



**T.C.**  
**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA**  
**HASTANESİNE BAŞVURAN HEPATİT C HASTALARINDA**  
**GENOTİP DAĞILIMI**

**Aysun YILMAZ**

**DOKTORA TEZİ**

**ERZİNCAN**

**2020**

**T.C.  
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN MENGÜCEK GAZİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA  
HASTANESİNE BAŞVURAN HEPATİT C HASTALARINDA  
GENOTİP DAĞILIMI**


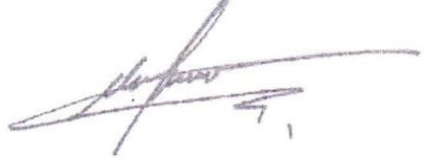



**Aysun YILMAZ  
DOKTORA TEZİ**

**Tez danışmanı  
Prof. Dr. Murat KARA**

**ERZİNCAN  
2020**

## TEZ KABUL SAYFASI

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doktora programında öğrenci Aysun YILMAZ tarafından Prof. Dr. Murat KARA danışmanlığında hazırlanan “Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hepatit C Hastalarında Genotip Dağılımı” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 13/08/2020 tarihinde yapılan tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvan Adı Soyadı	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ahmet ÜNVER	
Üye	Prof. Dr. Murat KARA	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Esra GÜLTEKİN	
Üye	Doç. Dr. Yücel DUMAN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Bülent DABANLIOĞLU	

## **TEZ BEYANI**

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uygunluğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

**Aysun YILMAZ**

## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Parazitoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Danışman Hocam, Sayın Prof. Dr. Murat KARA' ya,

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Sayın Doç. Dr. Faruk KARAKEÇİLİ' ye,

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bülent DABANLIOĞLU' na ve Biricik oğullarım Efe Kerem ve Ömer Alp' e ve sevgili eşime, anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

**Aysun YILMAZ**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>TEZ KABUL SAYFASI.....</b>	<b>i</b>
<b>TEZ BEYANI.....</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>iv</b>
<b>SİMGE ve KISALTMALAR.....</b>	<b>ix</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>Xiii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>Xiv</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>XV</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XVi</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Hepatit C virusun tarihçesi, genel özellikleri ve yapısı.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.1. 5'UTR bölgesi.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.2. 3'UTR bölgesi.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1.3. Kor proteini.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1.4. Zarf glikoproteinleri.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.5. p7.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.6. NS2.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.7. NS3 ve NS4A.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.8. NS4B.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.9. NS5A.....</b>	<b>11</b>

2.1.10. NS5B.....	12
2.2. Hepatit C virusun replikasyonu.....	14
2.3. Quasispecies (Türümsü).....	17
2.4. Hepatit C virus genotipleri.....	19
2.5. Hepatit C virus enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve prevalansı.....	21
2.6. Hepatit C virus enfeksiyonunun bulaşma yolları.....	26
2.6.1. Parenteral bulaşma.....	27
2.6.1.1. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşma.....	27
2.6.1.2. Hemodiyaliz ile bulaşma.....	27
2.6.1.3. Organ nakli ile bulaşma.....	28
2.6.1.4. Nozokomiyal bulaşma.....	28
2.6.1.5. İntravenöz madde kullanımı ile bulaşma.....	28
2.6.1.6. Riskli temas ile meydana gelen bulaşma.....	28
2.6.2. Non-parenteral bulaşma.....	29
2.6.2.1. Güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar.....	29
2.6.2.2. Perinatal bulaşma.....	29
2.6.2.3. Cinsel yolla meydana gelen bulaşma.....	30
2.6.2.4. Horizontal bulaşma.....	30
2.6.3. Diğer bulaşma yolları.....	30
2.7. Hepatit C virus enfeksiyonunun doğal seyri.....	31
2.7.1. Hepatit C virus enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyen faktörler.....	33
2.7.1.1. Konağa ait olan faktörler.....	33

2.7.1.2. Virusa ait olan faktörler.....	34
2.7.1.3. Çevresel faktörler.....	35
2.8. Hepatit C virus enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulguları.....	35
2.8.1. Akut Hepatit C virus enfeksiyonunun klinik bulguları.....	35
2.8.2. Akut Hepatit C hastalarının laboratuvar bulguları.....	36
2.8.3. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun klinik bulguları.....	37
2.8.4. Kronik Hepatit C hastalarının laboratuvar bulguları.....	38
2.8.5. Fulminant seyirli Hepatit C virus enfeksiyonu.....	38
2.8.6. Klinikte dikkat edilmesi gerekenler.....	38
2.9. Hepatit C virus enfeksiyonunun tanısı.....	39
2.9.1. Serolojik testler.....	39
2.9.2. Moleküler testler.....	42
2.9.3. Diğer testler.....	44
2.9.3.1. Biyokimyasal testler.....	44
2.9.3.2. Karaciğer biyopsisi.....	45
2.9.3.3. Non-invazif yöntemler.....	45
2.10. Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisi.....	47
2.10.1. Akut Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisi.....	47
2.10.2. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinin amaçları.....	48
2.10.3. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisine başlanmadan önce yapılması gerekenler.....	48
2.10.4. Karaciğer hastalığının şiddeti ve temel virolojik parametreler.....	50



2.10.5. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinin endikasyonları.....	51
2.10.6. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinin kontrendikasyonları.....	52
2.10.7. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinde, tedaviye yanıt çeşitleri.....	52
2.10.8. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar..	53
2.10.8.1. İndirekt etkili antiviral ilaçlar ve etki mekanizmaları.....	53
2.10.8.2. Direkt etkili antiviral ilaçlar ve etki mekanizmaları.....	54
2.10.9. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisi.....	56
2.10.9.1. HCV G1 ile enfekte hastalarda tedavi.....	56
2.10.9.2. HCV G1b ile enfekte hastalarda tedavi.....	57
2.10.9.3. HCV G1a ile enfekte hastalarda tedavi.....	58
2.10.9.4. HCV G2 ile enfekte hastalarda tedavi.....	59
2.10.9.5. HCV G3 ile enfekte hastalarda tedavi.....	60
2.10.9.6. HCV G4 ile enfekte hastalarda tedavi.....	60
2.10.9.7. HCV G5 ve HCV G6 ile enfekte hastalarda tedavi.....	61
2.10.9.8. Dekompanse sirotik hastalarda tedavi.....	62
2.10.9.9. Atipik olgularda tedavi.....	63
2.10.10. Kronik Hepatit C hastalarının tedavi takibi.....	64
2.11. Akut Hepatit C virus enfeksiyonu ile Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun ayrımı.....	65
2.12. Hepatit C virus enfeksiyonundan korunma.....	66
2.13. Hepatit C virus enfeksiyonu varlığı yönünden taranması önerilen kişiler.	68

2.14. Hepatit C hastalarının etkeni bulaştırmamak için yapması gerekenler.....	69
2.15. Hepatit C virus ile riskli temas sonrası yapılması gerekenler.....	70
3. MATERYAL ve METOD.....	71
3.1. Hastalar.....	75
3.2. İstatistiksel analiz.....	75
4. BULGULAR.....	76
5. TARTIŞMA.....	88
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	103
KAYNAKLAR.....	106
EKLER.....	157
EK 1. Etik kurul onay sayfası.....	157
ÖZGEÇMİŞ.....	158

## SİMGE ve KISALTMALAR

<b>AASLD</b>	: American Association for the Study of Liver Diseases (Amerikan karaciğer hastalıkları çalışma derneği)
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AHC</b>	: Akut Hepatit C virus enfeksiyonu
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>anti-HBc</b>	: Hepatit B virus çekirdek antikoru
<b>anti-HBs</b>	: Hepatit B virus yüzey antikoru
<b>anti-HCV</b>	: Hepatit C virusa karşı vücutta oluşan antikor
<b>APASL</b>	: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Asya pasifik karaciğer çalışma derneği)
<b>APRI</b>	: Aminotransferaz/trombosit oran indeks
<b>ARFP</b>	: Alternate Reading Frame Protein
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>bDNA</b>	: Watson-Crick modeli DNA
<b>BYÜ</b>	: Binali Yıldırım Üniversitesi
<b>CDC</b>	: Centers for Diseases Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)
<b>cDNA</b>	: Şablon olan m-RNA tarafından sentezlenen DNA parçası
<b>CD81</b>	: Cluster of differentiation 81
<b>DCV</b>	: Daclatasvir
<b>DEA</b>	: Direkt etkili antiviral ilaçlar

<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSV</b>	: Dasabuvir
<b>EASL</b>	: European Association for the study of the Liver (Avrupa karaciğer çalışmalarını birliği)
<b>EBV</b>	: Elbasvir
<b>EIA</b>	: Enzime Immunoassay
<b>ER</b>	: Endoplazmik retikulum
<b>G</b>	: Genotip
<b>GBD</b>	: Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors (Küresel Hastalık, Yaralanmalar ve Risk Faktörleri)
<b>GFR</b>	: Glomeruler filtrasyon hızı
<b>GLE</b>	: Glecaprevir
<b>GRZ</b>	: Grazoprevir
<b>HAV</b>	: Hepatit A virus
<b>HBV</b>	: Hepatit B virus
<b>HBsAg</b>	: Hepatit B virus yüzey antijeni
<b>HBV DNA</b>	: Hepatit B virusa ait DNA
<b>HCV</b>	: Hepatit C virus
<b>HCVcc</b>	: Hücre kültürü tarafında üretilen HCV
<b>HCV RNA</b>	: Hepatit C virusa ait RNA
<b>HCV<sub>TCP</sub></b>	: Trans tamamlanmış HCV
<b>HIV</b>	: Human immunodeficiency virus (İnsan bağışıklık yetmezliği virus)
<b>Huh-7</b>	: Hepatosit kökenli kanser hücre dizisi

<b>HSK</b>	: Hepatoselüler karsinom (Karaciğer kanseri)
<b>HVR</b>	: Hiper variable region (Çok değişken bölge)
<b>ICTV</b>	: International committee on taxonomy of viruses (Uluslararası virus taksonomi komitesi)
<b>IDSA</b>	: Infectious Diseases Society of America (Amerika enfeksiyon hastalıkları derneği)
<b>IL28B</b>	: Interleukin 28B sitokini
<b>INF</b>	: İnterferon
<b>INR</b>	: Protrombin zamanı
<b>IRES</b>	: Internal Ribosome Entry Site
<b>IU</b>	: İnternasyonal ünite
<b>İDEA</b>	: İndirekt etkili antiviral ilaçlar
<b>JFH1</b>	: Hepatitli bir hastadan izole edilmiş bir suş
<b>kDa</b>	: Kilodalton
<b>KHC</b>	: Kronik Hepatit C virus enfeksiyonu
<b>KVY</b>	: Kalıcı virolojik yanıt
<b>l</b>	: Litre
<b>LDL</b>	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LDV</b>	: Ledipasvir
<b>LİPA</b>	: HCV genotiplendirme yöntemi (Line probe assay)
<b>mg</b>	: miligram
<b>MGEAH</b>	: Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
<b>MHC class II</b>	: Major doku uygunluk kompleksi II

<b>m-RNA</b>	: Messenger (mesajcı) RNA
<b>Nanometre</b>	: nm
<b>NK</b>	: Natural killer (Doğal katil hücreler)
<b>OBV</b>	: Ombitasvir
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
<b>Peg INF</b>	: Pegile interferon
<b>PIB</b>	: Pibrentasvir
<b>PTV</b>	: Paritaprevir
<b>RBV</b>	: Ribavirin
<b>RIBA</b>	: Rekombinant Immunblotassay (anti-HCV antikorlarını tespit eder)
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>RT-PCR</b>	: Real time PCR (HCV genotiplendirme yöntemi)
<b>RTV</b>	: Ritonavir
<b>SMV</b>	: Simeprevir
<b>SOF</b>	: Sofosbuvir
<b>SR-BI</b>	: Scavenger receptor binding protein (LDL iletimini sağlar)
<b>TMA</b>	: Transkripsiyon temelli amplifikasyon
<b>UTR</b>	: Untranslated region (Çevrilmemiş bölge)
<b>VEL</b>	: Velpatasvir
<b>VLDL</b>	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>VOX</b>	: Voxilaprevir
<b><math>\alpha</math></b>	: alfa
<b><math>\gamma</math></b>	: gama

## TABLolar DİZİNİ

### Tablo No

<b>Tablo 2.1.</b> Hepatit C virusun yapısındaki proteinler ve görevleri.....	13
<b>Tablo 4.1.</b> HCV ile enfekte hastalara ait cinsiyet dağılımı.....	76
<b>Tablo 4.2.</b> HCV ile enfekte hastalara ait cinsiyete göre yaş dağılımı.....	77
<b>Tablo 4.3.</b> HCV ile enfekte hastalara ait yaş tablosu.....	77
<b>Tablo 4.4.</b> HCV ile enfekte hastalara ait genotip dağılımı.....	78
<b>Tablo 4.5.</b> HCV ile enfekte hastaların yaş ortalamalarına ait tablo.....	79
<b>Tablo 4.6.</b> HCV ile enfekte hastalara ait cinsiyet-yaş çapraz tablosu.....	80
<b>Tablo 4.7.</b> HCV G1 ve diğer genotiplerde bulunan hastalara ait yaş tablosu.....	81
<b>Tablo 4.8.</b> HCV ile enfekte hastalara ait yaş-genotip tablosu.....	83
<b>Tablo 4.9.</b> HCV ile enfekte hastaların HCV RNA seviyelerine ait tablo.....	83
<b>Tablo 4.10.</b> HCV ile enfekte hastaların ALT seviyelerine ait tablo.....	84
<b>Tablo 4.11.</b> HCV ile enfekte hastaların ALT ve HCV RNA seviyelerine ait tablo.....	85
<b>Tablo 4.12.</b> HCV G1, HCV G2 ve HCV G3 hastalarının ALT ve HCV RNA seviyelerine ait tablo.....	86
<b>Tablo 4.13.</b> HCV G1 ve diğer genotiplerdeki hastaların ALT ve HCV RNA seviyelerine ait tablo.....	87
<b>Tablo 5.1.</b> Dünyadaki HCV genotiplerinin bölgere göre tahminleri.....	91
<b>Tablo 5.2.</b> Türkiye' de yapılmış olan HCV genotip ve/veya alt tip çalışmaları.....	95

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Şekil No

Şekil 1: Hepatit C virus.....	5
Şekil 2: Hepatit C virusun genom yapısı ve proteinleri.....	12
Şekil 3: Hepatit C virusun replikasyonu.....	17
Şekil 4: Bölgelere göre Hepatit C virusun genotip ve alt tip dağılımı.....	21
Şekil 5: HCV G1 ve diğer genotiplerdeki hastaların yaş ortalamalarına ait şekil ....	81



## ÖZET

### Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran Hepatit C hastalarında Genotip dağılımı

**Giriş ve Amaç:** Karaciğer naklinin birincil sebebi olan Hepatit C virus; Akut ve Kronik Hepatit C virus enfeksiyonlarına ve Kronik Hepatit C virus enfeksiyonu ise siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine neden olmaktadır. Hepatit C virusun 8 genotipi ve pek çok alt tipi vardır. Ülkemizde ve dünyada prevalansı en yüksek genotip Hepatit C virus Genotip 1b 'dir.

