)			A>B (0,006)		C>B (0,032)		B>A (<0,001)	C>A (0,027)

\*Sütunlar kendi aralarında karşılaştırılarak ilgili sütun içinde hangi grubun skorlarının hangi gruptan yüksek olduğu gösterilmiştir. Sadece istatistiki olarak anlamlı p değerleri parantez içinde gösterilmiştir.

Genotip, İshak skora sistemine göre Stage (Evre), toplam tedavi sayısı ve eğitim durumunun alt gruplarına göre KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Skorlar arası karşılaştırma One-Way Anova test istatistiği ile yapıldı.

KKHA-HCV Total skorları üzerinde anlamlı etkisi olan veya olmayan faktörler, KKHA-HCV'nin alt ölçekleri ve SF-36'nın alt ölçeklerinde değerlendirildiğinde sigara içen hastaların KKHA-HCV'nin Duygu ve Endişe alt ölçeklerinde, SF-36'nın ise Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeğinde sigara içmeyenlere göre skorlarının istatistiki olarak daha düşük olduğu bulundu ( $p<0,05$ ). Sigara içen hastaların SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF) alt ölçeğinde ise skorlarının sigara içmeyenlere göre istatistiki olarak daha yüksek olduğu bulundu ( $p<0,05$ ).

Alkol kullanan hastaların KKHA-HCV Sistemik skorları ile SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF) ve Genel Sağlık Algısı (GSA) skorlarının alkol kullanmayan hastalara göre istatistiki olarak daha yüksek olduğu bulundu ( $p<0,05$ ).

Damar içi uyuşturucu madde kullanımı öyküsü olan hastaların KKHA-HCV'nin Aktivite/Enerji, Duygu, Endişe ve Toplam skorları ile SF-36'nın Canlılık

(CA), Ruhsal Sağlık (RS), Sosyal Fonksiyon (SF) ve Genel Sağlık Algısı (GSA) skorlarının damar içi uyuşturucu madde kullanımını öyküsü olmayan hastalara göre istatistiki olarak düşük olduğu bulundu ( $p<0,05$ ).

Komorbid hastalığı olan hastaların KKHA-HCV'nin Aktivite/Enerji ve Sistemik skorları ile SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF), Ağrı (A) ve Genel Sağlık Algısı (GSA) skorlarının komorbid hastalığı olmayan hastalara göre istatistiki olarak düşük olduğu bulundu ( $p<0,05$ ).

Düzenli bir işi veya geliri olmayan hastaların KKHA-HCV'nin tüm alt ölçeklerindeki ve toplam skorları ile SF-36'nın tüm alt ölçek skorlarının düzenli bir iş veya geliri olmayan hastalara göre istatistiki olarak düşük olduğu bulundu ( $p<0,05$ ).

**Tablo 37.** Çeşitli faktörlere göre anlamlı düşük SİYK skorlarındaki p değeri\*

Ölçekler	Düzenli iş veya gelir		Sigara		Alkol		Uyuşturucu		Kronik hastalık	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
SF-36 FF		0,002		0,001		0,002			<0,001	
SF-36 FRG		<0,001								
SF-36 ERG		0,003								
SF-36 CA		<0,001					0,025			
SF-36 RS		<0,001	0,001				<0,001			
SF-36 SF		<0,001					<0,001			
SF-36 A		<0,001							0,017	
SF-36 GSA		<0,001				0,014	0,002		0,011	
KKHA-HCV Aktivite/Enerji		<0,001					0,008		0,038	
KKHA-HCV Duygu		<0,001	0,003				<0,001			
KKHA-HCV Endişe		<0,001	<0,001				<0,001			
KKHA-HCV Sistemik		<0,001				0,047			0,006	
KKHA-HCV Toplam		<0,001					<0,001			

\*Sütunlar kendi aralarında karşılaştırılarak sadece istatistiki olarak anlamlı düşük değerler gösterilmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Hepatit C virüsü, Akut ve Kronik Hepatit C enfeksiyonuna neden olmaktadır. Kronik Hepatit C hastalarının %20 kadarında 20-30 yıl gibi bir sürede siroz gelişmektedir. Hepatit C'ye bağlı sirozu olan hastalarda karaciğer kanseri gelişme insidansı her yıl için %2-5'tir.

Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda birçok çalışmada gösterildiği gibi sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi genel popülasyona göre daha düşüktür<sup>13,14</sup>. Başarılı bir tedavi (KVY elde edilmesi) ile SİYK skorlarında iyileşme gözlenmektedir<sup>19</sup>.

Türkiye'de HCV prevalansı %0,5-1'dir. Hepatit C enfeksiyonu tanısı (%15-16) ve tedavi (%0,5-0,8) oranının en düşük olduğu ülkeler arasında yer almaktadır<sup>10</sup>. Türkiye'de Hepatit C enfeksiyonunun yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yakın zamanda kullanıma giren yeni DEA tedaviler sırasındaki ve KVY elde edildikten sonraki SİYK skorlarının belirlenmesi, bu tedavi rejimlerinin hastalar ve onların sağlıkları üzerindeki etkisinin en kapsamlı değerlendirmesini sağlayacağından gittikçe önem kazanacaktır. Younossi ve arkadaşları tarafından Hepatit C enfeksiyonuna spesifik bir SİYK ölçeği olan CLDQ-HCV<sup>20</sup> geliştirilmiştir. Türkiye'de ise Hepatit C enfeksiyonuna spesifik SİYK ölçeği bulunmamaktadır.

Tarafımızca CLDQ-HCV'nin Türkçe versiyonu olarak sunulan KKHA-HCV'nin Cronbach's alpha değerinin 0,967 bulunması anketin güvenilirliğini göstermektedir.

KKHA-HCV'nin tüm alt ölçek ve toplam skorları ile yaygın olarak kullanılmakta olan, Türkçe versiyonu geçerli ve güvenilir bir SİYK jenerik ölçeği olan SF-36'nın tüm alt ölçek skorları arasında saptanan istatistiki olarak anlamlı ilişki KKHA-HCV anketinin geçerliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda KKHA-HCV'nin Aktivite/Enerji alt ölçeğinin SF-36'nın Canlılık (CA) alt ölçeği ile Duygu alt ölçeğinin SF-36'nın Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeği ile, Endişe alt ölçeğinin SF-36'nın Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeği ile ve Sistemik alt ölçeğinin SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF) alt ölçeği ile ilişki derecesi en yüksek saptandı. KKHA-HCV'nin alt ölçeklerinin SF-36'nın muhtemelen ilgili alt ölçekleri ile ilişki derecesinin en yüksek saptanması anketin geçerliliğini desteklemektedir.

KKHA-HCV'nin Endişe alt ölçeğinin SF-36'nın tüm alt ölçek skorları ile ilişki derecesinin en düşük saptanması bu ölçeğin bu ankete özel olduğunu desteklemektedir.

SF-36'nın tüm alt ölçek skorlarında ve KKHA-HCV toplam skorunda hastaların aldığı sıralamalar arasında fark olmadığının saptanması KKHA-HCV anketinin geçerliliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda geçerli ve güvenilir bir SİYK ölçeği olduğu saptanan Hepatit C enfeksiyonuna spesifik olan KKHA-HCV, Türkiye'de Hepatit C hastalarının dahil edildiği yaşam kalitesi çalışmalarında SF-36 gibi jenerik ölçeklerle birlikte güvenle kullanılabilir.

Çalışmamızda Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarının SF-36 alt ölçek skorlarından genel sağlık algısı (GSA) ve canlılık (CA) skorlarının en düşük, sosyal fonksiyon (SF) ve Ağrı (A) skorlarının ise görece en yüksek olduğu gözlemlendi. Türk toplumu standartlarında<sup>203</sup> ise en düşük skorlar canlılık (CA) ve ruhsal sağlık (RS) skorlarında, en yüksek skorlar ise emosyonel rol güçlüğü (ERG) ve sosyal fonksiyon (SF) skorlarında bulunmaktadır. Hastaların GSA skorları ortalamaları, SF-36 alt ölçekleri içinde Türk toplum standartlarındaki durumdan farklı olarak en düşük ortalamaya sahiptir. Bu da hastaların kendi sağlık düzeylerini kötü olarak yorumlamasının ve sağlıklarının kötüleşmesi kaygısı duymalarının diğer alt ölçeklerde sorgulanan sorunlara göre fazla olduğunu göstermektedir. Hastaların SF skorları ortalamaları ise, SF-36 alt ölçekleri içinde Türk toplum standartlarındaki ile benzer şekilde en yüksek ortalamaya sahiptir. Bu da hastaların sağlık durumları nedeni ile sosyal faaliyetlerindeki kısıtlamanın, Türk toplumu ile benzer bir şekilde diğer alt ölçeklerdeki sorunlardan görece daha az olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, SF-36'nın Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeği hariç diğer yedi alt ölçeğindeki skor ortalamalarının Türk toplumu standartlarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu Hepatit C enfeksiyonunun yaşam kalitesini düşürdüğünü göstermektedir. Çalışmamıza benzer şekilde birçok çalışmada Hepatit C enfeksiyonunun sağlıkla ilgili yaşam kalitesini düşürdüğünü gösterilmiştir<sup>14,15,204-206</sup>. Mısır'da yapılan bir çalışmada ise Kronik Hepatit C olan hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinde belirgin bir düşüş saptanmamış olup araştırmacılar tarafından bu sonuç kontrol grubundaki morbiditenin gelişmiş ülkelerdekenden farklı olarak daha fazla olmasına bağlanmış<sup>207</sup>.

Hepatit C enfeksiyonunun yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede<sup>208</sup> Hepatit C hastalarının SF-36 skor ortalamalarının sağlıklı kontrol grubu veya toplum standartları ile karşılaştırıldığı 45 adet çalışma incelenmiş olup çalışmaların çoğunda SF-36'nın tüm alt ölçeklerinde veya alt ölçeklerin çoğunluğunda anlamlı düşüklük saptandığı bildirilmiştir. Derlemede incelenmiş olan çalışmalarda RS alt ölçeğinde anlamlı düşüklük saptanmayan çalışmalar olmakla birlikte çalışmamızda elde ettiğimiz RS alt ölçeği hariç diğer alt ölçeklerde anlamlı düşüklüğün saptanan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda saptadığımız SF-36'nın Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeği hariç diğer yedi alt ölçeğindeki skor ortalamalarındaki anlamlı düşüklük Türkiye'de 46 Kronik Hepatit C hastasının 20 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada<sup>209</sup> da saptanmıştır. Bu sonuçlar ülkemizde Hepatit C hastalarının sağlıklı bireylere göre ruhsal sağlıklarının benzer düzeyde olduğunu göstermektedir. Yurtdışında yapılan birçok çalışmada RS alt ölçeğinde de düşüklük saptanmış olup bu durumun Türk toplumuna özgü olup olmadığının araştırılması gerekmektedir. Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ise anti-HCV pozitif olan hastaların SF-36'nın sosyal fonksiyon dışındaki tüm alt ölçeklerindeki skorlarının, anti-HCV negatif olan hastalara göre istatistiki olarak düşük olduğu saptanmıştır<sup>210</sup>.

Türkiye'de Karacaer ve ark.<sup>211</sup> tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada Kronik Hepatit B enfeksiyonu olan hastaların SİYK skorları beklenenden yüksek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Hepatit C enfeksiyonunun yaşam kalitesini düşürdüğü saptanmıştır. Hepatit B'deki bu yüksek SİYK skorları, hastaların Hepatit B tedavisinde uzun süredir var olan seçeneklerin farkında olmasına ve bu tedaviler ile çoğu hastada viral baskılanmanın sağlanmış olmasına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda ise Hepatit C tedavisindeki yeni ilaçlar yakın zamanda kullanıma girmiş olup SİYK skorlarına olumlu etkisi tam olarak gerçekleşmemiştir. Hepatit C tedavisinde kullanılmaya başlayan yüzde yüzlere yakın kür sağlayan ilaçların kullanımının yaygınlaşması ile tüm dünyada ve ülkemizde Hepatit C hastalarının sağlıklı ilişkili yaşam kalitelerinde artış gözleneceğini tahmin etmekteyiz.

Çalışmamızda Türk toplumu ortalamasına göre en fazla düşüşün Fiziksel Rol Güçlüğü (FRG) alt ölçeğinde olduğu saptandı. Bu bulgu, hastaların normal

popülasyona göre yaşam kalitelerindeki düşüklüğün en önemli bileşeninin fiziksel sağlıkları yüzünden günlük iş veya aktivitelerinde yaşadıkları zorlukların olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların KKHA-HCV alt ölçek ve toplam skorlarından Sistemik skorunun en düşük, Endişe skorunun ise görece en yüksek olduğu gözlemlendi. Bu bulgular hastaların fiziksel ağrı, kas tutulması, cinsel isteksizlik, eklem ağrısı ve uyku sorunu gibi sorunlarının hastaların yaşam kalitelerindeki düşüklüğünün en önemli bileşeni olduğunu göstermektedir. Hastaların hastalıkları ile ilgili endişelerinin KKHA-HCV'de sorgulanan diğer sorunlardan görece daha az olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda kadınların SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF), Fiziksel Rol Güçlüğü (FRG), Canlılık (CA), Ağrı (A) ve Genel Sağlık Algısı (GSA) ile KKHA-HCV'nin Aktivite/Enerji ve Sistemik alt ölçeklerinin skor ortalamalarının erkeklerle göre istatistiki olarak daha düşük olduğu saptandı. Çalışmamızda saptadığımız Hepatit C enfeksiyonu olan kadınların erkeklerle göre yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu bulgusu literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur. Teixeira ve ark.<sup>205</sup> tarafından ve Hussain ve ark.<sup>212</sup> tarafından yapılan iki ayrı çalışmada kadınlarda FRG ve RS hariç altı alt ölçekte anlamlı düşüklük saptanmıştır. Fontana ve ark.<sup>213</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise kadınlarda sadece FF ve ERG alt ölçeklerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır. Younossi ve ark.<sup>214</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise kadın ve erkek cinsiyet arasında SİYK skorlarının hiçbirinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Hiç tedavi almamış, HCV-RNA: negatif (geçirilmiş, spontan klirens uğramış Hepatit C enfeksiyonu) hastaların SF-36 alt ölçek skorlarının ve KKHA alt ölçek ve toplam skorlarının hepsinde en yüksek ortalamalara sahip olduğu saptandı. Hiç tedavi almamış, HCV-RNA: pozitif (naif) hastaların; SF-36'nın FF, FRG ve GSA alt ölçekleri hariç diğer beş alt ölçek skorlarında ve KKHA-HCV'nin Duygu alt ölçeğinde en düşük ortalamalara sahip olduğu saptandı. SF-36'nın FF, FRG ve GSA alt ölçeklerinde ve Duygu alt ölçeği hariç KKHA-HCV'nin tüm alt ölçek ve toplam skorlarında ise tedavi almış veya almakta, HCV-RNA: pozitif olan hastaların en düşük ortalamaya sahip olduğu saptandı.

Hasta grupları arasında SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF) alt ölçeği hariç tüm skorlarında ve KKHA-HCV'nin tüm skorlarında anlamlı farklılık bulundu. Hiç

tedavi almamış, HCV-RNA: pozitif (naif) hastaların SİYK skorları; hem tedavi almamış, HCV-RNA: negatif hastalardan, hem de tedavi almış veya almakta, HCV-RNA: negatif olan hastalardan istatistiki olarak daha düşük çıkmıştır. Bu da tedavi naif olan hastaların yaşam kalitelerinin tedavi ihtiyacı olmayan hastalardan da tedavi ile kür sağlanan hastalardan da düşük olduğunu göstermektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuç tedavi naif hastaların tedavi ihtiyacı olduklarını göstermektedir.

Çalışmamızda tedavi almış veya almakta, HCV-RNA: pozitif olan hasta sayısının az (n=4) olması, bu hasta grubu ile diğer gruplar arasında istatistiki olarak anlamsız düşük sonuçlara sebebiyet vermiş olabilir.

Çalışmamızda yaş gruplarına göre SİYK değerlendirildiğinde; ≥65 yaşta, SF-36'nin Fiziksel Fonksiyon, Canlılık, Ağrı ve Genel Sağlık Algısı alt ölçek skorları ile KKHA-HCV'nin Aktivite/Enerji ve Sistemik alt ölçek skorlarının istatistiki olarak daha düşük olduğu; 18-44 yaş grubunda ise SF-36'nin Ruhsal Sağlık alt ölçek skoru ile KKHA-HCV'nin Endişe ve Duygu skorlarının istatistiki olarak düşük olduğu saptandı. Çalışmamızdan çıkan bu sonuçlar; yaşlıların hastalıktan fiziksel olarak daha fazla etkilendiğini, gençlerin ise daha fazla duygusal olarak etkilendiği ve hastalıkları konusunda daha endişeli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda damar içi uyuşturucu madde kullanımı öyküsü olan hastaların SF-36'nin ve KKHA-HCV'nin alt ölçeklerinin çoğunda anlamlı olarak düşük SİYK skorları olduğu saptandı. Costenbader ve ark.<sup>215</sup> tarafından yapılan bir çalışmada Hepatit C hastalarında damar içi uyuşturucu kullanımı düşük SİYK skoru ile ilişkili bulunmuştur. Teixeira ve ark.<sup>205</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise Hepatit C hastalarında damar içi uyuşturucu kullanımı öyküsünün SİYK skorları ile ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda alkol kullanan hastaların KKHA-HCV'nin bir, SF-36'nin ise iki alt ölçeğinde alkol kullanmayan hastalara göre istatistiki olarak daha yüksek olduğu bulundu. Bu durum, çalışma hastaları içinde günlük alkol tüketimi düzeylerinin düşük olmasına ve ileri düzeyde alkol bağımlılığı olan hastaların olmamasına bağlı olabilir. Teixeira ve ark.<sup>205</sup> tarafından yapılan bir çalışmada Hepatit C hastalarında alkol kullanımı ile SİYK skorları arasında ilişki saptanmamıştır. Costenbader ve ark.<sup>215</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise



Hepatit C hastalarında ağır alkol kullanımı düşük SİYK skoru ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda sigara içen hastaların, KKHA-HCV'nin Duygu ve Endişe alt ölçeklerinde, SF-36'nın ise Ruhsal Sağlık (RS) alt ölçeğinde sigara içmeyenlere göre istatistiki olarak daha düşük skorlarının olduğu saptandı. Can ve ark.<sup>209</sup> tarafından Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada Hepatit C hastalarında sigara kullanmama veya sigarayı bırakmış olma yüksek yaşam kalitesi için prediktif faktör olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda Hepatit C hastalarında damar içi uyuşturucu madde kullanımı öyküsünün ve sigara içmenin düşük yaşam kalitesi ile ilişkisi gösterilirken alkol kullanımının düşük yaşam kalitesi ile ilişkisi gösterilememiş olsa da HCV enfeksiyonu olan tüm hastalara sigara içmemeleri, uyuşturucu madde ve alkol kullanmamaları önerilmelidir.

Çalışmamızda evli hastaların hem bekar hastalardan hem de dul hastalardan istatistiki olarak daha yüksek KKHA-HCV Toplam skor ortalamalarına sahip olduğu bulundu. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç evli olmanın pozitif sosyal etkisine bağlı olabilir. Çalışmamızla benzer bir şekilde Gjeruldsen ve ark.<sup>216</sup> tarafından yapılan ve Hsu ve ark.<sup>217</sup> tarafından yapılan iki ayrı çalışmada evli olan Hepatit C hastalarının daha iyi SİYK skorları olduğu gösterilmiştir. Can ve ark.<sup>209</sup> tarafından Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada Hepatit C hastalarında evli olma yüksek yaşam kalitesi için prediktif faktör olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda ekonomik durumu kötü hastaların, hem ekonomik durumu orta-kötü hem de iyi olan hastalardan istatistiki olarak daha düşük KKHA-HCV toplam skor ortalamalarına sahip olduğu bulundu. Çalışmamızdaki sonuçla benzer şekilde Helbling ve ark.<sup>218</sup> tarafından Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda düşük gelir daha kötü SİYK ile ilişkili bulunmuştur. Chong ve ark.<sup>219</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise yüksek gelir daha iyi SİYK ile ilişkili bulunmuştur.

Hastanın yaşadığı yere göre KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları karşılaştırıldığında ilçede yaşayanların hem köyde yaşayanlara hem de ilde yaşayanlara göre istatistiki olarak kötü SİYK skorları olduğu saptandı. Bu durum ilçede yaşayan hastaların, hem ilde yaşayan hastaların sahip olduğu sosyoekonomik imkanlara sahip olmamasına hem de köyde yaşayan hastaların

sahip olduğu doğa ile iç içe olmanın yaşam kalitesi üzerine olan olumlu etkisine sahip olmamasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda kompanse sirozu olan hastaların KKHA-HCV Toplam skor ortalamalarının, sirozu olmayan hastalara göre istatistiki olarak daha yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç, çalışmamızda dekompanse siroz hastası bulunmamasına ve kompanse sirozu olan hastaların tanılarının farkında olmamasına veya siroz olmayan hastalarla klinik açıdan çok farkları bulunmamasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda komorbid hastalığı olan hastaların KKHA-HCV'nin Aktivite/Enerji ve Sistemik skorları ile SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon (FF), Ağrı (A) ve Genel Sağlık Algısı (GSA) skorlarının komorbid hastalığı olmayan hastalara göre istatistiki olarak düşük olduğu bulundu. Hsu ve ark.<sup>217</sup> tarafından ve Hussain ve ark.<sup>212</sup> tarafından yapılan iki ayrı çalışmada çalışmamızla uyumlu bir şekilde komorbiditenin SİYK'nin kötüleşmesiyle güçlü ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın en önemli bulgularından biri olarak, düzenli bir işi veya geliri olmayan hastaların SF-36'nın ve KKHA-HCV'nin tüm alt ölçeklerinde istatistiki olarak anlamlı düşük skorları olduğu saptandı.

Çalışmamızda genotip, İshak skorlama sistemine göre Stage (Evre), toplam tedavi sayısı ve eğitim durumunun alt gruplarına göre SİYK skorları arasında anlamlı farklılıklar saptanmadı. Hsu ve ark.<sup>217</sup> tarafından yapılan bir çalışmada çalışmamızla benzer şekilde Hepatit C hastalarında eğitim durumu ile yaşam kalitesi arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hastalığın evresi veya siroz durumu ile SİYK skorları arasındaki farklılığının değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar raporlanmıştır. Çalışmamızla benzer bir şekilde Coughlan ve ark.<sup>220</sup> tarafından Hepatit C hastalarında SİYK'deki düşüklüğün karaciğer hasarının derecesi ile ilişkili olmadığı raporlanmıştır. Çalışmamızla benzer bir şekilde Sherman ve ark.<sup>221</sup> tarafından hastalık evresinin SİYK ile çok ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada<sup>210</sup> Hepatit C enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında yaşam kalitesininin çalışmamızdaki sonuçlarla benzer bir şekilde karaciğer hastalığının derecesi, ve biyopsi bulguları ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bonkovsky ve ark.<sup>206</sup> tarafından yapılan bir çalışmada ise sirozu olan Hepatit C hastalarının SİYK skorlarının köprüleşen fibrozu olan hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hsu ve ark.<sup>217</sup> ise

hastalık evresinin yaşam kalitesi üzerine hafif düzeyde etkisi olduğunu göstermişlerdir.

Komorbid hastalığı olan hastalar ile olmayan hastalar arasında, sigara içen hastalarla içmeyen hastalar arasında ve alkol kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında KKHA-HCV Toplam skoru ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamasına rağmen SF-36 ve KKHA-HCV'nin diğer alt ölçekleri arasında anlamlı farklılıklar saptandı. Bu nedenle KKHA-HCV Toplam skorunun tek başına kullanılması tarafımızca uygun görülmemektedir.

Çalışma tasarımımızın uygun olmaması nedeni ile KVY ile SİYK arasındaki ilişki çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Literatürde tedavi ile KVY gözlenen Hepatit C hastaların tedavi yanıtı, relaps olan ve tedavi naif hastalara göre SİYK skorlarının istatistiki olarak yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır<sup>222</sup>. Yeni tedaviler ile KVY oranları yüzde yüzlere yaklaştığı için Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların SİYK düzeylerinde belirgin artışlar gözleneceğini tahmin etmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tarafımızca CLDQ-HCV'nin Türkçe versiyonu olarak sunulan ve geçerli ve güvenilir olduğu gösterilen Hepatit C enfeksiyonuna spesifik olan KKHA-HCV, Türkiye'de yapılacak olan çalışmalarda Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların SİYK düzeylerinin belirlenmesinde diğer ölçeklerle birlikte kullanılabilir.