Bu çalışmada, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne başvuran Hepatit C hastalarının genotip dağılımını tespit etmeyi ve farklı genotiplerdeki hastaların HCV RNA seviyeleri ve ALT seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığını saptamayı amaçladık.

**Materyal ve metot:** Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi' nde, Ocak 2013 ile Haziran 2019 döneminde, anti-HCV pozitif tespit edilen 77 hasta çalışmamıza alındı. Hastaların; anti-HCV antikor varlığı; kemilüminesans mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle, HCV RNA seviyeleri; real time polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle, ALT seviyeleri; iyon seçici elektrot yöntemiyle, HCV genotip saptanması; real time polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ve DNA dizileme işlemleri ile yapıldı.

**Bulgular:** Yetmiş yedi Hepatit C hastasının, 41' i erkek (%53.2) ve 36' sı (%46.8) kadın cinsiyetli olarak tespit edildi. Hastaların 62' sinde HCV G1b (%80.5), 6' sında HCV G1a (%7.8), 3' ünde HCV G3a (%3.9), 2' sinde HCV G3 (%2.6), 2' sinde HCV G2 (%2.6), 1' inde HCV G4 (%1.3) tespit edildi, 1 HCV G1 (%1.3) hastasında alt tip tespit edilemedi. Hastaların; ortalama HCV RNA seviyeleri; 1 163 143 IU/ml ve ortalama ALT seviyeleri; 68.70 U/l olarak saptandı.

**Sonuç:** Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran Hepatit C hastalarında, en yüksek oranda "Hepatit C virus Genotip 1b" tespit edildi ve farklı genotiplerdeki hastaların HCV RNA seviyeleri ve ALT seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** ALT, Hepatit C virus, Hepatit C virus genotipleri, HCV RNA.

## ABSTRACT

### Genotype distribution in Hepatitis C patients admitted to Erzincan Mengucek Gazi Training and Research Hospital

**Introduction and Aim:** Hepatitis C virus which is the primary reason of liver transplant causes Acute and Chronic Hepatitis C virus infections, while Chronic Hepatitis C virus infection leads to cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Hepatitis C virus has 8 genotypes and many subtypes. Hepatitis C virus Genotype 1b is the highest prevalence among the genotypes in our country and worldwide.

In this study, we aimed to determine genotype distribution of Hepatitis C patients presenting to Erzincan Binali Yildirim University Mengucek Gazi Training and Research Hospital and to investigate whether there was a correlation between HCV RNA levels and ALT levels in patients with different genotypes.

**Material and Methods:** A total of 77 patients with anti-HCV positivity detected in Erzincan Binali Yildirim University Mengucek Gazi Training and Research Hospital between January 2013 and June 2019 were included in the study. In these patients; the presence of anti-HCV antibody was studied with chemiluminescence micro-particle enzyme immunoassay method, HCV RNA levels with real time polymerase chain method, ALT levels with ion selective electrodes method, detection of HCV genotype with real time polymerase chain reaction method and DNA sequencing processes.

**Results:** Of the 77 Hepatitis C patients, 41 (53.2%) were male and 36 (46.8%) were female. HCV G1b was detected in 62 (80.5%), HCV G1a in 6 (7.8%), HCV G3a in 3 (3.9%), HCV G3 in 2 (2.6%), HCV G2 in 2 (2.6%), HCV G4 in 1 (1.3%) patients, subtype could not be determined HCV G1 in 1 (1.3%) patient. The mean HCV RNA levels of the patients was found as 1 163 143 IU/ml and the mean ALT levels as 68.70 U/l.

**Conclusion:** "Hepatitis C virus Genotype 1b" was found as the highest level genotype in Hepatitis C patients presenting to Erzincan Binali Yildirim University Mengucek Gazi Training and Research Hospital and there was no statistically significant difference between HCV RNA levels and ALT levels of the patients with different genotypes.

**Keywords:** ALT, Hepatitis C virus, Hepatitis C virus genotypes, HCV RNA.

## 1. GİRİŞ

Hepatit C virus (HCV) tarafından meydana getirilen Hepatit C virus enfeksiyonu, akut veya kronik seyir gösterebilen, çoğunlukla belirti vermeyen, tedavi edilmediğinde siroz, karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine (hepatoselüler karsinom) (HSK) neden olma sonucunda ölüm ile sonuçlanan, dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen sebepleri arasında olan, ciddi bir hastalıktır, önemli bir halk sağlığı problemidir (1-3). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; dünyada yaklaşık 71 milyon Kronik Hepatit C hastası bulunmaktadır ve 2016 yılında HCV' nin sebep olduğu siroz ve HSK nedeni ile yaklaşık 399 000 kişi hayatını kaybetmiştir (3).

Hepatit C virusun bulaşması, kan yolu ile meydana gelmektedir (3). Hepatit C virusun bulaşması genellikle; "damar içi madde kullananların malzemelerini ortak kullanmaları, enfekte kan ve kan ürünleri nakli, sterilizasyon ve dezenfeksiyonu yetersiz yapılan tıbbi araç-gereç, güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar, riskli temas, enfekte kan ile temas edilen cinsel uygulamalar" şekilleri ile gerçekleşmektedir (3).

Dünyada, Küresel Hastalık, Yaralanmalar ve Risk Faktörleri (Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors) (GBD) çalışması ile bölgeler oluşturulmuş ve tanımlanmıştır (4, 5). Tespit edilen şartlara uygun çalışmalar yapan ülkelerin, sağlık yüklerini tahmin etmek için epidemiyolojik açıdan homojen olan 21 bölge tanımlanmıştır (6). Dünyadaki 4901 çalışmanın incelenerek tespit edilen verilerin değerlendirildiği bir çalışmada, Hepatit C virusa karşı vücutta oluşan antikor (anti-HCV) prevalansının; Orta Asya, Batı Sahra altı Afrika, Orta Sahra altı

Afrika, Doğu Avrupa ve Kuzey Afrika/Ortadoğu b6lgelerindeki 6lkelerde y6ksek olduğu, d6nyada anti-HCV prevalansının %1.6 (%1.3-%2.1) olarak tespit edildiği ve bunun yaklaşık 115 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğunu ifade ettiği ve bu enfekte vakaların 104 milyonunun yetişkin olduğu, Hepatit C hastası oranının %1.1 (%0.9-%1.4) olarak tespit edildiği ve bunun da yaklaşık 80 milyon Hepatit C hastasının g6stergesi olduğu belirtilmektedir (7).

6lkemizde, HCV enfeksiyonunun prevalansının tespitini sağlayan herhangi bir kayıt ve/veya bildirim sistemi bulunmamaktadır, epidemiyolojik veriler yerel olarak yapılmış olan çalışmalardan elde edilmektedir (8). Toplum temelli çalışmalara g6re 6lkemizdeki anti-HCV pozitiflik oranı %1 (%0.4-%2.1)' dir (8, 9) ve hastalar 50 yaşın 6zerindedir (9).

Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses) (ICTV), Flaviviridae alışma grubu, HCV' nin genotip sayısının 8 (viral genom sekansı bazında) ve kesinleşmiş 90 tane, kesinleşmemiş 44 tane alt tipi olduğunu bildirmiştir (10).

6lkemizde yapılan çalışmalara g6re; en sık tespit edilen genotip (G) HCV G1 (%91.8-%93.3)' dir ve bunu sırasıyla HCV G3 (%3.7-%4.9), HCV G2 (%1.5-%2.2), HCV G4 (%1.1-%2.5) takip etmektedir (7, 11, 12) ve HCV G1 olgularının %80' i HCV G1b olgularıdır (11, 12).

D6nyada, prevalansı en y6ksek genotip; HCV G1 (%46) ve sonrasında HCV G3 (%22)' t6r ve bu genotipleri; HCV G2 (%13) ile HCV G4 (%13), HCV G6 (%2) ve HCV G5 (%1) takip etmektedir (7). Yapılan son çalışmalara g6re, HCV G7 (13) ve HCV G8 (14) genotipleri de insanlar arasında yayılmaya başlamışlardır.

Hepatit C virus enfeksiyonuna tanı konulması; serolojik ve moleküler olarak yapılmaktadır. Serolojik olarak; enzim immunoassay (EIA) yöntemi ile anti-HCV antikorları saptanmaktadır. Moleküler olarak; polimeriz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction) (PCR) yöntemi ile plazmada Hepatit C virusa ait Ribonükleik asit (RNA) (HCV RNA) varlığı ve miktarı belirlenmektedir. Moleküler yöntemler ile kişinin virus ile karşılaşmasından 7-14 gün sonra, henüz anti-HCV antikorları oluşmamış iken HCV RNA saptanabilmektedir (15).

Hepatit C virus enfeksiyonuna biyokimyasal testler ile tanı konulmasında; serum transaminazlarının yüksek olması karaciğer deformasyonunun gösterilmesi açısından önemlidir fakat serum transaminazları normal sınırlarda olan hastalarda da karaciğerde deformasyon olabilmektedir (16).

Ülkemizde, HCV enfeksiyonunun tanı oranı %16 ve tedavi olma oranı %0.8 oranlarındadır ve oldukça düşüktür (17).

Bu çalışma ile Ocak 2013-Haziran 2019 döneminde, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi (BYÜ), Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne (MGEAH) başvuran Hepatit C hastalarının tespit edilerek hastalara ait genotip dağılımının belirlenmesi, farklı genotiplerdeki hastaların HCV RNA kantitatif seviyeleri ve farklı genotiplerdeki hastaların alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır. Daha önce Erzincan BYÜ, MGEAH' de bu konu ile ilgili bir çalışma yapılmamış olması çalışmamızı değerli kılmaktadır ve çalışmamız literatüre katkı sağlayacaktır.

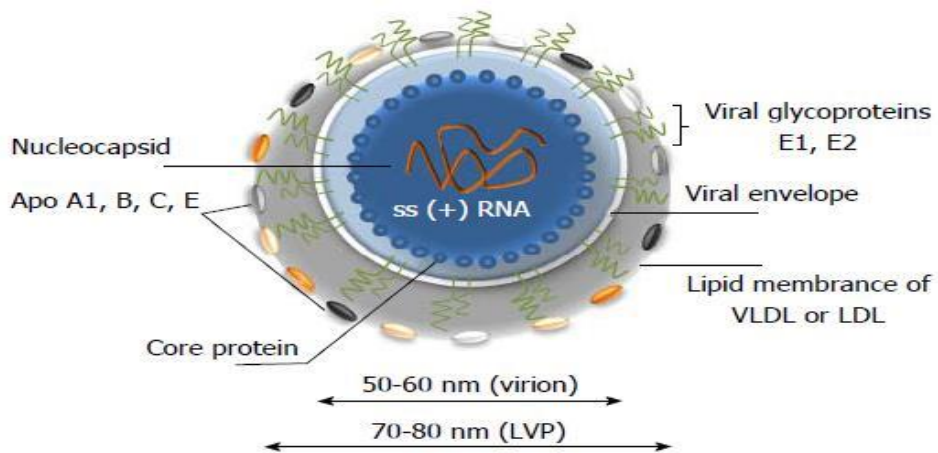
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit C virusun tarihçesi, genel özellikleri ve yapısı

Hepatit A virus (HAV) ve Hepatit B virus (HBV) dışında başka bir virusun kan transfüzyonu sırasında insana geçtiği 1975 yılında fark edilmiş, bu virus; non-A non-B olarak adlandırılmış fakat tanımlanamamıştır (18). Sonra, 1989 yılında Choo ve arkadaşları tarafından rekombinant deoksiribonükleik asit (DNA) teknolojisi kullanılarak "A olmayan-B olmayan" olarak adlandırılan, hepatite neden olan etkenlerden biri olarak HCV varlığı ispatlanmıştır (18). Bu çalışmada, non-A non-B etkenini içeren hasta plazması kullanılarak şempanzeler deneysel olarak enfekte edilmiş ve şablon olan mesajcı (messenger) RNA (m-RNA) tarafından sentezlenen DNA parçası (cDNA) bu şempanzelerin karaciğer ve plazmasından klonlanarak elde edilmiştir (19-24). Virusun çok dar bir konak yönelimi vardır, sadece insan ve şempanzeleri enfekte edebilmektedir (25).

Hepatit C virus, Flaviviridae ailesi, Hepacivirus cinsinde bulunmaktadır (25). Bu ailede, Hepacivirus cinsinden başka, Flavivirus, Pestivirus ve Pegivirus cinsleri de bulunmaktadır (25). Flavivirus cinsinde; 70' ten fazla virus bulunmaktadır (26). Önemli insan patojenleri olan ve ortak klinik bulguları; hemorajik sendromlar, mikrosefali ve ensefalit gibi nörolojik belirtiler ve hepatit olan "Sarı Humma Virus, Dang Virus, Japon Ensefalit Virus, Batı Nil Virus ve Zika Virus" da yine bu cinste bulunmaktadır (25, 26). Pestivirus cinsinde; sığır ve domuzda hastalık yapan viruslar ve Sınır hastalığı virusu bulunmaktadır (25, 26).

Hepatit C virus; Flaviviridae ailesi, Hepacivirus cinsinde bulunan tek üyedir (18, 25, 26). Sferik, zarflı, ikozahedral simetrik, tek sarmallı, pozitif polariteli, 9.6 kilobayt uzunluğunda, 30-60 nanometre (nm) (ortalama 50 nm) çapında, RNA virusudur (18, 26). Virus genomu; yaklaşık olarak 9600 nükleotid uzunluğundadır ve 3000 aminoasitlik büyük bir viral polipeptid prekürsörünü kodlamaktadır (18). Yapısal proteinler poliproteininin N-proksimalinde ve yapısal olmayan proteinler ise N-proksimal bölümü dışındaki bölgelerde bulunmaktadırlar (26). Virusun, 5' ve 3' uçlarında protein kodlamayan, 5'untranslated region (çevrilmemiş bölge) (5'UTR) ve 3'untranslated region (çevrilmemiş bölge) (3'UTR) olarak isimlendirilen, çok iyi korunmuş bölgeler mevcuttur (27). Virusun, 5'UTR ve 3'UTR bölgeleri arasında, 9600' den fazla nükleotidden oluşan ve prekürsör protein kodlayan ve replikasyonda rol oynayan "Open Reading Frame" vardır (26, 27). Genotipe göre 9030 ile 9099 nükleotid içeren Open Reading Frame, yapısal proteinler olan; "kor proteini, E1 ve E2" ile yapısal olmayan "p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B" proteinlerini kodlamaktadır (27-29). Yapısal proteinler, Open Reading Frame' in N-terminalinde, yapısal olmayan proteinler ise N-terminal dışındaki bölgelerde kodlanmaktadır (27).



**Şekil 1:** Hepatit C virus (29).

### **2.1.1. 5'UTR bölgesi**

Virusun en iyi korunmuş bölgesi olan 5'UTR; 341 nükleotid uzunluğundadır (27). Internal ribozomal entry site (IRES) olarak adlandırılan ve translasyonun başlaması için kanonik çeviri başlatma faktörüne veya sinyale gerek olmadan viral genomun ribozom tarafından okunmasını (translasyon) sağlayan yönetici yapılar bulundurmaktadır (27, 30). Hepatit C virus, bu sayede başlatma faktörüne gerek kalmadan, ribozomun 40S alt ünitesi ile replikasyon kompleksi meydana getirebilmektedir (30). Farklı HCV genotiplerinde, 5'UTR bölgesinde çok büyük oranda dizi benzerliği bulunmaktadır (hatta bazı kısımlar neredeyse birbirinin aynısıdır), bu nedenle genotip tespitinde hedef bölge olarak kullanılmaktadır (31). Virusun replikasyonunda ve translasyonda görev alan 5'UTR bölgesinin elektron mikroskobu ile yapılan incelemesi sonucu, dört bölgeden meydana geldiği belirlenmiştir ve bu bölgelerin de büyük kısmı yine korunmuştur (32, 33). İlk 40 nükleotid replikasyonda görevli olan 1. bölgedir (31). Bu bölgede, microRNA 122 olarak isimlendirilmiş bir kısım vardır. Enfeksiyon esnasında karaciğer hücresi ile microRNA 122 arasında meydana gelen etkileşimin virusun replikasyonunu sağladığı kanısı hakimdir (31). İkinci ve 4. bölgeler IRES' i meydana getirmektedir (31). Üçüncü bölgede "pseudoknot" olarak adlandırılan yer vardır ki burası, ribozomun 40S alt ünitesine bağlanma yerinin parçasıdır (34). Dördüncü bölge ise başlatma kodonunu (AUG) bulundurmaktadır (31).

### **2.1.2. 3'UTR bölgesi**

Yaklaşık 225 nükleotid (200-235) içeren 3'UTR, üç farklı bölgeden meydana gelmektedir (31). Bu bölgeler; değişken bölge, poli (U/UC) kanalı ve (büyük oranda değişikliğe uğramamış, çok iyi korunmuş olan) 3'X bölgeleridir (35-



37). Bu bölgelerden değişken bölge; yaklaşık 30-40 (27-70) nükleotid içerir, sonlandırma kodonunu takip eder ve aynı genotipte yüksek oranlarda korunmuştur (38, 39). Çok iyi korunmuş olan 3'X bölgesindeki diziler, ribozomun 40S' lik alt ünitesine bağlanarak, virusun replikasyonunda çevirilerin yapılmasında, stabilizasyonda ve ayrıca viral RNA' nın paketlenmesinde rol oynamaktadırlar (31).

Hepatit C virus polipeptidi, hücresel sinyalaz ve viral proteazlar tarafından peptitlere parçalanmaktadır. Proteinler, "kor proteini-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B" şeklinde sıralanmaktadır (40). Yapısındaki proteinler yapısal ve yapısal olmayan proteinler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (29). Yapısal proteinler; ilk kodlanan protein olan kor proteini ve E1 ve E2 proteinleridir (29). Bunlar sırası ile kapsit ve zarf glikoproteinlerini oluşturmaktadırlar (27, 29). Yapısal olmayan proteinler, HCV replikasyonunda rol oynayan; "p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B" dir (40).

### **2.1.3. Kor proteini**

Kor proteini, HCV genotiplerinde çok iyi korunmuş, bağışıklık sistemini oldukça fazla uyaran bir proteindir (40). Hepatit C virus ile enfekte olmuş her insanda kor proteinine karşı antikor mevcuttur. Virus RNA' sı ile birlikte viral kapsiti oluşturan temel yapılardan biri olan kor proteini 21 kilodalton (kDa) molekül ağırlığındadır (ortalama 17-23 kDa), ilk 191 aminoasitten meydana gelmektedir (27, 29). Kor proteini; 117 aminoasitten (1.-117. aminoasitler) oluşan ve virus RNA' sı ile etkileşime giren N-terminal hidrofilik alan (DI), yaklaşık 50 aminoasitten (118.-174. aminoasitler) meydana gelen C-terminal hidrofobik (DII) alan ve son 20 aminoasit (175.-191. aminoasitler) ise zarf glikoproteini E1 ile ilgili bir bölüm ve yapısal belirleyiciler bulunduran kısım olan (DIII) alan olmak üzere üç bölümden meydana

gelmektedir ve virusun hayat döngüsünde, transkripsiyonda, lipit metabolizmasında rol almaktadır (40). Hidrofilik alanda RNA bağlanması için belirleyici kısımlar vardır (41, 42). Bu alandaki protein yapısı ile pestivirusler ile flaviviruslara ait kapsit proteinleri benzerlik göstermektedir. Hidrofobik alan, hidrofilik alanın uygun şekilde katlanarak çekirdeğin hücre zarları ile birleşmesini sağlayan yapılar meydana getirmektedir ve pestivirus ve flaviviruslarda bu alan yoktur (41, 42). Üçüncü alanın translokasyon için sinyal peptidi görevi vardır (43, 44).

Hepatit C virusun N-terminal bölgesinde, hayatta kalmasında rol alan ve enfeksiyon sırasında üretilen; frameshift protein (Alternate Reading Frame Protein) (ARFP) bulunmaktadır ve Hepatit C hastalarında bu proteine karşı üretilmiş antikorlar mevcuttur (45). Enfekte kişinin interferon (INF) üretimini bozan kor proteini; viral kapsitin oluşması, gen transkripsiyonu, hayat döngüsü, lipit ve steatoz oluşumunda rol oynamakta, hepatositlerin fonksiyonlarını bozmaktadır (46-50).

#### **2.1.4. Zarf glikoproteinleri**

Zarf glikoproteinleri; E1 ve E2' dir ve HCV zarfının temel bileşenleridir (27). Birbirleri ile kovalen olmayan heterodimerler şeklinde birleşmişlerdir (40). Virusun hücreye bağlanmasında, hücre içine girmesinde ve füzyonda görevleri vardır (27, 51, 52). Zarf glikoproteinleri; E1 ve E2, konağın nötralizan antikorlarından korunmak için yoğun şekilde glikosile edilmişlerdir (40).

Zarf glikoproteini E1; 192 aminoasit içerir, 33-35 kDa molekül ağırlığındadır (27), virusun hücre içine girmesini sağlar ve füzyonda rol aldığı tahmin edilmektedir (53, 54).

Diğer zarf glikoproteini E2; 363 aminoasit içerir, 70-72 kDa molekül ağırlığındadır (27). Zarf glikoproteini E2, immun sistemi E1' den daha fazla uyarır,

enfeksiyonun başlamasında görevi vardır ayrıca konak hücre reseptörüne bağlanmada rol almaktadır (53, 54). Bu bağlanma, E2 ile Cluster of differentiation 81 (CD81) etkileşimi sayesinde meydana gelmektedir (55).

Hepatit C virus genotipleri arasında ve aynı genotipin alt tipleri arasında farklı sekanslara sahip ve çok fazla dizi değişkenliği olan "çok değişken bölge (hiper variable region) (HVR)" denilen bölgeler mevcuttur (56). Çok değişken bölge 1, HVR 2 ve HVR 3 olmak üzere 3 bölge bilinmektedir fakat HVR 1 tanımlanmıştır (56).

*Çok değişken bölge 1 (HVR 1)*; E2' nin N-terminalinde bulunur ve E2' nin ilk 27 aminoasitidir, heterojenitesi yüksektir ve virusun hücre içine girmesinde rol alır, nötralize edici epitoptur (27, 57). Bu bölgenin aminoasit sekansında dizi değişkenliği olmasına rağmen tüm genotiplerde yüksek oranda korunmuş olması virusun hayat döngüsünde rolü olduğunu düşündürmektedir (58). Çok değişken bölge 1; immun sistemin baskılanmasında, virusun konağın bağışıklık sisteminden kaçmasında, konak hücrenin tanınmasında ve konak hücreye bağlanmada (59-61), türümsülerin ortaya çıkmasında, nötralizan antikörlerin yok edilmesinde rol almakta (61) ve etkili bir aşı üretilmemesine sebep olmaktadır (55).

Yapısal olmayan proteinler; "p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B" dir ve bu yapısal olmayan proteinler HCV replikasyonunda rol oynamaktadırlar (40).

### **2.1.5. p7**

Yapısal proteinlerden hemen sonra gelen p7, sitoplazmik membran üzerinde bulunmaktadır, endoplazmik retikulum (ER) lümenine doğru uzanmış iki entegre transmembran zar kısmından oluşmaktadır, 63 aminoasit içermektedir (27), 7 kDa molekül ağırlığındadır (40). Hepatit C virusun yapısal ve yapısal olmayan proteinleri

arasına (E2 ve NS2 arasına) yerleşmiştir (62). İn vitro çalışmalar viroprotein olduğunu ve HCV enfeksiyonunda görev yapan iyon kanallarını oluşturarak virionların salınımını sağladığını ve RNA replikasyonuna katılmadığını göstermektedir (63). Virionların yapımında, toplanmasında ve salınmasında rolü bulunmaktadır (40).

#### **2.1.6. NS2**

Glikosile edilmemiş bir zar proteini olan NS2, 21-23 kDa molekül ağırlığındadır (27). Yine yapısal protein olmayan NS3' ün terminal alanı ile NS2-NS3 proteazı ve NS2 ve NS3 arasını parçalayan çinkoya bağlı metaloproteaz meydana getirmektedir (64-66). Virionların yapımına katkı sağlayan, virusun replikasyonunda görev alan, karaciğer hücrelerini öldüren NS2 (67, 68) kısa ömürlü bir proteindir (69).

#### **2.1.7. NS3 ve NS4A**

Virusun hayat döngüsünde ve enfeksiyonun patogenezinde rol alan çok fonksiyonlu viral proteinler olan NS3 ve NS4A; proteaz aktivitesinin kofaktörleridir (29).