Çalışmamızda Hepatit C enfeksiyonunun sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürdüğü gösterildi. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesindeki düşüşün kadın cinsiyet, düzenli bir iş veya gelirin olmaması, kötü ekonomik durum, ilçede yaşama, komorbid hastalık, damar içi uyuşturucu kullanımı, sigara, HCV-RNA pozitif olup tedavi naif olma ile ilişkili olduğu bulundu. Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda SİYK'nin tüm boyutlarında anlamlı düşüklük yapan faktör düzenli bir iş veya gelirin olmamasıdır.

Yaşlılar ( $\geq 65$  yaş) Hepatit C enfeksiyonundan daha çok fiziksel olarak etkilenirken gençler (18-44 yaş) daha çok duygusal olarak etkilenmektedir ve gençler hastalıkları konusunda daha endişelidir. Hepatit C hastalarında evli olmak, daha yüksek SİYK düzeyi ile ilişkilidir.

Hepatit C hastalarında genotip, hastalığın evresi, toplam tedavi sayısı ve eğitim durumunun SİYK üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Hepatit C enfeksiyonu sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini düşürmektedir. Fakat yeni ve etkili antiviral tedavilerle Hepatit C hastalarında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin artacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Akhan S. Hepatit C Virusu. İçerisinde, Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi, 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 1911-29.
2. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol* 2016; S2–21. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.035.
3. The Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 20–9.
4. Merle P, Trepo C. Treatment of extrahepatic diseases caused by hepatitis B and hepatitis C viruses. Tomas CH, Lemon S, Zuckerman AJ (edit) In viral hepatitis. Blacwell Publishing, Third edition, UK 2005: 780-793.
5. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease--aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul 15;20(2):129-41.
6. Cacoub P., Gragnani L., Comarmond C., Zignego A.L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis.* 2014;46(S5):S165.
7. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S45–57.
8. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57(4):1333–42.
9. Mıstık R. Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi. Editörler: Fehmi Tabak, Selma Tosun. *Viral Hepatit 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını.* İstanbul Tıp Kitabevi 2013, İstanbul, 2013; 83-112.
10. Razavi, H., Waked, I., Sarrazin, C., Myers, R.P., Idilman, R., Calinas, F. et al, The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21:34–59.
11. World Health Organization. Measuring quality of life: the development of the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL). Geneva: WHO, 1993.

12. Fitzpatrick R, Davey C, Buxton MJ, Jones DR. Evaluating patient-based outcome measures for use in clinical trials. *Health Technol Assess* 1998; 2(14): 1-74.
13. GR, Goldin RD, Thomas HC: Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998, 27:209-212.
14. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F: Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005, 41:790-800.
15. Bonkovsky HL, Woolley JM: Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999, 29:264-270.
16. Ware JE Jr, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL: Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. In *Hepatology*. Volume 30. The Interventional Therapy Group; 1999:550-555.
17. McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS, Pianko S, Albrecht JK, Cort S, Yang I, Neary MP, Hepatitis Interventional Therapy Group: The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001, 34:140-147.
18. Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY, Pastore G, trejo-Estrada R, Horta E, Vale A, Wintfield N, green J: The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on healthrelated quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004, 40:675-681.
19. Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, Hansen BE, Lurie Y, Esteban JI, Lagging M, et al. Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. *BMC Gastroenterol*. 12:11.
20. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L. Performance and Validation of Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version (CLDQ-HCV) in clinical trials of patients with chronic hepatitis C. *Value Health*. 2016;19(5):544–51.

21. Choo Q.L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 ;244(4902):359-62
22. Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2006;3(2):47-52.
23. Moradpour D, Brass V, Gosert R, Wolk B, Blum HE. Hepatitis C: molecular virology and antiviral targets. *Trends Mol Med*. 2002;8(10):476–482.
24. Romero-Brey I., Bartenschlager R. Membranous replication factories induced by plus-strand RNA viruses. *Viruses*. 2014;6:2826–2857.
25. Penin, F., Dubuisson, J., Rey, F. A., Moradpour, D. and Pawlotsky, J.-M. (2004), Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*, 39: 5–19. doi:10.1002/hep.20032.
26. Catanese MT, Uryu K, Kopp M, Edwards TJ, Andrus L, Rice WJ, et al. Ultrastructural analysis of hepatitis C virus particles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:9505–9510.
27. Vieyres G, Dubuisson J, Pietschmann T. Incorporation of hepatitis C virus e1 and e2 glycoproteins: the keystones on a peculiar virion. *Viruses* 2014;6:1149–1187.
28. Moradpour D., Penin, F., Rice, C. M. (2007). Replication of hepatitis C virus. *Nat. Rev. Microbiol.*, 5: 453 – 463.
29. Fénéant L, Levy S, Cocquerel L. CD81 and Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Viruses*. 2014;6(2):535-572. doi:10.3390/v6020535.
30. André, P., Perlemuter, G., Budkowska, A., Bréchet, C., Lotteau, V. (2005) Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism. *Semin. Liver Dis.* 25, 93–104
31. Ortega-Prieto, A. M. and Dorner, M. (2016), The expanding toolbox for hepatitis C virus research. *J Viral Hepat*, 23: 320–329. doi:10.1111/jvh.12500
32. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(11):4942-4946.
33. Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL, editor. *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology*. Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006. Chapter 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1630>.

34. Friebe P, Lohmann V, Krieger N, Bartenschlager R. Sequences in the 5' nontranslated region of hepatitis C virus required for RNA replication. *J Virol* 2001;75:12047–12057.
35. Lukavsky, P. J. (2009). Structure and function of HCV IRES domains. *Virus Research*, 139(2-2), 166–171. <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2008.06.004>
36. Honda, M., Brown, E. A., & Lemon, S. M. (1996). Stability of a stem-loop involving the initiator AUG controls the efficiency of internal initiation of translation on hepatitis C virus RNA. *RNA*, 2(10), 955–968.
37. Jopling CL. Regulation of hepatitis C virus by microRNA-122. *Biochemical Society Transactions*. 2008 Dec;36(Pt 6):1220-3.
38. Oehler, V., Filipe, A., Montserret, R., da Costa, D., Brown, G., Penin, F., & McLauchlan, J. (2012). Structural Analysis of Hepatitis C Virus Core-E1 Signal Peptide and Requirements for Cleavage of the Genotype 3a Signal Sequence by Signal Peptide Peptidase. *Journal of Virology*, 86(15), 7818–7828. <http://doi.org/10.1128/JVI.00457-12>.
39. McLauchlan J, Lemberg MK, Hope G, et al. Intramembrane proteolysis promotes trafficking of hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *EMBO J* 2002, 21:3980-3988.
40. Yasui K, Wakita T, Tsukiyama-Kohara K, Funahashi SI, Ichikawa M, et al. (1998) The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. *J Virol* 72: 6048-6055.
41. Boulant, S., Montserret, R., Hope, R.G., Ratinier, M., Targett-Adams, P., Lavergne, J.P., Penin, F., McLauchlan, J. (2006). Structural determinants that target the hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *J. Biol. Chem.*, 281: 22236 – 22247.
42. Asselah, T., Rubbia-Brandt, L., Marcellin, P., Negro, F. (2006). Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter?. *Gut*, 55: 123 – 130.
43. Chou AH, Tsai HF, Wu YY, Hu CY, Hwang LH, et al. (2005) Hepatitis C virus core protein modulates TRAIL-mediated apoptosis by enhancing Bid cleavage and activation of mitochondria apoptosis signaling pathway. *J Immunol* 174: 2160-2166.
44. Kim, G.-W., Lee, S.-H., Cho, H., Kim, M., Shin, E.-C., & Oh, J.-W. (2016). Hepatitis C Virus Core Protein Promotes miR-122 Destabilization by



Inhibiting GLD-2. *PLoS Pathogens*, 12(7), e1005714.  
<http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005714>.

45. T. Suzuki, R. Suzuki, Maturation and assembly of hepatitis C virus core protein, in: M. Kalitzky, P. Borowski (Eds.), *Molecular Biology of the Flavivirus*, Horizon Bioscience, Norfolk, U.K., 2006, pp. 295–311.
46. Op De Beeck A., Cocquerel L., Dubuisson J. Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *J. Gen. Virol.* 82 (Pt 11) (2001) 2589–2595.
47. Cocquerel L, Meunier JC, Pillez A, Wychowski C, Dubuisson J. A retention signal necessary and sufficient for endoplasmic reticulum localization maps to the transmembrane domain of hepatitis C virus glycoprotein E2. *J Virol* 1998;72:2183–2191.
48. Cocquerel L, Wychowski C, Minner F, Penin F, Dubuisson J. Charged residues in the transmembrane domains of hepatitis C virus glycoproteins play a major role in the processing, subcellular localization, and assembly of these envelope proteins. *J Virol* 2000;74:3623–3633.
49. R. Roccasecca, H. Ansuini, A. Vitelli, A. Meola *et al.* Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain-specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *J. Virol* 2003; 77: 1856–1867, 2003.
50. L. Frasca, P. Del Porto, L. Tuosto, B. Marinari, C. Scotta, M. Carbonari, A. Nicosia, and E. Piccolella, Hypervariable region 1 variants act as TCR antagonists for hepatitis C virus-specific CD4+ T cells. *J. Immunol* 1999; 163: 650–658.
51. Zibert A, Kraas W, Meisel H, Jung G, Roggendorf M. Epitope mapping of antibodies directed against hypervariable region 1 in acute self-limiting and chronic infections due to hepatitis C virus. *J Virol* 1997;71:4123–4127.
52. Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, et al. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J. Virol.* 1993 Jul; 67(7): 3923–30.
53. Vassilaki N, Mavromara P. The HCV ARFP/F/core+1 protein: production and functional analysis of an unconventional viral product. *IUBMB Life* 2009; 61: 739–752.
54. Branch AD, Stumpp DD, Gutierrez JA et al. The hepatitis virus alternate reading frame (ARF) and its family of novel products: the alternate reading

frame protein/F-protein, the double-frameshift protein, and others. *Semin Liv Dis* 2005, 25-105-117

55. Park, S. B., Seronello, S., Mayer, W., & Ojcius, D. M. (2016). Hepatitis C Virus Frameshift/Alternate Reading Frame Protein Suppresses Interferon Responses Mediated by Pattern Recognition Receptor Retinoic-Acid-Inducible Gene-I. *PLoS ONE*, 11(7), e0158419.
56. Dalagiorgou G., Vassilaki N., Foka P., Boumlic a., Kakkanas a., Kochlios E., Khalili S., Aslanoglou E., Veletza S., Orfanoudakis G., Vassilopoulos D., Hadziyannis S. J., Koskinas J., and Mavromara P., "High levels of HCV core+1 antibodies in HCV patients with hepatocellular carcinoma," *J. Gen. Virol* 2011; vol. 92, no. 6, pp. 1343–1351.
57. Pavlovic D, Neville DC, Argaud O, et al. The hepatitis C virus p7 protein forms an ion channel that is inhibited by long-alkyl-chain iminosugar derivatives. *Proc Nat. Acad Sci USA* 2003, 100:6104-6108.
58. Meredith LW, Zitzmann N, McKeating JA (2013) Differential effect of p7 inhibitors on hepatitis C virus cell-to-cell transmission. *Antiviral Res* 100: 636-639.
59. Welbourn S, Pause A. The hepatitis C virus NS2/3 protease. *Curr Issues Mol Biol.* 2007 Jan;9(1):63-9.
60. Boson B, Granio O, Bartenschlager R, Cosset FL. A concerted action of hepatitis C virus p7 and nonstructural protein 2 regulates core localization at the endoplasmic reticulum and virus assembly. *PLoS Pathog* 2011;7:e1002144.
61. Jirasko V, Montserret R, Lee JY, Gouttenoire J, Moradpour D, Penin F, et al. Structural and functional studies of nonstructural protein 2 of the hepatitis C virus reveal its key role as organizer of virion assembly. *PLoS Pathog* 2010;6:e1001233.
62. Ma Y, Anantpadma M, Timpe JM, Shanmugam S, Singh SM, Lemon SM, et al. Hepatitis C virus NS2 protein serves as a scaffold for virus assembly by interacting with both structural and nonstructural proteins. *J Virol* 2011;85:86–97.
63. Popescu CI, Callens N, Trinel D, Roingard P, Moradpour D, Descamps V, et al. NS2 protein of hepatitis C virus interacts with structural and