Hidrofobik ve çok fonksiyonlu bir protein olan NS3; 69 kDa molekül ağırlığındadır, 5 bölgeden meydana gelmiştir, N-terminal kısım serin proteaz ve C-terminal kısmı ise helikaz aktivitelere sahiptir (27). Hücrel savunmayı inhibe etmekte, replikasyonda ve hepatokarsinogenesisde görev almaktadır (70). Proteaz aktivitesi ile (NS3-NS4A proteaz) hayat döngüsü için gerekli olan NS4B-NS5B bağlantısı meydana gelmekte (27) böylece konağın ümmun yanıtı baskılanmaktadır (40). Helikaz aktivitesi ile (NS3 helikaz-NTPaz alanı ile) replikasyonda rol almaktadır (40).

Diğer yapısal olmayan protein NS4A; 54 aminoasitten oluşmuştur, 6 kDa molekül ağırlığındadır, replikasyonda görev almaktadır (40). Yapısal olmayan protein NS4A' nın 21.-30. aminoasitleri; NS3' ün proteaz aktivitesinin kofaktörüdür, böylelikle, ER zarına yerleşerek, NS4B-NS5A bağlantısını gerçekleştirmekte ve NS5A' nın fosforilasyonunu düzenlemektedir (40). Bu iki protein, INF indüklenmesini önlemektedirler (71) ve direkt etkili antiviral ilaçlar (DEA) için hedeflerdir (72).

#### **2.1.8. NS4B**

Replikasyon kompleksi için membran kenetlenmesinde görev yaparak "membranımsı ağ" oluşturan NS4B, 27 kDa molekül ağırlığında, 261 aminoasitten oluşmuş, hidrofobik yapıda küçük bir zar proteindir (73, 74). Konum olarak N-terminal kısmı sitoplazmaya, C-terminal kısmı ise ER' ye bakmaktadır (40). Replikasyon kompleksinde yer almaktadır (40). Selüler sentezi engellemektedir (75, 76), IL8' in indüksiyonunda görev yapmaktadır (77).

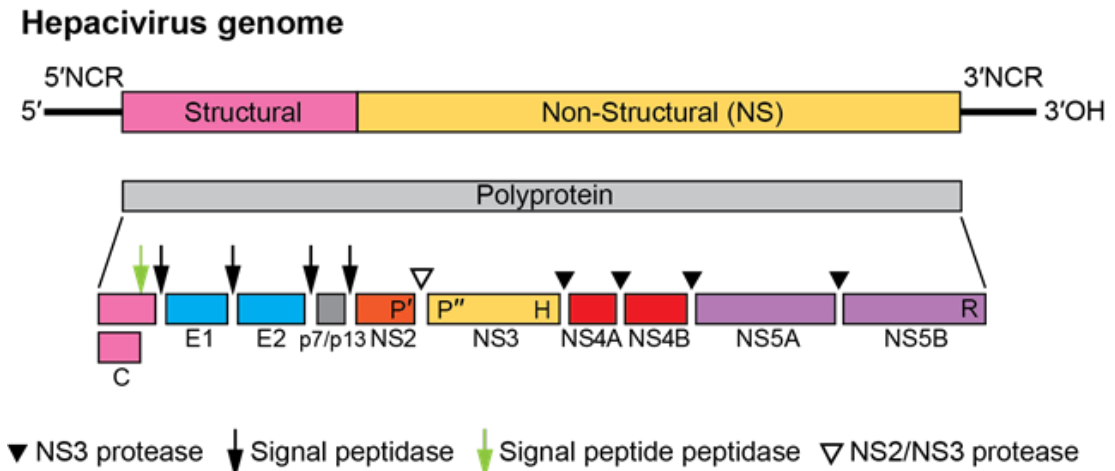
#### **2.1.9. NS5A**

Fosforile bir çinko-metaloprotein olan NS5A, 56-58 kDa molekül ağırlığında, 447 aminoasit uzunluğundadır (27). Virusun replikasyonunda ve hayat döngüsünde ve hücrel sinyal yollarının düzenlenmesinde görev alan bir trans-aktif fosfoproteindir (40). Üç bölgeden oluşan NS5A' nın, N-terminalinde bulunan 1.bölge, replikasyon kompleksinin oluşturulması için kullanılmaktadır (78-80). Yine aynı bölgede Hepacivirus ve Pestivirus cinslerinde korunmuş çinko bağlayıcı yerler bulunmaktadır (81). Yapısındaki INF duyarlılık belirleme bölgesi sayesinde INF cevabını düzenlemektedir ve INF' a olan dirençte rolü bulunmaktadır (82).

Transkripsiyonda görev almaktadır (83, 84). İn vivo şartlarda hücre büyümesi ve hücrel sinyal yollarının düzenlenmesinde görev yapmaktadır (85, 86).

### 2.1.10. NS5B

Zar proteinleri sınıfındadır (27), 68 kDa molekül ağırlığındadır (87, 88). Çok yüksek seviyede korunmuş olan NS5B proteini, RNA' ya bağımlı RNA polimeraz enzimi görevi yapmaktadır (40). Böylece, viral genomun sentezinde görev yapmakta ve replikasyon sırasında hücrel proteinlerden bazılarını bağlayarak replikasyonun düzenlenmesinde ve replikasyon kompleksinin oluşmasında rol almaktadır (88, 89). Bu proteinin en önemli özelliklerinden birisi; nükleotid sekans analizi ile genotip ve alt tip belirlenmesinde kullanılmasıdır (90). Ayrıca DEA için hedeftir (91-93). Şekil olarak insanın sağ eline benzemektedir; baş parmak, diğer parmaklar ve avuç içi şeklinde kısımları vardır (94, 95). Viral genom sentezi parmaklar ve baş parmaklar arasındaki etkileşimler ile düzenlenmektedir (27). Virusun montajında önemli roller üstlenmektedir (96).



Şekil 2: Hepatit C virusun genom yapısı ve proteinleri (96).

**Tablo 2.1.** Hepatit C virusun yapısındaki proteinler ve görevleri

<b>Protein adı</b>	<b>Yapısı ve molekül ağırlığı</b>	<b>Aminoasit pozisyonu</b>	<b>Görevleri</b>
<b>Kor proteini</b>	Protein yapısındadır, Molekül ağırlığı; 21 kDa	1-191	Nükleokapsitin yapısındadır, Virusun hayat döngüsünde ve transkripsiyonda rol alır, INF üretimini bozar.
<b>E1</b>	Glikoprotein yapısındadır, Molekül ağırlığı; 33-35 kDa	192-383	Membran glikoproteinidir, Virusun hücre içine girmesini sağlar, Füzyonda görevlidir.
<b>E2</b>	Glikoprotein yapısındadır, Molekül ağırlığı; 70-72 kDa	384-746	Membran glikoproteinidir, Konak hücre reseptörüne bağlanmayı sağlar, Enfeksiyon başlatılmasında rol alır.
<b>p7</b>	Protein yapısındadır, Molekül ağırlığı; 7 kDa	747-809	İyon kanalıdır, Virionların yapımı, toplanması ve salınımını sağlar.
<b>NS2</b>	Protein yapısında, Molekül ağırlığı; 21-23 kDa	810-1026	Metaloproteaz, transmembran proteinidir, Virionların yapımında, Replikasyonda görev alır.
<b>NS3</b>	Protein yapısındadır, Molekül ağırlığı; 69 kDa	1027-1657	Serin proteaz, NTPaz, helikaz, Proteaz aktivitesinin kofaktörüdür, Hücre sel savunmayı inhibe eder, Replikasyonda görev alır, INF üretimini önler, DEA için hedeftir.

<b>NS4A</b>	Protein yapısındadır, Molekül ağırlığı; 6 kDa	1658-1711	Serin proteazın kofaktörüdür, NS3' ün kofaktörüdür, INF üretimini önler, DEA için hedeftir.
<b>NS4B</b>	Protein yapısındadır, Molekül ağırlığı; 27 kDa	1712-1972	Membranımsı ağ oluşturur, Replikasyon kompleksi için membran kenetlenmesinde görev yapar, Selüler sentezi engeller.
<b>NS5A</b>	Protein yapısındadır, Molekül ağırlığı; 56-58 kDa	1973-2420	Fosfoproteindir, Replikasyonda görev alır, Hücrel sinyal yollarını düzenler.
<b>NS5B</b>	Protein yapısındadır, Molekül ağırlığı; 68 kDa	2421-3011	RNA' ya bağımlı RNA polimerazdır, Replikasyon kompleksinin oluşmasını sağlar, Replikasyonda rol alır, Viral genom sentezinde görev yapar.

## 2.2. Hepatit C virusun replikasyonu

Hepatit C virusun replikasyon mekanizması henüz tam olarak aydınlığa kavuşturulamamış olmakla beraber iki aşamalıdır, yarı konservatif ve asimetriktir, her iki aşamayı da RNA' ya bağımlı RNA polimeraz enzimi gerçekleştirmektedir (27, 28). Hepatit C virus, hepatotropik bir virus olduğu için replikasyonu karaciğer hücresinin sitoplazmasında (hücre içi) meydana gelmektedir (25, 27).

Hepatit C virionu (olgun virus partikülü), kan dolaşımında serbest veya immunglobulinlere bağlı olarak bulunabildiği gibi düşük yoğunluklu lipoprotein



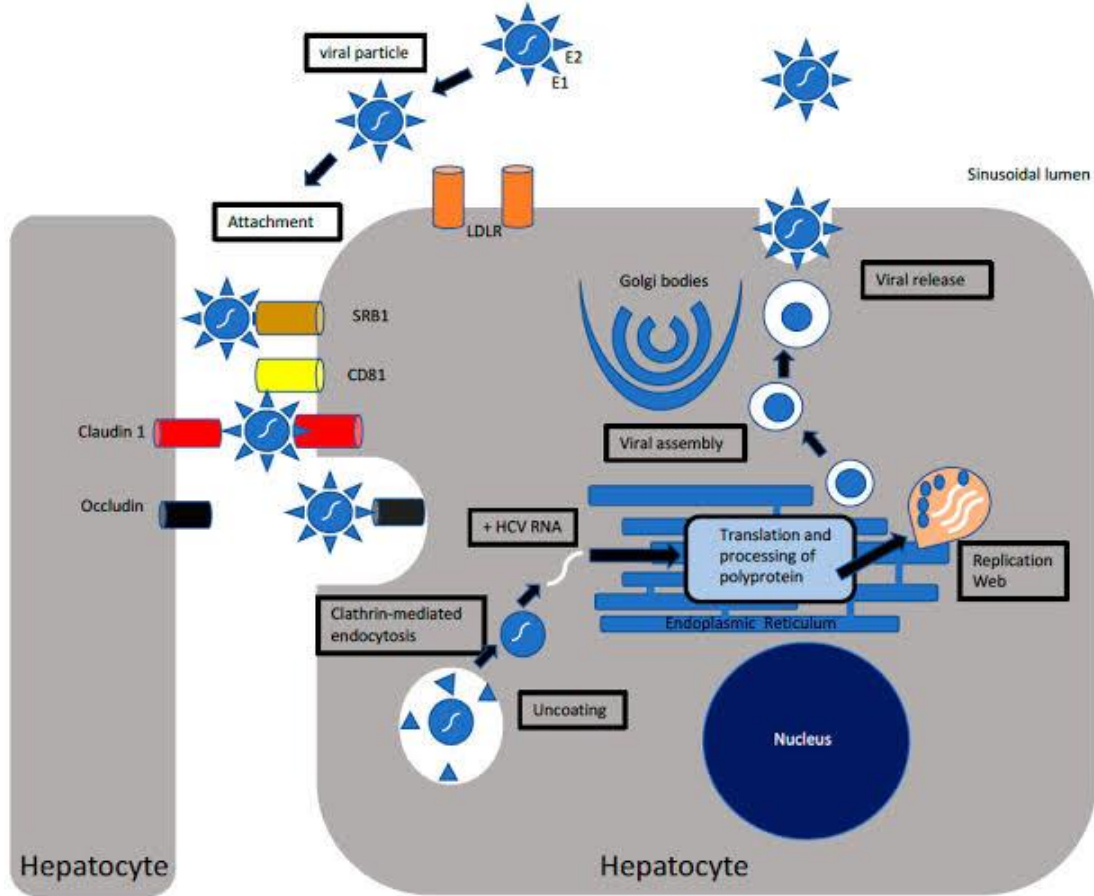
(LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ile de çevrelenebilmektedir (97). Hepatit C virusun hücre içine girmesi; ilk olarak çeşitli reseptör moleküllerinin belirli sıralar ile birbirlerine bağlanması, sonra hedef hücre zarındaki özel reseptörlere bağlanma ve en son olarak füzyon ile hücre içine giriş şeklinde gerçekleşmektedir (27, 98). Virusun hücre içine girmesinde; Scavenger receptor binding protein (SR-BI), CD81, heparan sülfat glikozaminoglikan ve claudin ve occludin olarak adlandırılan bağlantı proteinleri önemli rol oynamaktadırlar (27, 98). Zarf glikoproteinini E2, reseptörler ile doğrudan ilişki kuran yapıdır ve E1' in de ona yardımcı olduğu düşünülmektedir (40). Viral kapsit, klatrin aracılı endositik bölmede düşük PH ile yani asidik ortam ile tetiklenen bir sistem ile bozulduktan sonra dekapidizasyon meydana gelmektedir (99, 100) ve pozitif polariteli, 9.6 kilobayt uzunluğundaki, tek iplikli RNA genomu karaciğer hücresinin sitoplazmasına salınarak (27) 5'UTR' de bulunan IRES kontrolünde, sitoplazmada replikasyon başlamaktadır (27, 30). Virus RNA' sını protein sentezinde şablon olarak kullanılmaktadır (101). Yaklaşık 3000 aminoasitlik RNA genomu hücresel ve viral proteazlar tarafından parçalandıktan sonra oluşan poliprotein, granüllü ER' de yapısal ve yapısal olmayan proteinlerine ayrılmaktadır (40). Yine granüllü ER' de, viral proteinlerin (NS4B ve NS5A), IRES ve konağa ait ökaryotik başlatma faktörlerinin (eIF3) sayesinde veziküller meydana gelmektedir (40). Bu veziküller ya ER' ye bağlı olarak ya da tomurcuklanarak HCV poliproteininin translasyonu başlamaktadır (40). Virusun çoklu kopyalarını sentezleyen bir replikasyon kompleksinin oluşumundan sonra (102) replikasyon meydana gelmektedir (103, 104). Çeviri başlatma faktörü, eIF3 etkisiyle, başlangıç kodunu (AUG), 40S' lik ribozom alt ünitesi ile birleşmekte, m-RNA' nın giriş bölgesine yerleşmekte sonra taşıyıcı RNA bu yapıya katılarak,

sırasıyla 48S, 60S ve 80S ribozomlar meydana gelmektedir (27). Replikasyon kompleksi, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi ile sitoplazmada, pozitif iplikli viral genomdan (şablondan) önce negatif yüklü iplikçik kopyalanmakta sonra çok miktarda pozitif soy iplik sentezlenmekte ve bunlardan da viral proteinler sentezlenmektedir (27, 40). Meydana gelen yeni virionlar, ER türevli bir bölme içinde toplanmakta ve golgi aygıtında olgunlaştıktan sonra (40) virusun bağışıklık sisteminden kaçmasına yardımcı olduğu düşünülen endojen lipoproteinlerle çevrelenmekte ve hücre içi zarları içeren zarf tabakası eklendikten sonra (105, 106) ekzositoz ile ekstra selüler ortama bırakılmaktadırlar (40). Kodlandıkları sıraya göre sıralanan bu proteinler; yapısal proteinler; kor proteini ve zarf glikoproteinleri E1 ve E2 ve yapısal olmayan proteinler; "p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B" proteinleridir ve bunlar antiviral ilaçlar için hedef bölgelerdir (107, 108).

Replikasyon enzimleri; serin proteaz, RNA helikaz (27) ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimleridir (40). Yapısal olmayan proteinler olan NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B gibi proteinlerin replikasyonda önemli görevleri vardır (27, 40, 73, 74, 109).

Hepatit C virusunun replikasyonunu incelemek için güvenilir bir in vitro yöntem bulunmamaktadır (110). Hücre kültürü ile üretilen enfeksiyöz HCV (HCV<sub>CC</sub>) ve HCV trans-tamamlanmış partiküllerden (HCV<sub>TCP</sub>) türetilen hücre kültürü, in vitro olarak HCV replikasyonunu incelemek ve DEA'ya karşı oluşan direnci araştırmak amacı ile kullanılmaktadırlar (105, 111). Enfeksiyöz HCV (HCV<sub>CC</sub>) üretimi, fulminant hepatiti olan bir Japon hastadan izole edilen HCV G2a suşunun (JFH1), hepatosit kökenli kanser hücre dizisinde (Huh-7) çoğaltılması ile elde edilmiştir (110, 112). Enfeksiyöz HCV' de, enfeksiyöz virus üretildikten sonra

JFH1 varyantları kullanılarak, HCV' nin hücre içine giriş faktörlerinin belirlenmesinde, virion yapısının ve biyokimyasal özelliklerinin tanımlanmasında ve DEA' nın etkisinin test edilmesinde kullanılmaktadır (110, 112).



Şekil 3: Hepatit C virusun replikasyonu (111).

### 2.3. Quasispecies (Türümsü)

Hepatit C virusun replikasyonunda görev yapan RNA' ya bağımlı RNA polimeraz enzim aktivitesinin 3'5' ekzonükleaz ters transkripsiyon hata düzeltme yeteneğinin bulunmaması sebebi ile virus, çok yüksek genetik çeşitlilik göstermektedir (113). Hata düzeltme yeteneğinin bulunmaması nedeniyle, viral replikasyonda RNA sarmalları arasındaki yanlış bazlar düzeltilememekte, HCV devamlı mutasyon geçirmekte ve genetik çeşitlilik meydana gelmektedir (40, 114).

Böylelikle, birbirleri ile yakın genetik bağı olan çok miktarda mutant varyantlar oluşmaktadır (40, 114). Bu varyantlarda yalnızca bir veya birkaç nükleotid farklılığı olmasına rağmen sonuçta hepsi birbirlerinden farklı HCV' ler meydana gelmektedir (114). Bunlara "quasispecies (türümsü)" ismi verilmektedir (114). Quasispecies; immun yanıtta kaçmaya ve virusa karşı aşı geliştirilememesine neden olmaktadır (114).

Hepatit C virusun yarı ömrü 2 saat ile 3 saat arasındadır (108). Enfekte olmuş kişilerde replikasyon siklusunun kısa olmasından dolayı, bu yarı ömür süresince, günde  $10^{10-12}$  yeni viriyon ve aynı zamanda pekçok mutant meydana gelmektedir (107, 108). Hepatit C virus genomunun kısa olması, mutasyonun fazla olması ve genetik yapısı birbirinden farklı pek çok sayıda HCV mutantları olması nedeniyle virusun adaptasyon yeteneği fazladır (115). Bu sayede, virus konağın immun sisteminden korunabilmekte ve uygulanan tedaviye direnç göstermektedir (40, 115).

Hepatit C virus genotipleri ve aynı genotipin alt tipleri arasında farklı sekanslara sahip ve çok fazla dizi değişkenliği olan "çok değişken bölge (hiper variable region)" olarak adlandırılan, HVR 1, HVR 2 ve HVR 3 olmak üzere; 3 tane bölge vardır (56).

*Çok değişken bölge 1 (HVR 1);* zarf glikoproteini E2' nin N-terminal kısmında bulunur, E2' nin ilk 27 aminoasitidir, heterojenitesi yüksektir ve virusun hücre içine girmesinde rolü vardır (57). Bu bölgede çok fazla mutasyon olmasına rağmen yüksek oranda korunmuş olması virusun hayat döngüsünde rolü olduğunu düşündürmektedir (58). Ayrıca HVR 1; immun sistemin baskılanmasına ve virusun konak bağışıklık sisteminden kaçmasına neden olmakta, konak hücrenin tanınmasında ve konak

hücreye bağlanmada, DEA' ya karşı direnç gelişmesinde ve antiviral ilaçların etkilerinden korunmada (59-61), türümsülerin ortaya çıkmasında, nötralizan antikorların yok edilmesinde rol almakta (61) ve etkili bir aşı üretilmemesine sebep olmaktadır (55). *Çok değişken bölge 2 (HVR 2)*; 91. ve 97. aminoasitlerden oluşmuştur, 7 aminoasit içermektedir, zarf glikoproteini E2' nin konak hücre reseptörüne bağlanmasını sağlamaktadır (55).

#### **2.4. Hepatit C virus genotipleri**

Genom dizisi saptanmış olan HCV ile yapılan çalışmalarda nükleik asit yapısındaki benzerlikler temel alınarak grup ve alt gruplar şeklinde bir sınıflandırma ve isimlendirme yapılması sonucunda "genotip ve alt tipler" olarak adlandırılan varyantlar ve gelecekteki varyantların isimlendirilmesi resmi kurallar çerçevesinde kabul edilmiştir (116). Hepatit C virus genotipleri; kor proteini, zarf glikoproteini E1, 5'UTR bölgesi ve yapısal olmayan NS5B proteini hedef alınarak PCR (90) ve filogenetik analizler birlikte yapılarak belirlenmektedir (116). Hepatit C virus genotipleri; "1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8" ve alt tipler ise küçük Latin harfeleri ile "a, b, c, ...." şeklinde gösterilmektedir (10). Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi, Flaviviridae çalışma grubunun 2019 yılında yaptığı açıklamaya göre; HCV' nin, sekans bazında 8 genotipi ve kesinleşmiş 90 tane, kesinleşmemiş 44 tane ve geçici 13 tane alt tipleri bulunmaktadır (10). Hepatit C virus, nükleotid bölgesinin %30-%35 oranında farklılık göstermesinden dolayı genotipler meydana gelmektedir (2, 116). Hepatit C virus alt tipleri yine nükleotid bazında %15 oranında farklılık göstermektedir (2, 116). Hepatit C virus G1' in 14 alt tipi, HCV G2' nin 15 alt tipi, HCV G3' ün 8 alt tipi, HCV G4' ün 18 alt tipi, HCV G5' in 1 alt tipi, HCV G6' nın 31 alt tipi, HCV G7' nin 2 alt tipi ve HCV G8' in 1 alt tipi bulunmaktadır (10). Son çalışmalara göre

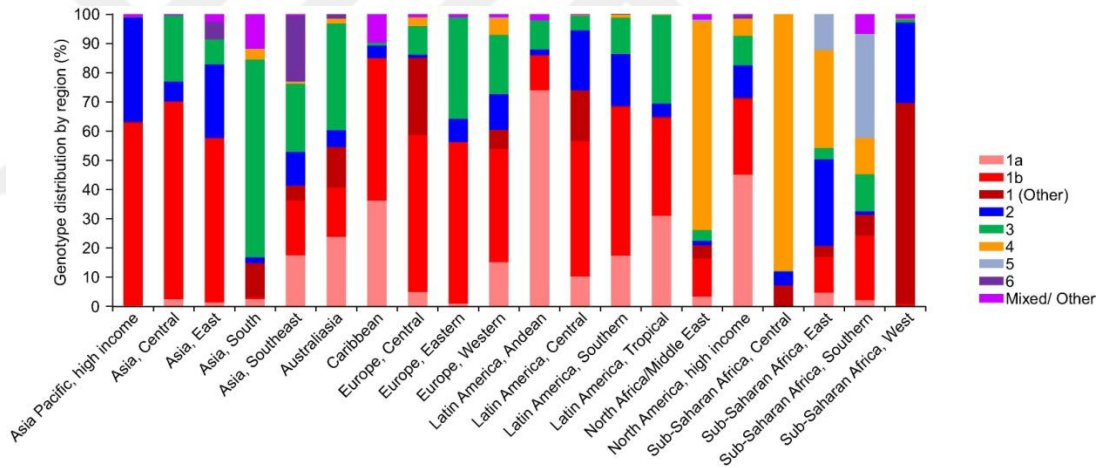
insanlar arasında yayılmaya başlamış olan HCV G7 (13) ve HCV G8 (14) genotipleri arasında nükleotid sekansı bazında %30 oranında farklılık vardır (14).

Hepatit C virus genotipinin belirlenmesi; tedavi rejiminin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir (7).

Ülkemizde yapılan çalışmalara göre; baskın genotip %91.8-%93.3 ile HCV G1' dir ve bunu sırasıyla HCV G3 (%3.7-%4.9), HCV G2 (%1.5-%2.2), HCV G4 (%1.1-%2.5) takip etmektedir (7, 11, 12). Ülkemizde yapılan araştırmalar incelendiğinde, HCV G1 olgularının %80' i HCV G1b olgularından meydana gelmektedir (7, 11, 12).

Hepatit C virus genotiplerinin dünyadaki dağılımı ve yaygınlığı coğrafi bölgelere göre değişmektedir (2, 7). Başka bir söylemle; farklı coğrafyalarda görülen genotipler de farklıdır (2, 7). Dünya genelinde en yaygın genotip; HCV G1' dir, geniş bir coğrafi dağılımı vardır (2, 7, 117). Dünyada en yaygın ikinci genotip HCV G3' tür, Güney Asya, Avustralya ve Avrupa' daki bazı ülkelerde daha yaygındır (2, 7, 117). Hepatit C virus G1 (%46) ve HCV G3 (%22)' ü, eşit oranda HCV G4 ile HCV G2 (%13) ve sonrasında HCV G6 (%2) ve HCV G5 (%1) takip etmektedir (7), HCV G5, HCV G6 çok küçük bir coğrafyada görülmektedir (7) ve yapılan son çalışmalara göre, HCV G7 ve HCV G8 genotipleri de insanlar arasında yayılmaya başlamıştır (13, 14). Hepatit C virus G1 ve HCV G3' e tüm dünyada, HCV G4 ve HCV G5' e düşük gelirli ülkelerde sık rastlanmaktadır (117). Alt tip prevalansları ve çeşitliliği yine coğrafi bölgelere ve ülkeye göre değişmektedir (7, 118). Dünyada en sık rastlanan alt tip; HCV G1b' dir (7). Ayrıca HCV G1b, HCV G2a, HCV G2b ve HCV G5a gibi bazı alt tiplere, belirli coğrafi bölgelerde rastlanmaktadır (118). Batı Afrika' da HCV G2, Güney Asya ve bazı İskandinav ülkelerinde HCV G3, Orta ve

Kuzey Afrika Ülkelerinde HCV G4, Güney Afrika' da HCV G5, Doğu ve Güneydoğu Asya' da HCV G6 prevalansları yüksektir (7, 116, 117). Hepatit C virus 3a' ya; Pakistan, Hindistan ve Rusya' da %79 oranında rastlanmaktadır (118, 119). Hepatit C virus G4, en fazla Orta ve Doğu Sahra altı Afrika, Kuzey Afrika ve Orta Doğu' da görülmektedir (2, 117, 119). Mısır, HCV G4a' nın dünyada en yüksek prevalansa (%90) sahip olduğu ülkedir (2, 119, 120, 121). Doğu ve Güneydoğu Asya' da, HCV G6 prevalansı yüksektir (2, 117, 122). Vietnam' da HCV G6e, tüm HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %54' üdür yani yüksek oranda görülmektedir (123, 124).