- nonstructural proteins towards virus assembly. *PLoS Pathog* 2011; 7:e1001278.
64. Stapleford KA, Lindenbach BD. Hepatitis C virus NS2 coordinates virus particle assembly through physical interactions with the E1–E2 glycoprotein and NS3-NS4A enzyme complexes. *J Virol* 2011;85:1706–1717.
  65. Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, et al. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003589.
  66. Love RA, Parge HE, Wickersham JA, Hostomsky Z, Habuka N, Moomaw EW, Adachi T, Hostomska Z. The crystal structure of hepatitis C virus NS3 proteinase reveals a trypsin-like fold and a structural zinc binding site. *Cell* 1996; 87: 331-342.
  67. Li, K., Foy, E., Ferreon, J. C., Nakamura, M., Ferreon, A. C., Ikeda, M., Ray, S. C., Gale, M. Jr., Lemon, S. M. (2005). Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 102: 2992 – 2997.
  68. Meylan, E., Curran, J., Hofmann, K., Moradpour, D., Binder, M., Bartenschlager, R., Tschopp, J. (2005). Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature*, 437: 1167 – 1172.
  69. Johnson, C. L., Gale, M., Jr. (2006). CARD games between virus and host get a new player. *Trends Immunol.*, 27: 1 – 4.
  70. Wölk, B., Sansonno, D., Krausslich, H. G., Dammocco, F., Rice, C. M., Blum, H. E., Moradpour, D. (2000). Subcellular localization, stability and *trans*-cleavage competence of the hepatitis C virus NS3–NS4A complex expressed in tetracyclineregulated cell lines. *J. Virol.*, 74: 2293 – 2304.
  71. Schaller T, Penin F, Bartenschlager R. From structure to function: new insights into hepatitis C virus RNA replication. Appel N, *J Biol Chem*. 2006 Apr 14;281(15):9833-6.
  72. Yu, G. Y., Lee, K. J., Gao, L. & Lai, M. M. Palmitoylation and polymerization of hepatitis C virus NS4B protein. *J. Virol.* 80, 6013–6023 (2006).

73. M. Lundin, M. Monne, A. Widell, G. Von Heijne, M.A. Persson, Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B, *J. Virol.* 77 (9) (2003) 5428–5438.
74. T.L. Tellinghuisen, J. Marcotrigiano, A.E. Gorbalenya, C.M. Rice, The NS5A protein of hepatitis C virus is a zinc metalloprotein, *J. Biol. Chem.* 279 (47) (2004) 48576–48587.
75. Ahmed A., Felmler D. Mechanisms of hepatitis C viral resistance to direct acting antivirals *Viruses*, 2015; 7 (12).
76. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferonsensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Investig* 1995, 96:224-230.
77. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996, 334:77-81.
78. Gale MJ Jr, Korth MJ, Tang NM *et al.* Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology* 1997; 230: 217–27.
79. Karamichali E, Foka P, Tsitoura E, Kalliampakou K, Kazazi D, Karayiannis P *et al.* HCV NS5A co-operates with PKR in modulating HCV IRES-dependent translation. *Infect Genet Evol* 2014; 26C: 113–122.
80. Huang L, Hwang J, Sharma SD, Hargittai MR, Chen Y, Arnold JJ, Raney KD, Cameron CE. 2005. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A (NS5A) is an RNA-binding protein. *J Biol Chem* 280:36417–36428. doi:10.1074/jbc.M508175200.
81. Kaul, A., Stauffer, S., Berger, C., Pertel, T., Schmitt, J., Kallis, S., Zayas, M., Lohmann, V., Luban, J., and Bartenschlager, R. (2009). Essential role of cyclophilin A for hepatitis C virus replication and virus production and possible link to polyprotein cleavage kinetics. *PLoS Pathog.* 5, e1000546.
82. Liu, Z., Yang, F., Robotham, J.M., and Tang, H. (2009). Critical role of cyclophilin A and its prolyl-peptidyl isomerase activity in the structure and function of the hepatitis C virus replication complex. *J. Virol.* 83, 6554–6565.

83. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *Hepatology*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S3-S13. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.031
84. Krekulová L, Reháček V, Riley LW. Structure and functions of hepatitis C virus proteins: 15 years after. *Folia Microbiol (Praha)* 2006;51:665-80.
85. Ago, H. *et al.* Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Struct. Fold. Des* 1999; 7, 1417–1426.
86. Bressanelli, S., Tomei, L., Rey, F. A. & De Francesco, R. Structural analysis of the hepatitis C virus RNA polymerase in complex with ribonucleotides. *J. Virol* 2002; 76, 3482–3492.
87. Eltahla, A. A., Luciani, F., White, P. A., Lloyd, A. R., & Bull, R. A. (2015). Inhibitors of the Hepatitis C Virus Polymerase; Mode of Action and Resistance. *Viruses*, 7(10), 5206–5224.
88. Lesburg, C. A. *et al.* Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from hepatitis C virus reveals a fully encircled active site. *Nature Struct. Biol.* 6, 937–943 (1999).
89. Stambouli O. (Ed.) (2014). *Hepatitis C virus: molecular pathways and treatments*. OMICS Group eBooks. erişim <http://www.esciencecentral.org/ebooks/hepatitis/pdf/hepatitis-c-virus-molecular-pathways-and-treatments.pdf>.
90. André P, Komurian-Pradel F, Deforges S, Perret M, Berland JL, *et al.* (2002) Characterization of low- and very-low-density Hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol* 76: 6919-6928.
91. Piver E, Boyer A, Gaillard J, *et al* Ultrastructural organisation of HCV from the bloodstream of infected patients revealed by electron microscopy after specific immunocapture *Gut* Published Online First: 11 October 2016. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311726.
92. Lindenbach BD, Evans MJ, Syder AJ, Wölk B, Tellinghuisen TL, *et al.* (2005) Complete replication of Hepatitis C virus in cell culture. *Science* 309: 623-626.
93. Bradley D, McCaustland K, Krawczynski K, Spelbring J, Humphrey C, *et al.* (1991) Hepatitis C virus: buoyant density of the factor VIII-derived isolate in sucrose. *J Med Virol* 34: 206-208.

94. Barth, H.; Schafer, C.; Adah, M.I.; Zhang, F.; Linhardt, R.J.; Toyoda, H.; Kinoshita-Toyoda, A.; Toida, T.; Van Kuppevelt, T.H.; Depla, E.; *et al.* Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 41003–41012.
95. Agnello, V.; Abel, G.; Elfahal, M.; Knight, G.B.; Zhang, Q.-X. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 12766–12771.
96. Owen DM, Huang H, Ye J, Gale M Jr (2009) Apolipoprotein E on Hepatitis C virion facilitates infection through interaction with low-density lipoprotein receptor. *Virology* 394: 99-108.
97. Germi R, Crance JM, Garin D, Guimet J, Lortat-Jacob H, *et al.* (2002) Cellular glycosaminoglycans and low density lipoprotein receptor are involved in Hepatitis C virus adsorption. *J Med Virol* 68: 206-215.
98. Molina, S.; Castet, V.; Pichard-Garcia, L.; Wychowski, C.; Meurs, E.; Pascussi, J.-M.; Sureau, C.; Fabre, J.-M.; Sacunha, A.; Larrey, D.; *et al.* Serum-derived hepatitis C virus infection of primary human hepatocytes is tetraspanin CD81 dependent. *J. Virol.* 2008, 82, 569–574.
99. Pileri, P.; Uematsu, Y.; Campagnoli, S.; Galli, G.; Falugi, F.; Petracca, R.; Weiner, A.J.; Houghton, M.; Rosa, D.; Grandi, G.; *et al.* Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998, 282, 938–941.
100. Scarselli, E.; Ansuini, H.; Cerino, R.; Roccasecca, R.M.; Acali, S.; Filocamo, G.; Traboni, C.; Nicosia, A.; Cortese, R.; Vitelli, A. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J.* 2002, 21, 5017–5025.
101. Krieger, M. (2001). Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influences diverse physiologic systems. *J Clin Invest* 108(6), 793–797.
102. 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* 2007, 446, 801–805.
103. Liu, S.; Yang, W.; Shen, L.; Turner, J.R.; Coyne, C.B.; Wang, T. Tight junction proteins claudin-1 and occludin control hepatitis C virus entry and

- are downregulated during infection to prevent superinfection. *J. Virol.* 2009, 83, 2011–2014.
104. Ploss, A.; Evans, M.J.; Gaysinskaya, V.A.; Panis, M.; You, H.; De Jong, Y.P.; Rice, C.M. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature* 2009, 457, 882–886.
105. Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, et al. (2006) Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol* 80: 6964-6972.
106. Lupberger, J.; Zeisel, M.-B.; Xiao, F.; Thumann, C.; Fofana, I.; Zona, L.; Davis, C.; Mee, C.J.; Turek, M.; Gorke, S.; *et al.* EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nat. Med.* 2011, 17, 589–595.
107. Sainz, B.; Barretto, N.; Martin, D.N.; Hiraga, N.; Imamura, M.; Hussain, S.; Marsh, K.A.; Yu, X.; Chayama, K.; Alrefai, W.A.; Uprichard, S.L. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat. Med.* 2012, 18, 281–285.
108. Park, J.H.; Park, S.; Yang, J.-S.; Kwon, O.S.; Kim, S.; Jang, S.K. Discovery of cellular proteins required for the early steps of HCV infection using integrative genomics. *PLoS One* 2013, 8, e60333.
109. Martin, D.N.; Uprichard, S.L. Identification of transferrin receptor 1 as a hepatitis C virus entry factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 10777–10782.
110. Otto GA, Lukavsky PJ, Lancaster AM, et al. Ribosomal proteins mediate the hepatitis C virus IRES-HeLa 40S interaction. *RNA* 2002, 8:913–923.
111. Spahn CM, Kieft JS, Grassucci RA, et al. Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40s ribosomal subunit. *Science* 2001, 291:1959–1962.
112. Otto GA, Puglisi JD (2004) The pathway of HCV IRES-mediated translation initiation. *Cell* 119: 369-380.
113. Popescu C-I, Riva L, Vlaicu O, Farhat R, Rouillé Y, Dubuisson J. Hepatitis C Virus Life Cycle and Lipid Metabolism. Graham A, ed. *Biology*. 2014;3(4):892-921. doi:10.3390/biology3040892.

114. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, et al. (2007) The lipid droplet is an important organelle for Hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol* 9: 1089-1097.
115. Joyce MA, Tyrrell DL (2010) The cell biology of Hepatitis C virus. *Microbes Infect* 12: 263-271.
116. Yao H, Ye J (2008) Long chain acyl-CoA synthetase 3-mediated phosphatidylcholine synthesis is required for assembly of very low density lipoproteins in human hepatoma Huh7 cells. *J Biol Chem* 283: 849-854.
117. Forn X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends in Microbiology* 1999; 7: 402-410.
118. Doming E. Biological significance of viral quasispecies. *Viral Hepatitis Rev.* 1996; 2: 247-261.
119. Aydemir S. Antiviral Direnç. Kandemir Ö., Danalıoğlu A. (Editörler). *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı* içerisinde. İstanbul: Content Ed Net Türkiye.2015, 214-26.
120. Zein, Nizar N. "Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes." *Clinical Microbiology Reviews* 13.2 (2000): 223–235.
121. Smith, D. B., Bukh, J., Kuiken, C., Muerhoff, A. S., Rice, C. M., Stapleton, J. T., & Simmonds, P. (2014). Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 59(1), 318–327. <http://doi.org/10.1002/hep.26744>.
122. [http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines2016/en/Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection](http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines2016/en/Guidelines%20for%20the%20screening%20care%20and%20treatment%20of%20persons%20with%20chronic%20hepatitis%20C%20infection). World Health Organization. Updated version, April 2016.
123. [http://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map\\_3-05.pdf](http://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map_3-05.pdf)
124. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):77-87.
125. Cuypers L, Ceccherini Silberstein F, Van Laethem K, et al. Impact of HCV genotype on treatment regimens and drug resistance: a snapshot in time. *Rev Med Virol*. 2016. doi:10.1002/rmv.1895.



126. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J Clin Microbiol.* 2015;53(3):967–972.
127. Pybus OG, Cochrane A, Holmes EC, Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect Genet Evol* 2005;5: 131-139.
128. Roman F, Hawotte K, Struck D, Ternes AM, Servais JY, Arendt V, et al. Hepatitis C virus genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006. *World J Gastroenterol* 2008;14:1237-1243.
129. Morice Y, Cantaloube JF, Beaucourt S, Barbotte L, De Gendt S, Goncales FL, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus subtype 3a in injecting drug users. *J Med Virol* 2006;78:1296-1303.
130. Uddin G, Shoeb D, Solaiman S, Marley R, Gore C, Ramsay M, et al. Prevalence of chronic viral hepatitis in people of south Asian ethnicity living in England: the prevalence cannot necessarily be predicted from the prevalence in the country of origin. *J Viral Hepat* 2010;17:327-335.
131. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000;355:887-891.
132. Çekin Y., Gür N., Çekin A.H., Altuğlu İ., Yazan Sertöz R. Investigation of hepatitis C virus genotype distribution in patients with chronic hepatitis C infections in Antalya Training and Research Hospital, Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2014 Jul;48(3):484-90.
133. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds.) *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 1950-80.
134. Kanto T, Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity *Internal Med* 2006; 183-91.
135. Demir M. HCV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler. Kandemir Ö., Danalıoğlu A. (Editörler). *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı* içerisinde. İstanbul: Content Ed Net Türkiye.2015, 143-50

136. Sharma, S.A. & Feld, J.J. Acute Hepatitis C: Management in the Rapidly Evolving World of HCV. *Curr Gastroenterol Rep* (2014) 16: 371. doi:10.1007/s11894-014-0371-7
137. Thimme R, et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*, 2001. 194(10): 1395-406.
138. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. İçerisinde, Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi*, 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 1148-89.
139. Mohamed AA, Elsaid OM, Amer EA, et al. Clinical significance of SNP (rs2596542) in histocompatibility complex class I-related gene A promoter region among hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma cases. *Journal of Advanced Research*. 2017;8(4):343-349. doi:10.1016/j.jare.2017.03.004.
140. Demir M. HCV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler. Kandemir Ö., Danaloğlu A. (Editörler). *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı* içerisinde. İstanbul: Content Ed Net Türkiye.2015, 151-55
141. Carreño V, Bartolomé J, Castillo I, Quiroga JA. New perspectives in occult hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(23):2887-2894. doi:10.3748/wjg.v18.i23.2887.
142. Altındış M, Yoldaş O. Viral hepatitlerin tanısında serolojik ve molekuler testler. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral Hepatit 2013*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2013:161-80.
143. Siagris D, Christofidou M, Tsamandas A, Lekkou A, Thomopoulos K, Labropoulou-Karatza C. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? *J Infect*. 2004;49:236-41.
144. Dammacco F, Gatti P, Sansonno D. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and non-Hodgkin's lymphoma:an emerging picture. *Leuk Lymphoma*. 1998;31:463-76.
145. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1993; 18;328:465-70.
146. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet*. 2001;358:38-9.

147. Heckmann JG, Kayser C, Heuss D, Manger B, Blum HE, Neundorfer B. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. *J Neurol*. 1999;246:486-91
148. Chevaliez S, Pawlotsky JM. How to use virological tools for optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29 Suppl 1: 9-14
149. Sagnelli E, Coppola N, Marrocco C, Coviello G, Rossi G, Battaglia M, Sagnelli C, Messina V, Tonziello A, Scolastico C, Filippini P. Diagnosis of HCV related acute hepatitis by serial determination of IgM to HCV: a preliminary observation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2003; 17: 207-210.
150. Li, H.-C., & Lo, S.-Y. (2015). Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. *World Journal of Hepatology*, 7(10), 1377–1389. <http://doi.org/10.4254/wjh.v7.i10.1377>.
151. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001; 8: 87-95.
152. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, Darner J, Lee SR. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995; 68: 15-18.
153. Lee SR, Kardos KW, Schiff E, Berne CA, Mounzer K, Banks AT, Tatum HA, Friel TJ, Demicco MP, Lee WM, Eder SE, Monto A, Yearwood GD, Guillon GB, Kurtz LA, Fischl M, Unangst JL, Kriebel L, Feiss G, Roehler M. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods* 2011; 172: 27-31.
154. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2461-2466.
155. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian Journal of Transfusion Science*. 2014;8(1):19-25. doi:10.4103/0973-6247.126683.
156. Pawlotsky JM. More sensitive hepatitis C virus RNA detection: what for? *J Hepatol* 2010; 52: 783-785.

157. Yılmaz G. Kronik hepatitlerde invaziv ve invaziv olmayan testlerin karşılaştırılması. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral Hepatit 2013*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2013: 199-214.
158. Prodromos H, Swan NT, Michael AG. Histological classification and quantitation of the severity of chronic hepatitis: Seminars in liver disease 1995;15:414-421.
159. Cooksley WGE, Brodbear RA, Robinson W, Harrison M, Holliday JW, Powel LW et al. The prognosis of chronic active hepatitis without cirrhosis in relation to bridging necrosis. *Hepatology* 1986;6:345-348.
160. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(32):11033-11053. doi:10.3748/wjg.v20.i32.11033.
161. Demir M. HCV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler. Kandemir Ö., Danalıoğlu A. (Editörler). *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı* içerisinde. İstanbul: Content Ed Net Türkiye. 2015, 214-26.
162. Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. [http://vhsd.org/files/file/TURKIYE\\_VIRAL\\_HEPATIT\\_TANI\\_VE\\_TEDAVI\\_REHBERI.pdf](http://vhsd.org/files/file/TURKIYE_VIRAL_HEPATIT_TANI_VE_TEDAVI_REHBERI.pdf)
163. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):2S–10S.
164. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):83S–88S.
165. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485–1492.
166. Pawlotsky JM, Chevaliez S, Mchutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007; 132:1979-1998.
167. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S121–S127.

168. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55(2):245–264.
169. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63(1):199–236.
170. Antaki N, Craxi A, Kamal S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int.* 2010; 30(3):342–355.
171. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(13):975–982.
172. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology.* 2007;46(3):631–639.
173. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1270–1278.
174. Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *International Journal of General Medicine.* 2017;10:39-52. doi:10.2147/IJGM.S127689.
175. Güner R. Kronik HCV Enfeksiyonunda Yeni İlaçlar. Demir M. HCV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler. Kandemir Ö., Danalıoğlu A. (Editörler). *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı* içerisinde. İstanbul: Content Ed Net Türkiye.2015, 185-213.
176. Chui CKS, Dong WWY, Joy JB, et al. Development and Validation of Two Screening Assays for the Hepatitis C Virus NS3 Q80K Polymorphism Associated with Reduced Response to Combination Treatment Regimens Containing Simeprevir. Tang Y-W, ed. *Journal of Clinical Microbiology.* 2015;53(9):2942-2950. doi:10.1128/JCM.00650-15.
177. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology.* 2016; 151(1): 70-86.
178. Zeisel MB, Crouch E, Baumert TF, Schuster C. Host-Targeting Agents to Prevent and Cure Hepatitis C Virus Infection. Freed EO, ed. *Viruses.* 2015;7(11):5659-5685. doi:10.3390/v7112898.

179. Aygen B, Keten D, Akalın H, et al. Kronik hepatit C virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klimik Derg.* 2014; 27(Suppl. 1): 19-39
180. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
181. American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [İnternet]. Alexandria and Arlington, VA: AASLD and IDSA [erişim 01 Mayıs 2017]. <http://www.hcvguidelines.org>.
182. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001; 50 (RR11): 1-42.
183. Information for Healthcare Personnel Potentially Exposed to Hepatitis C Virus (HCV) February 2017 [İnternet]. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention [erişim 9 Mayıs 2017]. <https://www.cdc.gov/hepatitis/pdfs/testing-followup-exposed-hc-personnel.pdf>.
184. Müezzinoğlu T. Yaşam kalitesi: Üroonkoloji derneği 2004 güz dönemi konuşması. *Üroonkoloji Bülteni* 2005;1:25-9.
185. World Health Organization Basic documents. 47th ed. <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/EN/basic-documents-47-en.pdf>.
186. Öksüz E & Malhan S. Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesi Kalitemetri Ankara: Başkent Üniversitesi 2005:1-33.
187. Khanna D., Tsevat J. Health-related quality of life--an introduction. *Am J Manag Care.* 2007 Dec;13 Suppl 9:S218-23.
188. Sajid MS, Tonsi Ü & Baig MK. Health-Related Quality of Life Measurement. *International Journal of Health Care Quality Assurance* 2008;21(4):365-73
189. O'Boyle C. Quality of life assessment: an important indicator of health gain. In: Leahy A, Wiley M (eds). *The Irish health system in the 21st century*. Dublin, Oak Tree, 1998; 133-155

190. Çaylan R. Kronik Hepatitler ve Yaşam Kalitesi. Tabak F, Tekeli E, Balık İ (Editörler). Viral Hepatit 2007. 1.Baskı, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007; 376-382
191. Fitzpatrick R, Fletcher A, Gore S, Jones D, Spiegelhalter D, Cox D. Quality of life measures in health care. I: Applications and issues in assessment. *BMJ* 1992; 305: 1074-7.
192. Patrick DL and Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989; 27: 217-32
193. Younossi Z M, Guyatt G, Kiwi M. Development of a disease specific questionnaire to measure health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999; 45: 295–300.
194. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. Development and evaluation of the liver disease quality of life instrument in persons with advanced, chronic liver disease--the LDQOL 1.0. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(12): 3552–65.
195. Bayliss MS, Gandek B, Bungay KM, Sugano D, Hsu M A Ware J E, Jr. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 1998; 7(1): 39–55.
196. Strauss E, Teixeira MCD. Quality of life in hepatitis C. *Liver International* 2006; 26: 755–765.
197. Strauss E, Porto-Ferreira FA, de Almeida-Neto C, Teixeira MCD. Altered quality of life in the early stages of chronic hepatitis C is due to the virus itself. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014 Feb;38(1):40-5.
198. Niederau C, Bemba G, Kautz A. Socioeconomic characteristics, quality of life, and state of knowledge of patients with hepatitis C viral infection in Germany--socioeconomic aspects in hepatitis C. *Z Gastroenterol*. 2006;44:305–317. doi: 10.1055/s-2006-926510
199. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46–56. doi: 10.1038/nrn2297.
200. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schuler A, Ennen JC, Ahl B, Manns MP, Boker KW. Hepatitis C virus infection affects the

- brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol.* 2004;41:845–851. doi: 10.1016/j.jhep.2004.07.022.
201. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
202. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa form 36 (KF 36)'nin Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1995;12:102-6.
203. Demiral Y, Ergör G, Ünal B, Semin S, Akvardar Y, Kivırcık B, Alptekin K. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006; 6:247.
204. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC: Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27(1):209-212.
205. Teixeira, M., Ribeiro Mde, F., Gayotto, L., ChamoneDde, A., & Strauss, E. (2006). Worse quality of life in volunteer blood donors with hepatitis C. *Transfusion*, 46(2), 278– 283.
206. Bonkovsky, H., Snow, K., Malet, P., Back-Madruga, C., Fontana, R., Sterling, R., et al. the Halt-C Trial Group. (2007). Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*, 46(3), 420–431.
207. Schwarzinger M, Dewedar S, Rekacewicz C, et al. Chronic hepatitis C virus infection: does it really impact health-related quality of life? A study in rural Egypt. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004;40(6):1434-1441. doi:10.1002/hep.20468.
208. Whiteley D, Elliott L, Cunningham-Burley S, Whittaker A. Health-Related Quality of Life for individuals with hepatitis C: A narrative review. *Int J Drug Policy* 2015 Oct;26(10):936-49.
209. Can G, Can H, Yılmaz B, et al. Assessment of Health Related Quality of Life in Different Stages of Liver Disease in Patients with Chronic Hepatitis B and C *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg* 2016; 7(25): 28-40.