Şekil 4: Bölgelere göre Hepatit C virusun genotip ve alt tip dağılımı (7).

## 2.5. Hepatit C virus enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve prevalansı

Karaciğer kanserinin birincil sebebi olan HCV enfeksiyonu bütün dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir (1-3). Dünya Sağlık Örgütü; dünyada, 2015 yılında, 2.3 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğunu (125), 2016 yılında HCV' nin neden olduğu siroz ve HSK sebebi ile 399 000 kişinin öldüğünü ve günümüzde dünyada yaklaşık olarak 71 milyon kişinin Kronik Hepatit C hastası olduğunu

belirtmektedir (3). Doğru sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için ve kaynakların doğru kullanılarak HCV enfeksiyonunun eradike edilme politika ve stratejilerinin oluşturulabilmesi ve geliştirilebilmesi için enfeksiyonun prevalansının bilinmesi gerekmektedir (7).

Dünyada, GBD çalışması ile (4, 5) belirlenen şartlara uygun çalışmalar yapan ülkelerin sağlık yüklerini tahmin edebilmek amacı ile epidemiyolojik olarak homojen 21 bölge oluşturulmuş ve tanımlanmıştır (6). Dünyadaki 4901 çalışmanın incelenerek tespit edilen verilerin değerlendirildiği bir çalışmada; Orta Asya, Batı Sahra altı Afrika, Orta Sahra altı Afrika, Doğu Avrupa ve Kuzey Afrika/Ortadoğu bölgelerindeki ülkelerde anti-HCV prevalansının yüksek olduğu, dünyada anti-HCV pozitiflik oranının %1.6 (%1.3-%2.1) olarak tespit edildiği ve bunun da yaklaşık 115 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğunu ifade ettiği ve bu enfekte vakaların 104 milyonunun yetişkin olduğu, HCV RNA pozitiflik oranının (Hepatit C hastası oranının) %1.1 (%0.9-%1.4) olarak tespit edildiği ve bunun da yaklaşık 80 milyon Hepatit C hastasının göstergesi olduğu belirtilmektedir (7).

Ülkemizde, HCV enfeksiyonunun prevalansını ortaya çıkaran bildirim ve kayıt sistemi bulunmamaktadır, epidemiyolojik veriler yerel olarak yapılmış olan çalışmalardan elde edilmektedir (8). Toplum temelli çalışmalara göre ülkemizde anti-HCV pozitiflik oranı %1 (%0.4-%2.1)' dir ve kan vericilerinde ise bu oran %0.19-%0.68' dir (8, 9).

Türkiye' de viral hepatit seroprevalansı ve risk faktörlerini araştıran ve 23 şehirde, 5460 kişi ile yapılan çalışmada "anti-HCV pozitifliği %1 oranında" saptanmıştır ve HCV enfeksiyonu pozitifliği için tek risk "50 yaş üzerinde olmak" olarak ortaya çıkmıştır (9). Yine aynı çalışma ile ülkemizde baskın genotip; %92.1



ile HCV G1b olarak belirlenmiştir (9). Başka araştırmalarda; HCV G1; %91.8-%93.3 oranında ve baskın genotip olarak ve sonra sırasıyla; HCV G3 (%3.7-%4.9), HCV G2 (%1.5-%2.2) ve HCV G4 (%1.1-%2.5) olgularının tespit edildiği ve HCV G1 olgularının %80' inin HCV G1b olduğu belirtilmektedir (7, 11, 12). Farklı genotiplerin enfeksiyon seyri ve tedavi şekilleri de farklıdır (2, 7). Bu nedenle HCV RNA kantitatif değerinin saptanması ve genotip belirlenmesinin yapılması önemlidir (2, 7).

Türkiye' de HCV enfeksiyonunun tanı oranı %16 ve tedavi oranı %0.8' dir (17).

Hepatit C virus enfeksiyonunda, yaşa özgü prevalans oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir (126). Hepatit C virus enfeksiyonu, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avustralya' da 30-49 yaş aralığında görölmektedir ve bu durum, HCV ile enfekte olmanın 20-40 yıl önce gençlerde daha fazla olduğunu ifade etmektedir (126). Türkiye, Çin, İspanya, Japonya, İtalya' da yaşa özgü prevalans yaş arttıkça artmaktadır (126). Bu da, ülkemizde ve bu ülkelerde HCV ile enfekte olma tehlikesinin 40-60 sene önce daha yüksek olduğunu ifade etmektedir (126). Bu şekilde, yaşa özgü prevalansın yüksek olduğu ülkelerde coğrafi prevalans farklılık gösterebilmektedir (126).

Dünyada, GBD çalışması ile (4, 5) epidemiyolojik açıdan homojen olan 21 bölge oluşturulmuş ve tanımlanmıştır (6). Dünyada, 4901 ülkenin, 2000-2015 yılları arasındaki verileri üzerinde kapsamlı bir şekilde çalışılarak; anti-HCV prevalansının, viremi prevalansının (HCV RNA pozitif insan miktarı), anti-HCV ve HCV RNA pozitif enfeksiyonların miktarının ve genotip dağılımının ve

dünya HCV prevalansının tahmin edilmesi amaçlanmıştır (7). Bu bölgeler ve ortalama anti-HCV prevalansları şu şekildedir (4-7);

**Afrika kıtası:** Afrika kıtası, GBD çalışması ile "Orta sahra altı Afrika, Doğu sahra altı Afrika, Batı sahra altı Afrika, Güney sahra altı Afrika ve Kuzey Afrika/Orta Doğu" bölgelerine ayrılmaktadır;

*Orta sahra altı Afrika;* anti-HCV prevalansı %4.2' dir,

*Doğu sahra altı Afrika;* anti-HCV prevalansı %1' dir,

*Güney sahra altı Afrika;* anti-HCV prevalansı %1.3' tür,

*Batı sahra altı Afrika;* anti-HCV prevalansı %5.3' tür.

*Kuzey Afrika/Ortadoğu;* anti-HCV prevalansı %3.1' dir. Bu bölgede en yüksek anti-HCV prevalansına sahip ülke Mısır (%14.7)' dir, Irak ve Yemen onu takip etmektedir, en düşük anti-HCV prevalansı ise Katar ve Türkiye' ye aittir. Bu bölgedeki baskın genotip HCV G4' tür. Fakat Mısır dışlandığında baskın genotip HCV G1' dir.

**Amerika kıtası:** Amerika kıtası, GBD çalışması ile "Kuzey Amerika (yüksek gelir), Karayipler ve Latin Amerika" olmak üzere üç bölgeye ayrılmaktadır;

*Kuzey Amerika (yüksek gelir);* bu bölgede bulunan ülkeler olan Kanada ve ABD' nin anti-HCV prevalansı %1' dir,

*Karayipler;* burada seçilen parametrelere uygun çalışma yapan ülkelerde anti-HCV prevalansı %0.8' dir.

*Latin Amerika:* Latin Amerika, GBD çalışması ile "Andean Latin Amerika, Orta Latin Amerika, Güney Latin Amerika ve Tropikal Latin Amerika" bölgelerine ayrılmaktadır.

*Andean Latin Ameraika;* anti-HCV prevalansı %0.9' dir,

*Orta Latin Amerika;* anti-HCV prevalansı %1' dir,

*Güney Latin Ameraika;* anti-HCV prevalansı %1.2' dir,

*Tropikal Latin Amerika;* anti-HCV prevalansı %1.2' dir.

**Asya kıtası:** Asya kıtası, GBD çalışması ile 5 bölgeye ayrılarak incelenmektedir. Bunlar; "Asya Pasifik, Orta Asya, Doğu Asya, Güney Asya ve Güneydoğu Asya' dir";

*Asya Pasifik (yüksek gelir);* bu bölgede sadece Japonya ve Güney Kore' ye ait veriler vardır, anti-HCV prevalansı; %1.1' dir,

*Orta Asya;* bu bölgenin anti-HCV prevalansı %5.4' tür,

*Doğu Asya;* Çin ve Tayvan' ın bulunduğu büyük bir alan olan bu bölgede anti-HCV prevalansı %1.2' dir,

*Güney Asya;* bu geniş bölgenin anti-HCV prevalansı %1.1' dir.

*Güneydoğu Asya;* anti-HCV prevalansı %1' dir. Bu bölgede genotipler heterojen bir dağılım göstermektedir. Kamboçya, Myanmar ve Vietnam' da baskın genotip HCV G6' dir. Malezya ve Tayland, HCV G3' ün en yüksek prevalansta tespit edildiği yerlerdir.

**Avustralya:** anti-HCV prevalansı %1.4' dür.

**Avrupa kıtası:** Avrupa ülkeleri GBD çalışması ile "Orta, Doğu ve Batı Avrupa" olmak üzere 3 bölgeye ayrılmaktadır;

*Orta Avrupa;* bu bölgede anti-HCV prevalansı %1.3' tür,

*Doğu Avrupa;* bu bölgede, anti-HCV prevalansı %3.3' tür,

*Batı Avrupa;* bu bölgenin anti-HCV prevalansı %0.9' dur.

**Okyanusya:** anti-HCV prevalansı; %0.1' dir.

**Diğer:** anti-HCV prevalansı %1.9' dur.

**Toplam:** anti-HCV prevalansı %1.6' dır.

## **2.6. Hepatit C virus enfeksiyonunun bulaşma yolları**

Hepatit C virusun bulaşması, enfekte kan ile meydana gelmektedir (3). Hepatit C virusun bulaşması genellikle; "damar içi madde kullananların malzemelerini ortak kullanmaları, enfekte kan ve kan ürünleri nakli, sterilizasyon ve dezenfeksiyonu yetersiz yapılan tıbbi ekipman, güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar, riskli temas, enfekte kan ile temas eden cinsel uygulamalar" şekillerinde gerçekleşmektedir (3). Virusun sağlıklı bireye bulaşması için hasta bireyin saptanabilir seviyede viremisi olması gerekmektedir (126). Kan dışındaki vücut sıvılarında (tükürük, ter, idrar) HCV RNA düzeyi enfeksiyon oluşturamayacak kadar düşük miktarlardadır (127).

Hepatit C virus bulaşmasında başlıca yollar şunlardır;

*Parenteral bulaşma;* kan ve kan ürünleri transfüzyonu (3, 126, 128, 129), organ nakli (126), damar içi madde kullanımı (126), riskli temas ile (126) ve hemodiyaliz (130) ile gerçekleşen bulaşmalar ve nozokomiyal bulaşma (131) olarak belirtilebilir,

*Non-parenteral bulaşma*; güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar (132, 133), hasta anneden bebeğine geçiş (perinatal) (3), hasta bireyle ilişki (126), birden fazla bireyle ilişki (126), aile içi bulaşma (126), rezervuar konaklar sebebi ile gerçekleşen bulaşma (126) olarak belirtilebilir,

*Diğer bulaşma yolları*; dövme (134-136), akapunktur, piercing, manikür vb. uygulamalar (131), ortak kullanılan tıraş bıçağı (137), intranazal uyuşturucu veya kokain kullanımı ile gerçekleşen bulaşmalar olarak sıralanabilir (3).

Günümüzde, gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonlarından intravenöz madde kullanan insanların ortak kullandığı, başta enfekte iğneler olmak üzere diğer enfekte malzemeler sorumludur (138). Gelişmekte olan ülkelerde ise güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar ve kan transfüzyonu sorumludur (139, 140).

### **2.6.1. Parenteral bulaşma**

#### **2.6.1.1. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşma**

Transfüzyon yapılacak kanlarda HCV yönünden tarama yapılmaya başlanmadan önce (dünyada 1992, ülkemizde 1996 yılından önce) bu bulaşma şekli önemli bir sorundu ancak günümüzde geliştirilen immünoassay ve nükleik asit testleri kullanılarak kan ve kan ürünlerinin anti-HCV antikorları yönünden taranması ile ve immunglobülinler ve özel tekniklerle üretilmiş rekombinant pıhtılaşma faktörleri kullanılması ile bu bulaşma çok büyük oranda ortadan kaldırılmıştır (126, 128, 129).

#### **2.6.1.2. Hemodiyaliz ile bulaşma**

Hemodiyaliz hastalarında görülen karaciğer hastalıklarının nedenleri arasında ilk sıralarda HCV gelmektedir (130). Sürekli hemodiyalize giren hastalarda

HCV enfeksiyonu prevalansının yüksek olması, virusun ortamdaki bir kaynaktan da bulaşabildiğinin göstergesidir (141).

### **2.6.1.3. Organ nakli ile bulaşma**

Enfekte vericilerden organ transplantasyonu yapılan alıcılarda HCV enfeksiyonu gelişebilmektedir (126). Ayrıca nakil sırasında veya sonrasında yapılan kan transfüzyonu sonucunda da enfeksiyon meydana gelebilmektedir (126).

### **2.6.1.4. Nozokomiyal bulaşma**

Hastanelerde sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması ile ve tüm hastalara uygulanması gereken standart önlemlere dikkat edildiği takdirde nozokomiyal bulaşma riski düşüktür (142). Hepatit C virusun, hemodiyaliz ünitelerinde nozokomiyal bulaşması; kontamine yüzeyler, el hijyenine dikkat edilmemesi ve eldiven kullanılmaması sebepleri ile gerçekleşmektedir (126).

### **2.6.1.5. İntravenöz madde kullanımı ile bulaşma**

Bu bulaşma şekli ABD ile Batı, Kuzey ve Güney Avrupa' da büyük bir sorundur (143). Ülkemizde ise intravenöz madde kullanımı ile bulaşma riski düşüktür (144). Günümüzde HCV enfeksiyonlarının büyük bir kısmından madde bağımlılarının ortak kullandığı enfekte iğne başta olmak üzere ortak kullanılan malzemeler sorumludur (3, 145, 146).

### **2.6.1.6. Riskli temas ile meydana gelen bulaşma**

Diş hekimleri, cerrahlar başta olmak üzere sağlık çalışanlarının karşılaştığı tüm iğne kazalarının HCV ile enfekte hastalara ait olanları %1-%2 kadardır (147-149). Belgelenmiş HCV bulaşmalarından çoğu kez lümenli iğneler sorumlu olmakla birlikte, konjunktivaya sıçramış enfekte kanla, lümensiz iğneyle de bulaşma meydana gelebilmektedir (147-149). Ayrıca tüm sağlık çalışanları kesici-delici alet

yaralanmaları sebebi ile risk altındalardır (148). El hijyenine dikkat etmeyen ve eldiven kullanmayan sağlık çalışanları da risk altındalardır (126). Hastanelerde ve Ağız ve Diş Sağlığı Merkezlerinde tedavide kullanılan alet ve ekipmanların dezenfeksiyon ve sterilizasyonunun yetersiz olarak yapılması HCV bulaşma riskini artırmaktadır (126). Sözü edilen tüm bu risklere karşın diş hekimleri de dahil olmak üzere sağlık çalışanlarındaki HCV enfeksiyonu prevalansı genel toplumdakinden farklı değildir (126).

## **2.6.2. Non-parenteral bulaşma**

### **2.6.2.1. Güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar**

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, enjektörlerin birden fazla kişide kullanılması şeklinde gerçekleşen güvenli olmayan terapötik enjeksiyon uygulamaları ile oluşan bu bulaşma (132, 133), HCV enfeksiyonu ve diğer pek çok enfeksiyonun ortaya çıkmasında önemli bir tehlike oluşturmaktadır (132, 126).

### **2.6.2.2. Perinatal bulaşma**

Hasta anneden bebeğine HCV bulaşma riski (perinatal) oldukça düşüktür (126, 150). Koruyucu antikorların bunda rolü olduğu düşünülmektedir. Koruyucu antikorların süresi 18 ay olduğu için bu süre sonunda çocukta HCV RNA seviyesine bakılmalıdır (151). Anneden bebeğine HCV bulaşma riskini artıran faktörler; "annenin viral yükünün fazla olması, annede Human immunodeficiency virus (İnsan bağışıklık yetmezliği virus) (HIV) ve/veya başka kronik rahatsızlıkların olması ve virus genotipi" olarak belirtilebilmektedir (126). Hasta anneden bebeğine geçiş çoğunlukla hamileliğin son üç ayında meydana gelmektedir. Hamilelerde, membran rüptürü süresinin uzaması (6 saat ve üstü) ve rahim içi izlem, fetusa HCV bulaşma riskini artırmaktadır (152) fakat doğumun çeşidi bebekte enfeksiyon meydana

gelmesinde rol almamaktadır (126). Meme ucundaki yara veya çatlaklar etkenin bebeğe bulaşmasında rol oynamaktadır (153).

### **2.6.2.3. Cinsel yolla meydana gelen bulaşma**

Hepatit C virusun seksüel aktivite ile bulaşması henüz daha açıklığa kavuşmamakla beraber (126) virusun, semende, vajinal sekresyonda ve tükürükte bulunabildiği PCR yöntemleri ile gösterilmiştir (126). Fakat Hepatit C hastalarının eşlerinde anti-HCV antikorlarına rastlanma sıklığı %0.6 olup bu sıklık toplum ile farklı değildir (154). Enfeksiyonun akut evresinde, virusun eşe bulaşma ihtimali daha yüksektir (126). Ancak günümüzde, travmatik ilişki, cinsel yolla bulaşan başka hastalıkların var olması ve ayrıca çok eşli kişilerde, birden fazla kişiyle ve korumasız ilişkiye girenlerde, seks işçisi kadınlarda ve homoseksüel erkeklerde HCV enfeksiyonunun bulaşma tehlikesi daha yüksektir (3, 126, 150) fakat bunların delilleri fazla değildir (126).

### **2.6.2.4. Horizontal bulaşma**

Cinsellik dışında yakın temas ile meydana gelen horizontal bulaşma, HCV için önemli bir bulaşma yolu değildir (126). Ancak endemik bölgelerde, gelişmekte olan ülkelerde HCV enfeksiyonunun yaygınlığını artırmaktadır. Bu nedenle endemik bölgelerde evde tırnak makası, traş bıçağı, diş fırçası ortak kullanılmamalıdır (126).

### **2.6.3. Diğer bulaşma yolları**

Dövme (134-136), kozmetik işlemler, piercing, akupunktur, hacamat gibi uygulamalar, sünet uygulamaları, kan kardeşliği gibi ritüeller, endoskopi, intranazal uyuşturucu veya kokain kullanımı (3), temas sporları, hijyenik uygulamalar



yapmayan kuaför ve berberlerin (manikür, pedikür vb işlemler ile) de HCV enfeksiyonunun bulaşmasında rolleri vardır (155).

## **2.7. Hepatit C virus enfeksiyonunun doğal seyri**

Hepatit C virus enfeksiyonunun doğal seyri 3 aşamada meydana gelmektedir (156, 157). Birinci aşama; henüz hepatit ve vireminin tespit edilemediği *inkubasyon evresidir*; bu aşama; etkene maruz kalınan bulaşma dönemidir, ikinci aşama; *akut evredir*; bu dönemde hepatit ve viremi tespit edilebilir, üçüncü aşama; *kronik evredir*; bu dönem, akut evrenin başlangıcından 6 ay sonra başlar ve karaciğer iltihabı, fibroz, siroz, HSK ile karakterizedir (156, 157). İnkubasyon evresinin başladığı ve akut evrenin bittiği periyod "erken evre" olarak adlandırılmaktadır (156, 157).

Hepatit C virus kişiye bulaştıktan sonra kan ile karaciğere gider, karaciğer sinüzoidlerinin endotelini geçer ve hepatositleri enfekte eder (25, 27). Virus RNA' sını, füzyon ile hücre sitoplazmasına bırakılır (27, 98). Hepatositlerde enfeksiyon meydana gelir sonra çoğalma aşaması başlar (158). Karaciğer Kupffer hücreleri virusa ait RNA' yı algıladığı an kemokin salgılar ve monosit, makrofaj ve dendritik hücelere ait INF alfa ( $\alpha$ ) aktive olur ve INF uyarımlı genler etkilenir, virus ve tümörlere karşı doğal bağışıklıkta önemli görevleri olan doğal katil (natural killer) (NK) hücreleri aktive olurlar (159). Doğal katil hücreleri, karaciğere giderek INF gama ( $\gamma$ ) üretim ve salgılanmasına ek olarak majör doku uygunluk kompleksi II (major histocompatibility complex II) (MHC clas II), yardımcı (CD4+T) ve sitotoksik (CD8+T) T lenfositlere antijen sunmaya başlarlar (159). Makrofajların ve B lenfositlerin aktive olması ile replikasyon durur, virusun çoğalma hızı düşer (159). Buna karşılık olarak, doğal bağışıklıktan kaçmada anahtar faktör olan HCV' ye ait

NS3 ve NS4A proteazlar, INF üretimini sonlandırmaya çalışırlar (71). Enfeksiyon sırasında sitotoksik T lenfositlerinin cevabı, yardımcı T lenfositlerinden daha fazladır (160). Dendritik hücreler, Kupffer hücreleri ve diğer non-parenkimal hücreler, INF ve sitokin üretimine ve cevabına neden olan diğer viral molekülleri de tanıyabilmektelerdir (159).

Hepatit C virus zarf glikoproteinleri E1 ve E2, yoğun bir şekilde glikosile edilmekte ve bu glikanlar, virusun molekül ağırlığının yarısını oluşturmaktadırlar (160). Özellikle E2' de 9 adet glikolizasyon bölgesi bulunmaktadır ve bu kısımlar; HCV genotiplerinde çok iyi korunmaktadırlar (161). Bu glikanlar; nötralizan antikorların, E1 ve E2' ye ulaşmasını ve nötralize etmesini engellemektelerdir (161). Nötralizan antikorların baskılanması, Kronik Hepatit C virus enfeksiyonu (KHC) oluşumuna neden olmaktadır (162).

Doğal bağışıklık, HCV enfeksiyonuna karşı ilk savunmayı yapmaktadır ve kazanılmış bağışıklık yanıtını uyarmaktadır (161). Doğal bağışıklığın en önemli efektör hücreleri, NK hücreleridir (157), erken evrenin, kronik evreye dönüşmesini yani KHC oluşumunu engellemeye çalışmaktadırlar (157). Hepatit C virus enfeksiyonunda NK hücreleri ve T lenfositler, enfeksiyonda önemli bir rolü olan INF  $\gamma$  (163) sentezleyip salgılayarak hem doğal ve hem de kazanılmış bağışıklığın düzenlenmesine katkıda bulunmaktadırlar (164). Konağın doğal bağışıklık sisteminin güçlü olması; virusun erken dönemde algılanması ve enfeksiyonun ilk zamanlarında virusa verilen cevabın yeterli olması ve kazanılmış bağışıklığın aktivasyonunun gerçekleşmesi açısından önemlidir ve HCV enfeksiyonunun seyrini etkilemektedir (87). Fagositler (makrofajlar, nötrofiller, monositler), NK hücreleri ve sitotoksik T

lenfositlerden oluşan hücresel cevabın güçlü olması, iyileşmede önemli rol oynamaktadır (40).

Kronik HCV enfeksiyonlarında, NK hücreleri yeniden aktive olabilmektelerdir fakat bu aktivasyon sitotoksik etkinin artması, INF  $\gamma$  üretiminin ve salınımının azalması şeklinde olmaktadır (165).

Amerika Birleşik Devletleri' nde yapılan bir çalışmada, sürekli kan nakli olan hastalar, yaklaşık 20 yıl takip edilmiş ve bunların %51' inde siroz, %23' ünde KHC ve %5' inde ise HSK geliştiğinin tespit edildiği bildirilmiştir (166). Siroz oluşumuna karşı Hepatit C Antiviral Uzun Süreli Tedavisi (The Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis Trial) çalışmasında; ileri derecede fibrozu olan hastalarda; siroza ilerlemenin yılda %9.9 ve mortalite veya karaciğer naklinin %12.2, sirozu olan hastalarda; mortalite veya karaciğer naklinin %31.5 (167) ve ileri derecede fibrozu veya sirozu olan ve 5 yıl kadar izlenen hastalarda; mortalite oranının %12 oranlarında olduğu belirtilmektedir (168). Siroz olan hastalarda %0-%3 oranında HSK gelişebilmektedir (169, 170).

## **2.7.1. Hepatit C virus enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyen faktörler**

### **2.7.1.1. Konağa ait olan faktörler**

**Cinsiyet:** Erkek cinsiyette, kadın cinsiyete göre HCV enfeksiyonu oluşumuna yatkınlık vardır (171),

**İrk:** Siyah ırka mensup insanlar, beyaz ırka mensup insanlara kıyasla HCV ile enfekte olmaya daha yatkınlardır (172),

**Enfekte olunan yaş:** Etken ile 25 yaş ve daha öncesi enfekte olunmasında KHC oluşması ve siroz daha az görülmekte iken yaşlılarda portal dolaşımın yavaşlaması ve

bağışıklık sisteminin zayıflaması nedenleri ile 45-50' li yaşlarda KHC ve siroz oluşumu riski artmaktadır (173, 174),

**Enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi:** Etkenin kan transfüzyonu yolu ile alınması (viral yük miktarına bağlı olarak), inkubasyon süresinin kısılmasına ve enfeksiyonun hızlı gelişmesine neden olmaktadır (127, 175),

**Genetik faktörler:** Interleukin 28B sitokini (IL28B), tek nükleotid polimorfizmi varlığı, akut ve kronik enfeksiyonların prognozunda önemlidir; spontan klirens; C/C genotipli hastalarda (C/T ve T/T olan hastalara göre) ve ayrıca MHC class II DQB1\*0301 alelini taşıyan kişilerde daha yüksektir (171, 176),

Ayrıca obezite (172), HIV ve HBV ile koenfekte olan insanlarda (177), diabetes mellitus, hipogammaglobulinemili hastalarda (177), karaciğer yağlanması olan insanlarda (178, 179), damar içi madde kullananların enjeksiyon iğnesi, pamuk gibi malzemelerini ortak kullananmaları ile (146, 147), bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde (kanser hastası olanlar veya kemoterapi alanlar) (126), eşcinsel erkeklerde (126), cinsel partneri çok olan kişilerde (126), alkol ve sigara kullananlarda (172, 178, 179), meslekleri dolayısı ile risk altında olan insanlarda (126, 148-150), enfekte organ ile nakil olanlarda (126), ailesinde Hepatit C hastası bulunanlarda (126), steril olmayan malzemeler ile dövme (134-136), piercing, manikür, pedikür gibi uygulamalar yaptıranlarda (126), kontrolü yapılmayan veya yeterli yapılmayan makinelerde hemodiyalize girenlerde (130), taranmamış kan ve kan ürünü alan insanlarda; enfeksiyon oluşma riski daha fazladır (3, 128, 129).