210. Afsar B, Elsurer R, Sezer S. et al. Quality of life in hemodialysis patients: hepatitis C virus infection makes sense. *Int Urol Nephrol* (2009) 41:1011–1019 doi:10.1007/s11255-009-9576-3.
211. Karacaer Z, Cakir B, Erdem H, et al. Quality of life and related factors among chronic hepatitis B-infected patients: a multi-center study, Turkey. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2016;14:153. doi:10.1186/s12955-016-0557-9.
212. Hussain KB, Fontana R J, Moyer CA, Su GL, Sneed-Pee N, Lok A S. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9): 2737–44.
213. Fontana R J, Moyer C A, Sonnad S, et al. Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(1):170–8.
214. Younossi Z M, Boparai N, Price L L, Kiwi M L, McCormick M, Guyatt G. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(7): 2199–205.
215. Costenbader EC, Zule WA, Coomes CM. THE IMPACT OF ILLICIT DRUG USE AND HARMFUL DRINKING ON QUALITY OF LIFE AMONG INJECTION DRUG USERS AT HIGH RISK FOR HEPATITIS C INFECTION. *Drug and alcohol dependence*. 2007;89(2-3):251-258. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.01.006.
216. Gjeruldsen S, Loge JH, Myrvang B *et al*. Drug addiction in hepatitis C patients leads to a lower quality of life. *Nord. J. Psychiatry* 2006; 60:157–61.
217. Hsu, P. C., Federico, C. A., Kraiden, M., Yoshida, E. M., Bremner, K. E., Anderson, F. H., Weiss, A. A. and Krahn, M. D. (2012), Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27: 149–157.
218. Helbling B, Overbeck K, Gonvers JJ *et al*. Host- rather than virus-related factors reduce health-related quality of life in hepatitis C virus infection. *Gut* 2008; 57:1597–603.

219. Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ et al. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98:630–8.
220. Coughlan B, Sheehan J, Hickey A, Crowe J. Psychological well-being and quality of life in women with an iatrogenic hepatitis C virus infection. *Br J Health Psychol.* 2002; 7:105–116.
221. Sherman KE, Sherman SN, Chenier T *et al.* Health values of patients with chronic hepatitis C infection. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2377–82.
222. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infectious Diseases.* 2015;15:19. doi:10.1186/s12879-015-0748-8.

## 8. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A: SF-36'nın Ağrı Alt Ölçeği

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

ADF: Anlaşılabilirlik değerlendirme formu

AFP: Alfa fetoprotein

AHC: Akut Hepatit C

ALT: Alanin aminotransferaz

ASN: Asunaprevir

BOC: Boseprevir

CA: SF-36'nın Canlılık Alt Ölçeği  
CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Version  
DAA: Direct Acting Antiviral  
DCV: Daklatasvir  
DEA: Direkt Etkili Antiviral  
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü  
DSV: Dasabuvir  
EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği  
EBR: Elbasvir  
eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı  
ERG: SF-36'nın Emosyonel Rol Güçlüğü Alt Ölçeği  
EIA: Enzyme Immunoassay  
ELISA: Enzyme-Linked Immunoassay  
FF: SF-36'nın Fiziksel Fonksiyon Alt Ölçeği  
FRG: SF-36'nın Fiziksel Rol Güçlüğü Alt Ölçeği  
GLC: Glecaprevir  
GSA: SF-36'nın Genel Sağlık Algısı Alt Ölçeği  
GT: Genotip  
GZR: Grazoprevir  
HCC: Hepatoselüler karsinom  
HCV: Hepatit C Virüsü  
HRQoL: Health Related Quality of Life  
IDSA: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği  
IFN: İnterferon  
Ig M: İmmünglobulin M  
IRES: Internal Ribosomal Entry Site  
kDa: Kilodalton

KHC: Kronik Hepatit C  
KVY: Kalıcı Virolojik Yanıt  
LDV: Ledipasvir  
LVP: Lipoviral Parçacıklar  
NAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi  
NNPİ: Non-nükleot(s)id Polimeraz İnhibitörü  
NPİ: Nükleotid Polimeraz İnhibitörü  
NS: Nonstructural  
OBV: Ombitasvir  
ORF: Açık Okuma Çerçevesi  
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu  
Pİ: Proteaz inhibitörleri  
PEG IFN: Pegile interferon  
P-P: Porto-Portal  
P-S: Porto-Santral  
PTV: Paritaprevir  
RBV: Ribavirin  
RdRp: RNA bağımlı RNA polimeraz  
RIBA: Recombinant Immunoblot Assay  
RNA: Ribonükleik Asit  
RS: SF-36'nın Ruhsal Sağlık Alt Ölçeği  
RT-PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu  
RTV: Ritonavir  
SF: SF-36'nın Sosyal Fonksiyon Alt Ölçeği  
SF-36: Kısa form 36  
SİYK: Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi  
SMV: Simeprevir

SOF: Sofosbuvir

SPP: Sinyal peptid peptidaz

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

TMA: Transkripsiyon Aracılı Amplifikasyon

TVR: Telaprevir

UTR: Untranslated Region

VEL: Velpatasvir

VOX: Voksileprevir

YK: Yaşam Kalitesi



## 9. ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1. FLAVİVİRİDAE AİLESİ FİLOGENETİK AĞACI <sup>24</sup> .....	11
ŞEKİL 2. HCV'NİN ŞEMATİK YAPISI <sup>29</sup> .....	12
ŞEKİL 3: HCV GENOM ORGANİZASYONU VE MEMBRAN TOPOLOJİSİ <sup>31</sup> .....	13
ŞEKİL 4: HCV LİPOVİRAL PARTİKÜLÜNÜN GÖRÜNTÜSÜ <sup>91</sup> .....	21
ŞEKİL 5. HCV'NİN YAŞAM DÖNGÜSÜ <sup>31</sup> .....	22
ŞEKİL 6. DÜNYADA HCV PREVALANSI <sup>123</sup> .....	26
ŞEKİL 7. ÜLKELERDEKİ BASKIN HCV GENOTİPİNİ GÖSTEREN DÜNYA HARİTASI <sup>125</sup> .....	27
ŞEKİL 8. HEPATİT C ENFEKSİYONUN DOĞAL SEYRİ <sup>135</sup> .....	30

## 10. TABLOLAR DİZİNİ

<b>TABLO 1.</b> ANTİ-HCV TESTİ YAPILMASI GEREKEN HASTA GRUPLARI <sup>140</sup> .....	37
<b>TABLO 2.</b> VİRAL HEPATİTLERİN HİSTOLOJİK SKORLAMA SİSTEMİ <sup>1</sup> .....	42
<b>TABLO 3.</b> ÇALIŞMANIN HASTA GRUPLARI.....	62
<b>TABLO 4.</b> YAŞ GRUPLARINA GÖRE HASTALARIN DAĞILIMI .....	62
<b>TABLO 5.</b> SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERE GÖRE HASTALARIN DAĞILIMI .....	63
<b>TABLO 6.</b> SİGARA, ALKOL VE UYUŞTURUCU MADDE KULLANIMI ORANLARI. ....	63
<b>TABLO 7.</b> AİLEDE HEPATİT C OLAN KİŞİLERİN YAKINLIĞI. ....	64
<b>TABLO 8.</b> ÇALIŞMA HASTALARINDA KRONİK HASTALIKLARIN YÜZDELERİ.....	64
<b>TABLO 9.</b> EN SON ALINMIŞ OLAN TEDAVİ YÜZDELERİ .....	65
<b>TABLO 10.</b> ALINMAKTA OLAN TEDAVİ YÜZDELERİ.....	65
<b>TABLO 11.</b> TOPLAM TEDAVİ SAYISI.....	66
<b>TABLO 12.</b> ALT VE HCV-RNA DÜZEYLERİ .....	66
<b>TABLO 13.</b> GENOTİP DAĞILIMI .....	67
<b>TABLO 14.</b> İŞHAK SKORUNA GÖRE GRADE VE STAGE DAĞILIMI.....	67
<b>TABLO 15.</b> STAGE GRUPLARI .....	67
<b>TABLO 16.</b> DEA TEDAVİLERİN ORANI .....	68
<b>TABLO 17.</b> HASTALARIN SF-36 SKORLARI .....	69
<b>TABLO 18.</b> HASTALARIN SF-36 SKOR ORTALAMALARININ TÜRK TOPLUMU STANDARTLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI .....	70
<b>TABLO 19.</b> SF-36'NİN ALT ÖLÇEK SKORLARI İLE KKHA-HCV'NİN ALT ÖLÇEK SKORLARI VE TOPLAM SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ. ....	71
<b>TABLO 20.</b> KKHA-HCV TOPLAM SKORU İLE SF-36 ALT ÖLÇEKLERİ Z SKORLARI BAĞIMLI GRUPLAR WILCOXON RANK TEST P DEĞERLERİ .....	72
<b>TABLO 21.</b> HASTALARIN KKHA-HCV SKORLARI .....	72
<b>TABLO 22.</b> CİNSİYETLER ARASINDA SİYK SKOR ORTALAMALARININ FARKI .....	72
<b>TABLO 23.</b> HASTA GRUPLARINA GÖRE SF-36 ALT ÖLÇEK SKOR ORTALAMALARI. ....	73
<b>TABLO 24.</b> HASTA GRUPLARININ SF-36'NİN FF ALT ÖLÇEĞİ SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI. .....	75
<b>TABLO 25.</b> HASTA GRUPLARININ SF-36'NİN FRG ALT ÖLÇEĞİ SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	76
<b>TABLO 26.</b> HASTA GRUPLARININ SF-36'NİN ERG ALT ÖLÇEĞİ SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI. ....	76
<b>TABLO 27.</b> HASTA GRUPLARININ SF-36'NİN CA ALT ÖLÇEĞİ SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI. ....	77
<b>TABLO 28.</b> HASTA GRUPLARININ SF-36'NİN RS ALT ÖLÇEĞİ SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	77
<b>TABLO 29.</b> HASTA GRUPLARININ SF-36'NİN SF ALT ÖLÇEĞİ SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	78
<b>TABLO 30.</b> HASTA GRUPLARININ SF-36'NİN A ALT ÖLÇEĞİ SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	78
<b>TABLO 31.</b> HASTA GRUPLARININ SF-36'NİN GSA ALT ÖLÇEĞİ SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI. ....	79
<b>TABLO 32.</b> HASTA GRUPLARINA GÖRE KKHA-HCV ALT ÖLÇEK SKOR ORTALAMALARI. ....	79
<b>TABLO 33.</b> HASTA GRUPLARI ARASINDA KKHA-HCV ALT ÖLÇEK VE TOPLAM SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	81

<b>TABLO 34.</b> YAŞ GRUPLARINA GÖRE İSTATİSTİKİ OLARAK ANLAMLI YÜKSEK SİYK SKORLARI* .....	84
<b>TABLO 35.</b> ÇEŞİTLİ FAKTÖRLERE GÖRE KKHA-HCV TOPLAM SKOR ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	85
<b>TABLO 36.</b> MEDENİ DURUM, YAŞANILAN YER VE EKONOMİK DURUMA GÖRE İSTATİSTİKİ OLARAK ANLAMLI YÜKSEK KKHA-HCV TOPLAM SKORLARI .....	86
<b>TABLO 37.</b> ÇEŞİTLİ FAKTÖRLERE GÖRE ANLAMLI DÜŞÜK SİYK SKORLARINDAKİ P DEĞERİ* .....	87





## 11. EKLER

### EK-1

Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından 1 Mayıs 2013 tarihinde yürürlüğe giren Sağlık Uygulama Tebliğinde 25 Mart 2017 Tebliği ile yapılan değişikliğin işlendiği güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ta Hepatit C tedavisi:

#### **Akut Hepatit C tedavisi**

(1) Akut hepatit C tedavisinde kullanılan ilaçlar gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen ilaç kullanım raporuna dayanılarak bu uzman hekimler ile çocuk sağlığı ve hastalıkları veya iç hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilir.

(2) Akut hepatit C hastalarında (HCV RNA pozitif sonuç raporda belirtilir) 24 hafta süreyle, onaylanmış Kısa Ürün Bilgisinde Kronik C hepatitinde tanımlanan dozlarda interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi uygulanır. Bu hastalarda tedaviye ribavirin eklenemez. Akut hepatit C tedavisi için karaciğer biyopsisi ve 12 nci haftada HCV RNA seviyesinde 2 log azalma koşulu aranmaz.

#### **Kronik Hepatit C tedavisinde genel hükümler**

(1) HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini yapılır. Genotip ve subtipi (Laboratuar tetkikinde genotip 1 subtipi belirlenemediği olgular genotip 1a olarak kabul edilir) raporda belirtilir.

(2) Karaciğer biyopsisi ile ilgili kurallar ISHAK skorlamasına göre (pediatrik hastalarda Knodell skorlamasına göre) belirlenmiştir.

(3) Kronik hepatit C tedavisi; ISHAK skoruna göre fibrozis 1 ve üzeri hastalarda tedaviye başlanır.

(4) Kronik hepatit C'ye bağlı karaciğer kompanse sirozu (Child A) olan hastalarda; karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye veya daha yüksek olması koşulu aranır.

(5) Dekompense sirotik (Child B ve C) hastalarda; asit sıvısının varlığı veya hepatik ensefalopati veya özofagus varis kanaması olması koşulları aranır.

(6) Kronik hepatit C tedavisinde aşağıda belirtilen tedavi şemaları kullanılır. Ancak hastaların diğer hastalıkları nedeniyle kullandıkları ilaçlarla ilaç etkileşiminin belirlenmesi halinde, belirtilen tedavi şemaları dışında kullanım Sağlık Bakanlığında reçete bazında alınacak endikasyon dışı onay ile mümkün olabilecektir. Bu şekilde kullanımın gerekçesi hasta adına düzenlenecek sağlık raporunda belirtilecektir.

(7) Tedavide kullanılan ilaçlar, 3. basamak sağlık kurumlarında gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen ve tedavi şemasının belirtildiği uzman hekim raporuna dayanılarak bu uzman hekimler ile çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından reçete edilir. Bu tedaviler, bir defaya mahsus kullanılabilir.

(8) Biyopsi için kontrendikasyon bulunan hastalarda [PT de 3 sn den fazla uzama veya trombosit sayısı  $<80.000 /\text{mm}^3$  veya kanama eğilimini artıran hastalıklar veya kronik böbrek yetmezliği/böbrek nakli veya biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı veya karaciğer sirozu veya karaciğer nakli veya gebeler veya biyopsiye engel teşkil edecek şekilde ciddi yeti yitimine neden olan psikotik bozukluğu ve zeka geriliği olan hastalarda (biyopsi uyumunun olmadığına psikiyatri uzman hekimlerince düzenlenecek sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşuluyla)] ve HCV RNA'sı pozitif tedavi deneyimli hastalarda; karaciğer biyopsisi koşulu aranmaz. Biyopsi koşulu aranmayan durumlar sağlık raporunda açık olarak belirtilir.

## **Erişkin hastalarda Kronik Hepatit C tedavisi**

### **Daha önce Kronik Hepatit C tedavisi almamış hastalarda tedavi**

(1) Genotip 1 hastalarda tedavi;

a) Nonsirotik hastalarda tedavi;

1- Genotip 1b: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

2- Genotip 1a : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

b) Sirotik hastalarda tedavi;

1- Genotip 1a ve Genotip 1b (Child A, B veya C) :  
(Sofosbuvir+Ledipasvir) + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

2- Genotip 1a ve Genotip 1b (Child A, B veya C) :  
Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

3- Genotip 1b (Child A) :  
(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

4- Genotip 1a (Child A) :  
(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + (Ribavirin) ile toplam tedavi süresi 24 haftadır.

(2) Genotip 2 hastalarda tedavi;

a) Nonsirotik ve Sirotik (Child A) hastalarda: Sofosbuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

(3) Genotip 3 hastalarda tedavi:

a) Nonsirotik ve Sirotik (Child A) hastalarda: Sofosbuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

b) Sirotik (Child A) hastalarda: Sofosbuvir +Ledipasvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

(4) Genotip 4 hastalarda tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır.

b) Sirotik (Child A) hastalarda:

1-(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır.

c) Sirotik (Child B ve C) hastalarda:

1- Sofosbuvir +Ledipasvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

2- Sofosbuvir + Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

### **Tedavi deneyimli Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi**

(1) Daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin tedavisi alan ve komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları, tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedavi edilebilirler.

(2) Yeniden tedavi, daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin veya peginterferon + ribavirin + bocepravir/telaprevir (üçlü tedavi) tedavi deneyimli HCV RNA'sı pozitif hastalarda bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki şekilde yapılır, hastanın daha önce aldığı tedavi sağlık raporunda belirtilir.

(3) Genotip 1 hastalarda yeniden tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda:

1- Genotip 1a veya b: Sofosbuvir+Ledipasvir + Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır.

2- Genotip 1a veya b: Sofosbuvir+Ledipasvir ile toplam tedavi süresi 24 haftadır.

3-Genotip 1b: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

4- Genotip 1a : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir +Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

b) Sirotik hastalarda:

1- Genotip 1a veya b (Child A, B ve C) : Sofosbuvir+Ledipasvir + Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır.

2- Genotip 1a veya b (Child A, B ve C) : Sofosbuvir+Ledipasvir ile toplam tedavi süresi 24 haftadır.

3- Genotip 1b (Child A) : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

4- Genotip 1a (Child A) : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

(4) Genotip 2 hastalarda yeniden tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda: Sofosbuvir+ Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

b) Sirotik hastalarda (Child A) : Sofosbuvir+ Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

(5) Genotip 3 hastalarda yeniden tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda: Sofosbuvir+ Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

b) Sirotik hastalarda (Child A) :

1- Sofosbuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

2- Sofosbuvir + Ledipasvir ile tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 24 haftadır.

(6) Genotip 4 hastalarda yeniden tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda:

1-(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

2- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

3- Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

b) Sirotik hastalarda (Child A) :

1-(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir) + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.(yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

2- (Sofosbuvir+Ledipasvir) +Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta

3- Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 hafta

c) Sirotik hastalarda tedavi (Child B veya Child C):

1- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta

2- Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 hafta

### **Çocuk hastalarda Kronik Hepatit C tedavisi**

(1) HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini ile tedaviye başlanabilir.

(2) Kronik hepatit C tedavisinde interferon + ribavirin veya pegile interferon + ribavirin kombinasyonu kullanılır. Ribavirin kullanımı için kontrendikasyon bulunanlarda tek başına interferon veya pegile interferon kullanılabilir. Tek başına ribavirin kullanım endikasyonu yoktur.

(3) Tedavi süresi, genotip 1 ve 4 için toplam 48 haftadır. Tedavi başlandıktan sonra 12 nci hafta sonunda HCV RNA düzeylerin 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir. 16 ncı haftada 2 log (100 kat) azalan hastalarda ve 28 inci haftada HCV RNA (-) olan hastalarda HCV RNA analiz sonucu reçete veya raporda belirtilir. Bu süreler içinde komplikasyonlar nedeniyle tedaviye ara vermek zorunda kalınan hastalarda belirtilen haftalar içinde süreye tekabül eden dozda ilaç alınamamışsa ara verilme nedenleri gerekçeleri ile yeni raporda belirtilmek kaydıyla ilaç bu fıkrada belirtilen haftalık dozlara tamamlanır. Tedaviye devam kriterleri yeni rapora göre değerlendirilir.

(4) 3-18 yaş çocuklarda; ribavirin dozu 15 mg/kg/gün, maksimum 1200 mg/gün dür. Pegile interferon daha önce interferon tedavisi almamış hastalarda uygulanabilir.

### **3 ila 18 yaş çocuk Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi**

(1) Komplikasyonlar nedeniyle tedaviye 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları, tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler. İlk 12 hafta içinde komplikasyonlar nedeniyle tedavisine ara vermek zorunda kalınan hastalar 12 hafta içinde 12 doz ilacı alamamışsa ara verilme nedenleri gerekçeleriyle yeni raporda belirtilmek kaydıyla ilaç 12 haftalık doza tamamlanır.

### **Karaciğer nakli olan hastalarda tedavi**

(1) Karaciğer nakli olan HCV RNA pozitif olan hastalarda;

a) Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi; genotip 1 ve 4 non-sirotik hastalar için tedavi süresi ribavirin ile birlikte veya ribavirinsiz toplam 12 haftadır. Kompanse sirotik ve dekompanse sirotik hastalarda tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 12 hafta veya ribavirinsiz toplam 24 haftadır.

b)(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir +Ribavirin ile tedavi; genotip 1 hastalarda tedavi süresi toplam 24 haftadır.

c) (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Ribavirin ile tedavi; genotip 4 hastalarda tedavi süresi toplam 24 haftadır.

## EK-2

### Kronik Karaciğer Hastalığı Anketi-HCV (KKHA-HCV) Anlaşılabilirlik Değerlendirme Formu (ADF)

**1. Son 2 hafta içerisinde kendinizi ne sıklıkla yorgun veya bitkin hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**2. Son 2 hafta içerisinde ne kadar fiziksel ağrı/acı hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**3. Son 2 hafta içerisinde Hepatit C hastalığınız evde veya işyerinde günlük işlerinizi yapmanızı ne sıklıkla kısıtladı?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**4. Son 2 hafta içerisinde eğilme, kaldırma veya çömelmede ne kadar zorluk yaşadınız?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**5. Son 2 hafta içerisinde Hepatit C hastalığınız yürüme, merdiven çıkma, alışveriş poşeti taşıma veya spor yapma gibi günlük aktivitelerinizi ne sıklıkla kısıtladı?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**6. Son 2 haftada kendinizi ne sıklıkla endişeli hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım

4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**7. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla enerjinizin düştüğünü hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**8. Son 2 hafta içerisinde kendinizi ne sıklıkla neşeli veya mutlu hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**9. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla huzursuz/asabi idiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**10. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla rahat bir uyku çekemediniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**11. Son 2 hafta içerisinde ruh halinizde ne sıklıkla ani değişimler yaşadınız?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**12. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla geceleri uyumakta zorlandınız?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**13. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla kas krampı/tutulması yaşadınız?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım



3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**14. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla belirtilerinizin büyük sorunlara dönüşeceğinden endişe ettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**15. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla Hepatit C hastalığınız yüzünden beklenenden önce öleceğinizi hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**16. Son 2 hafta içerisinde kendinizi ne sıklıkla bunalımda hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**17. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla durumunuzun giderek kötüleşmesinden endişe ettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**18. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla konsantrasyon sorunu yaşadınız?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**19. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla Hepatit C hastalığınızın aileniz üzerindeki etkisinden endişe ettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım

5. Soruyu hiç anlamadım

**20. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla, karaciğer nakli ihtiyacınız ortaya çıkarsa size uygun karaciğerin bulunup bulunamayacağı konusunda kaygı duydunuz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**21. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla ailenize, arkadaşlarınıza veya iş arkadaşlarınıza Hepatit C bulaştırabileceğinizden endişe ettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**22. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla Hepatit C olmanın işteki etkinliğinizi düşüreceğinden endişe ettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**23. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla kendinizi sosyal ortamlarda rahatsız hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**24. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla ilişkilerinizde Hepatit C hastalığınızın sonucu olarak duygusal gerginlik veya stres hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**25. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla cinsel isteksizlik yaşadınız?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**26. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla eklem ağrısı çektiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**27. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla hepatit C hastalığınız nedeniyle cesaretiniz kırıldı?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**28. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla Hepatit C hastalığınız nedeniyle engellenmiş hissettiniz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

**29. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla ilaçlarınızın maliyeti konusunda endişe duydunuz?**

1. Soruyu açıkça anladım
2. Soruyu güçlükle anladım
3. Sorunun bir kısmını anladım
4. Soruyu hemen hemen hiç anlamadım
5. Soruyu hiç anlamadım

## EK-3

# HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİNE İLİŞKİN ANKET FORMU

Sayın katılımcı,

Bu anket formu Hepatit C Enfeksiyonunun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin Belirlenmesi adlı araştırma kapsamında bilgi toplamayı amaçlamaktadır. Sonuçlar Hepatit C enfeksiyonunun hastaların sosyal, ruhsal ve fiziksel aktivitelerini nasıl etkilediğini belirlemeye yardımcı olacaktır.

3 anket formunda toplamda 89 adet soru yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz 30 dakikadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, işbirliğiniz için teşekkür ederiz.

Sorumlu Araştırmacı

Dr. Onur Gültekin

Hasta Adı/ Soyadı/ İmza:

Dosya no:

Tarih:

## Anket 1

- 1. Cinsiyetiniz:** a. Erkek b. Bayan
- 2. Yaşınız:** (.....)
- 3. Medeni durumunuz:** a. Evli b. Bekar c. Dul
- 4. Eğitim durumunuz:** a. Okur-yazar değil b. İlkokul c. Ortaokul d. Lise e. Üniversite
- 5. Nerede yaşıyorsunuz?** a. İl b. İlçe c. Köy
- 6. Düzenli bir işiniz ya da geliriniz var mı?** a. Evet b. Hayır
- 7. Ekonomik durumunuzu nasıl tanımlarsınız?**  
a. Kötü-yetersiz b. Orta-kısmen yetiyor c. İyi-yeterli
- 8. Sigara içiyor musunuz?** a. Evet b. Hayır
- 9. Alkol kullanıyor musunuz?** a. Evet b. Hayır
- 10. Uyuşturucu madde kullanıyor musunuz?** a. Evet b. Hayır

**11. Ailenizde Hepatit C hastası var mıdır?** a. Evet b. Hayır

**12. Varsa ailenizdeki Hepatit C hastasının yakınlık derecesi nedir?**

a.Çocuk b. Anne-baba c. Kardeş d. Eş e. Diğer f. Anne-baba-kardeş

**13. Ailenizde siroz hastalığı olan var mı?** a. Evet b. Hayır

**14. Geçmişte Hepatit C tedavisi aldınız mı?** a. Evet b. Hayır

**15. Geçmişte tedavi aldıysanız toplam kaç kez tedavi aldınız?** a. 1 b.2 c.3 d.4

**16. Geçmişte tedavi aldıysanız en son hangi tedaviyi aldınız?**

- a. Sofosbuvir
- b. Sofosbuvir + Ribavirin
- c. Sofosbuvir/Ledipasvir
- d. Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin
- e. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir
- f. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin
- g. Pegile İnterferon + Ribavirin
- h. Pegile İnterferon + Ribavirin + Boceprevir
- i. Pegile İnterferon + Ribavirin + Telaprevir

**17. Şu anda tedavi görüyor musunuz?** a. Evet b. Hayır

**18. Şu anda tedavi alıyorsanız hangi tedavileri kullanıyorsunuz?**

- a. Sofosbuvir
- b. Sofosbuvir + Ribavirin
- c. Sofosbuvir/Ledipasvir
- d. Sofosbuvir/Ledipasvir + Ribavirin
- e. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir
- f. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin

**19. Tedavi görüyorsanız ne kadar süredir devam ediyor? Lütfen ay olarak belirtiniz. (.....)**

**20. Aileniz (anne-baba-kardeş, eş, çocuk) dışındaki kişiler sizin Hepatit C hastası olduğunuzu biliyor mu?**

a. Evet b. Hayır

**21. Hastalığınızı ne zamandan beri biliyorsunuz? Lütfen ay ya da yıl olarak belirtiniz. (.....)**

**22. Bilinen başka bir kronik hastalığınız var mı?** a.Evet b.Hayır

**23. Varsa kronik hastalığınız nedir?**

- a. Yüksek tansiyon
- b. Şeker hastalığı
- c. Kalp yetmezliği
- d. Kronik böbrek yetmezliği
- e. Kanser
- f. Beyin damar hastalığı
- g. Kronik psikiyatrik hastalık
- h. Diğer

**24. Laboratuvar bulguları:**

HCV RNA:

Genotip:

ALT:

## ANKET 2

### SF-36 FORMU

**1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz? (bir cevap seçiniz)**

- Mükemmel (1)  
Çok iyi (2)  
İyi (3)  
Orta (4)  
Kötü (5)

**2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında sağlığını şu an nasıl değerlendirirsiniz? (bir cevap seçiniz)**

- Geçen seneden çok daha iyi (1)  
Geçen seneden biraz daha iyi (2)  
Geçen sene ile aynı (3)  
Geçen seneden biraz daha kötü (4)  
Geçen seneden çok daha kötü (5)

**3. Aşağıda tipik bir gününüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi kısıtlar mı? Ne kadar kısıtlar? Lütfen size uygun bir yanıtı işaretleyiniz (her şık için bir yanıt seçiniz)**

AKTİVİTELER	EVET, ÇOK KISITLIYOR	EVET, ÇOK AZ KISITLIYOR	HAYIR, HiÇ KISITLAMİYOR
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlar yapma	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling oynamak, golf oynamak	1	2	3
c. Sebze-meyve kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok kat merdiven çıkmak	1	2	3
e. Tek kat merdiven çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. Bir kilometreden fazla yol yürümek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürümek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokaktan) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

**4. Son 4 hafta içerisinde fiziksel sağlığınız yzünden gnlk iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı? (her şık için bir yanıt seçiniz)**

	EVET	HAYIR
a. İş ya da diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti (içe ara verme)	1	2
b. İstediğinizden daha az miktarda işi tamamlama	1	2
c. İçin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İşi veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

**5. Son 4 hafta içerisinde duygusal problemler (zntztlz, sinirli olmak gibi) yznden gnlk iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı? (her şık için bir yanıt seçiniz)**

	EVET	HAYIR
a. İş ya da diğer aktiviteler için ayırdığınız zamanda kesinti (içe ara verme)	1	2
b. İstediğinizden daha az miktarda işi tamamlama	1	2
c. İşi veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapamama	1	2

**6. Son 4 hafta içerisinde fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu? (bir cevap seçiniz)**

- Hiç (1)  
Çok az (2)  
Orta derecede (3)  
Biraz fazla (4)  
Oldukça fazla (5)

**7. Son 4 hafta içerisinde ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz? (bir cevap seçiniz)**

- Hiç (1)  
Çok az (2)  
Orta (3)  
Çok (4)  
İleri derecede (5)  
Çok şiddetli (6)

**8. Son 4 hafta içerisinde ağrı, normal işinize ne kadar engel oldu? (bir cevap seçiniz)**

- Hiç (1)  
Çok az (2)  
Orta (3)  
Çok (4)  
İleri derecede (5)

**9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen size uygun bir yanıt işaretleyiniz. (her şık için bir yanıt seçiniz)**

	Her zaman	Çoğu zaman	Bir kısım	Bazen	Çok nadir	Hiçbir zaman
a. Kendinizi çapcanlı	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz oldu mu?	1	2	3	4	5	6
f. Kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan oldunuz	1	2	3	4	5	6
i. Yörelmiş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

**10. Son 4 hafta içerisinde fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelere (arkadaş ziyareti gibi) ne kadar engel oldu? (bir cevap seçiniz)**

- Her zaman (1)
- Çoğu zaman (2)
- Bazı zamanlarda (3)
- Çok az zaman (4)
- Hiçbir zaman (5)

**11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru veya yanlış? (her şık için bir yanıt seçiniz)**

	Tamamen doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Tamamen yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5



**Anket 3**  
**Kronik Karaciğer Hastalığı Anketi-HCV**  
**(KKHA-HCV)**

Bu anket, son iki haftada kendinizi nasıl hissettiğinizi öğrenmek için hazırlanmıştır. Karaciğer hastalığınız ile ilgili belirtileriniz, aktiviteler sırasında nasıl etkilendiğiniz ve ruh halinizin nasıl olduğu hakkında sorular sorulacaktır. Lütfen tüm soruları yanıtlayın ve her soru için tek **bir** yanıt seçiniz.

**1. Son 2 hafta içerisinde kendinizi ne sıklıkla yorgun veya bitkin hissettiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiçbir zaman

**2. Son 2 hafta içerisinde ne kadar fiziksel ağrı/acı hissettiniz?**

- 1 Çok şiddetli
- 2 Şiddetli
- 3 Epey
- 4 Orta seviyede
- 5 Biraz
- 6 Çok az
- 7 Hiç

**3. Son 2 hafta içerisinde Hepatit C hastalığınız evde veya işyerinde günlük işlerinizi yapmanızı ne sıklıkla kısıtladı?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiçbir zaman

**4. Son 2 hafta içerisinde eğilme, kaldırma veya çömelmede ne kadar zorluk yaşadınız?**

- 1 Çok fazla
- 2 Fazla
- 3 Epey
- 4 Orta seviyede
- 5 Biraz
- 6 Çok az
- 7 Hiç

**5. Son 2 hafta içerisinde Hepatit C hastalığınız yürüme, merdiven çıkma, alışveriş poşeti taşıma veya spor yapma gibi günlük aktivitelerinizi ne sıklıkla kısıtladı?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**6. Son 2 haftada kendinizi ne sıklıkla endişeli hissettiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**7. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla enerjinizin düştüğünü hissettiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**8. Son 2 hafta içerisinde kendinizi ne sıklıkla neşeli veya mutlu hissettiniz?**

- 1 Hiç
- 2 Neredeyse hiç
- 3 Nadiren
- 4 Bazen
- 5 Genellikle
- 6 Çoğu zaman
- 7 Sürekli

**9. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla huzursuz/asabi idiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**10. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla rahat bir uyku çekemediniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**11. Son 2 hafta içerisinde ruh halinizde ne sıklıkla ani değişimler yaşadınız?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**12. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla geceleri uyumakta zorlandınız?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**13. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla kas krampı/tutulması yaşadınız?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**14. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla belirtilerinizin büyük sorunlara dönüşeceğinden endişe ettiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren

- 6 Neredeyse hiç  
7 Hiç

**15. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla Hepatit C hastalığınız yüzünden beklenenden önce öleceğinizi hissettiniz?**

- 1 Sürekli  
2 Çoğu zaman  
3 Genellikle  
4 Bazen  
5 Nadiren  
6 Neredeyse hiç  
7 Hiç

**16. Son 2 hafta içerisinde kendinizi ne sıklıkla bunalımda hissettiniz?**

- 1 Sürekli  
2 Çoğu zaman  
3 Genellikle  
4 Bazen  
5 Nadiren  
6 Neredeyse hiç  
7 Hiç

**17. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla durumunuzun giderek kötüleşmesinden endişe ettiniz?**

- 1 Sürekli  
2 Çoğu zaman  
3 Genellikle  
4 Bazen  
5 Nadiren  
6 Neredeyse hiç  
7 Hiç

**18. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla konsantrasyon sorunu yaşadınız?**

- 1 Sürekli  
2 Çoğu zaman  
3 Genellikle  
4 Bazen  
5 Nadiren  
6 Neredeyse hiç  
7 Hiç

**19. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla Hepatit C hastalığınızın aileniz üzerindeki etkisinden endişe ettiniz?**

- 1 Sürekli  
2 Çoğu zaman  
3 Genellikle  
4 Bazen  
5 Nadiren  
6 Neredeyse hiç  
7 Hiç

**20. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla, karaciğer nakli ihtiyacınız ortaya çıkarsa size uygun karaciğerin bulunup bulunamayacağı konusunda kaygı duydunuz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**21. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla ailenize, arkadaşlarınıza veya iş arkadaşlarınıza Hepatit C bulaştırabileceğinizden endişe ettiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**22. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla Hepatit C olmanın işteki etkinliğinizi düşüreceğinden endişe ettiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**23. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla kendinizi sosyal ortamlarda rahatsız hissettiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**24. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla ilişkilerinizde Hepatit C hastalığınızın sonucu olarak duygusal gerginlik veya stres hissettiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**25. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla cinsel isteksizlik yaşadınız?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**26. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla eklem ağrısı çektiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**27. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla hepatit C hastalığınız nedeniyle cesaretiniz kırıldı?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**28. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla Hepatit C hastalığınız nedeniyle engellenmiş hissettiniz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç

**29. Son 2 hafta içerisinde ne sıklıkla ilaçlarınızın maliyeti konusunda endişe duydunuz?**

- 1 Sürekli
- 2 Çoğu zaman
- 3 Genellikle
- 4 Bazen
- 5 Nadiren
- 6 Neredeyse hiç
- 7 Hiç