#### **2.7.1.2. Virusa ait olan faktörler**

**Viral yük:** Hepatit C virus miktarı fazla olan hastalarda, hastalık seyri ağır olmaktadır (172),

**Viral genotip:** Tedavi şeklini ve süresini öngörebilmek için HCV genotip tespitinin yapılması gerekmektedir (172). Hepatit C virus G1 ile enfekte hastalarda kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edilme süresi diğer genotiplere göre daha uzun sürmektedir (180, 181),

**İnokulum miktarı** olarak belirtilebilmektedir.

### **2.7.1.3. Çevresel faktörler**

Alkol kullanımı, sigara kullanımı, uyuşturucu madde kullanımı ve kafein tüketimi; HCV enfeksiyonuna yatkınlık meydana getirmektedir (178, 179).

## **2.8. Hepatit C virus enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulguları**

Hepatit C virus enfeksiyonu; Akut Hepatit C virus enfeksiyonu (AHC) ve KHC olmak üzere, 2' ye ayrılmaktadır (3).

### **2.8.1. Akut Hepatit C virus enfeksiyonunun klinik bulguları**

Akut HCV enfeksiyonunun inkubasyon süresi; 2 hafta ile 6 ay arasındadır (3). Akut HCV enfeksiyonu, enfekte bireylerin sadece %15-%25' inde semptomatik seyretmekte, genellikle asemptomatik seyretmektedir (182). Bu semptomlar, temastan sonraki 4-12 hafta içinde (ortalama 7-8 hafta) ortaya çıkmakta ve genellikle 2-12 hafta sürmektedir (182). Klinik belirtiler; iştahsızlık, halsizlik, bulantı, karın ağrısı, sağ üst kadranda ağrısı, çabuk yorulma, eklem ve kas ağrıları, idrar renginde koyulaşma, gri renkte dışkı, hafif ateş, kaşıntı, döküntü ve sarılık gibi belirtilerdir (182). Semptomatik AHC geçirenlerde ve sarılık geçiren hastaların %35-%50' sinde spontan viral klirens yüksektir (182). Sarılık varlığının, HCV' ye karşı, enfeksiyonun başlangıcında oluşan güçlü bağışıklık tepkisinin sebep olduğu karaciğer inflamasyonunu ifade ettiği düşünülmektedir (182). Riskli temas öyküsü olan

kişilerin mutlaka serolojik, moleküler ve biyokimyasal olarak incelenmesi gerekir ki böylelikle AHC tanı konulma oranı artmaktadır (169).

### **2.8.2. Akut Hepatit C hastalarının laboratuvar bulguları**

Hepatit C virus ile enfekte olunmasını takip eden 6 ay, AHC olarak isimlendirilmektedir (182). Hepatit C virus ile temastan sonra sırasıyla meydana gelen aşamalar şunlardır; *previremik (tutulma) aşama*; HCV ile temastan 1-2 hafta sonra, virusun karaciğer hücrelerinde enfeksiyon oluşturduğu ve HCV RNA' nın saptandığı dönemdir (15, 182), *artış aşaması*; virusun hızlı bir replikasyon geçirdiği ve katlanarak arttığı, plazmada rahatlıkla tespit edilebildiği, 8-10 günlük dönemdir, *plato aşaması*; temastan 6-10 hafta sonra HCV RNA seviyesinin pik yaptığı ve ortalama 40-60 gün bu seviyede kaldığı sonra daha düşük seviyelere gerilediği dönemdir (182). Alanin aminotransferaz seviyesi, temastan 4-12 hafta sonra üst sınır değerinden 10-30 kat daha fazla yükselir, temastan ortalama 50-60 gün (20-150 gün arasında) sonra anti-HCV antikoru oluşur (182). Akut Hepatit C hastalarının %90' unda anti-HCV antikoru 3 ay sonra saptanabilmektedir (182). Ayrıca hastaların, %30' unda klinik bulgular saptandığı halde anti-HCV antikoru saptanamamaktadır (182). Bu nedenle, HCV enfeksiyonuna tanı konulmasında anti-HCV antikoru varlığının saptanması güvenilir bir yöntem değildir (182). Vireminin 6 aydan fazla sürmesi, KHC oluştuğunun göstergesidir (183).

Akut Hepatit C hastalarının; hastalığa uygun bir öyküsü olmalı, ALT değeri normal üst sınır değerinden 10 katı ve daha fazla olmalı (184), ikter olmalı ayrıca kronik karaciğer hastalıkları ekarte edilmiş olmalı, diğer akut hepatit etkenleri olmamalı ve anti-HCV antikoru, negatif veya düşük seviyelerde olmalı ve HCV RNA pozitif olmalıdır (185).

### 2.8.3. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun klinik bulguları

Kan ve kan ürünlerinin taranması sonucu HCV bulaşma oranı oldukça azalmış (126, 128, 129) ve dolayısı ile KHC insidansı oldukça düşmüş olmasına rağmen gelişmiş ülkelerde kronik hepatitlerin %70' inin ve hepatomların %60' ının sorumlusu HCV' dir (186). Hepatit C virus enfeksiyonu genelde asemptomatik seyir gösterdiği için (3) ağır karaciğer hastalığı veya siroz meydana gelmedikten sonra KHC, rutin serolojik ve biyokimyasal taramalarda, tesadüfen fark edilmektedir (187).

Kronik HCV enfeksiyonunun; %15' i kendiliğinden iyileşmekte, %25' i subklinik ve %60' ı ise kronik seyretmektedir (186). Kronik Hepatit C hastalarının %20-%30' unda 7-30 yıl süresinde siroz ve son dönem karaciğer hastalığı meydana gelmektedir (186).

Kronik Hepatit C hastalarının yaklaşık yarısında siroza dönüşüm meydana gelmektedir (188). Kronik HCV enfeksiyonunun siroza dönüşmesi; etken ile ileri yaşlarda enfekte olanlarda (özellikle erkeklerde) (173, 174), obezlerde (172), alkol kullananlarda (172, 178, 179), HIV ve HBV ile koenfekte olan hastalarda (177) daha yüksek oranlarda meydana gelebilmektedir (172).

Kronik Hepatit C hastalarının %40-%74' ünde en az bir veya daha fazla ekstrahepatik hastalık meydana gelebilmektedir (189, 190). Karaciğer dışında görülen bu hastalıklardan hematolojik olanlar; kriyoglobülinemi, kriyoglobülinemik vaskülit, non-Hodgin lenfoma, monoklonal gammopati, otoimmün hastalıklar; troid hastalıkları, subklinik otoantikör oluşumu, immuntrombositopeni ve dermatolojik olan hastalıklar; lichen planus, lökositoklastik vaskülit ve diğer hastalıklar; diabetes mellitus, insülin direnci, fibromyalji, glomerulonefrit olarak sayılabilir (177).

Kişinin, HCV ile karşılaşılması ile KHC meydana gelme süresi yaklaşık 10 sene, siroz gelişme süresi yaklaşık 20 sene ve HSK meydana gelme süresi yaklaşık 30 sene sürmektedir (174, 179, 191).

#### **2.8.4. Kronik Hepatit C hastalarının laboratuvar bulguları**

Kronik Hepatit C hastaları; anti-HCV pozitiflerdir ve plazmalarında saptanabilir seviyede HCV RNA mevcuttur (3). Kronik Hepatit C hastalarının yarısında karaciğer hasarı meydana gelmektedir ve bu hastalarda, ALT seviyesi; ya sürekli yüksek ya da bazen yüksek bazen ise normal seviyelerde seyretmektedir (191). Kronik Hepatit C hastalarının %30' unda; ALT seviyeleri normal sınırlarda olduğu halde bu hastaların %15-%20' sinde karaciğer biyopsisi sonucunda fibroz veya siroza rastlanabilmektedir (157, 129). Vireminin 6 aydan fazla sürmesi durumunda hastanın Kronik Hepatit C hastası olduğu kabul edilmektedir (183).

#### **2.8.5. Fulminant seyirli Hepatit C virus enfeksiyonu**

Akut HCV enfeksiyonu sebebi ile karaciğer fonksiyonlarının aniden bozulması ile meydana gelen ve genellikle karaciğer nekrozu, ensefalopati ve çoklu organ yetmezliğinin eşlik ettiği, yüksek mortaliteye neden olan (%65-%92), nadir rastlanan klinik sendromdur (182, 192, 193).

#### **2.8.6. Klinikte dikkat edilmesi gerekenler**

1. Akut HCV enfeksiyonunun büyük oranda herhangi bir belirti vermeden seyrettiği (3),
2. Akut Hepatit C hastalarında görülebilen spontan klirensin çocuklarda, gençlerde, kadınlarda, IL28B CC gen polimorfizmi olanlarda (171, 176) yüksek olabileceği (182),



3. Hepatit C hastalarının çoğunda KHC meydana gelme ve sonrasında siroz ve HSK'ya dönüşme riski olduğu (3),
4. Hepatit C virus enfeksiyonunda; hastaya (126, 155, 171-174, 176-179), virusa (172, 180, 181) ve çevreye (178, 179) bağlı faktörler olduğu,
5. Hepatit C hastalarında ekstrahepatik hastalıklar olabileceği (189, 190) hususlarına dikkat edilmesi gerekmektedir.

## **2.9. Hepatit C virus enfeksiyonunun tanısı**

Hepatit C virus enfeksiyonuna tanı konulması, serolojik ve moleküler testler ile yapılmaktadır (3, 194-196);

1. Serolojik testler (3, 194, 195),
2. Moleküler testler (3, 194,195).

### **2.9.1. Serolojik testler**

**Enzim İmmünoassay:** Hepatit C virus antijeninin veya virusa karşı vücutta meydana gelen anti-HCV antikorlarının saptanması temeline dayanan testlerdir (194-196). Hepatit C virus ile enfekte hastaların teşhis edilmesi amacıyla, virusun 1989 yılında keşfedilmesinden günümüze kadar 4 kuşak EIA yöntemleri geliştirilmiştir (196).

**Birinci kuşak testler (EIA-1):** Virusun NS4 bölgesinin rekombinant c100-3 epitopu kullanılarak oluşan antikor tespitine dayalıdır (196). Özgüllük ve duyarlılığın olmadığı bu testler ile etken 4-6 ayda saptanabilmekteydi (194).

**İkinci kuşak testler (EIA-2):** İlk olarak, 1992 yılında kullanılmaya başlanmış ve kor proteini, NS3, NS4 ve NS4 bölgesi için sırasıyla c22-3, c33c, c200 ve HC-31 epitopları kullanılmış olan bu kuşak testler klinikte daha kolay kullanılabilen hassas testlerdi (196) ve etkenin saptanması 10-24 haftaya indirildi (196-200).

**Üçüncü kuşak testler (EIA-3):** İlk olarak, 1996 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Kor proteini, NS3, NS4 için sırasıyla c22p, c33c, c100-3, 5-1-1p epitopları kullanılmış ve NS5 bölgelerinin saptanması temeline dayanmakta olan hassas, performansı yüksek ve 7-8 haftada sonuç veren testlerdi (196, 197, 129, 200, 201).

**Dördüncü kuşak testler (EIA-4):** Günümüzde kullanılmakta olan dördüncü kuşak testlere önceki kuşak testlerde kullanılanlara ek olarak E1, E2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A eklenerek çeşitlendirilmiştir. Kor proteini antijeninden iki farklı epitop eklenmiştir ve antijeni ve antikoru aynı anda saptayabildikleri için antijen-antikor kombo analizi olarak adlandırılmaktadırlar. Hassaslardır, kolay uygulanabilirler ve 26 günden daha kısa sürede sonuç vermektelerdir (196, 202-205). Bu testler; anti-HCV antikorunu tespit edenler, HCV kor proteini antijenini tespit edenler ve kor ve non-struktural proteinlerini eş zamanlı olarak belirleme prensibine dayalı çalışan çoklu antijen tespiti yapanlar olmak üzere 3 kısma ayrılmaktadırlar (196).

**Recombinant Immunblotting Assay (RIBA):** Anti-HCV antikorlarını tespit etmede kullanılmaktadırlar (196). Bu testte, HCV antijenleri (kor proteini, NS3, NS5) ve sentetik peptitler, nitroselüloz şerit üzerinde ayrı bantlar halinde mevcuttur (196). Altın standart olmayan RIBA testlerinin EIA' ya göre duyarlılığı düşüktür fakat özgüllüğü yüksektir (196). Günümüzde klinikte moleküler testlerin etkin kullanımı sebebi ile kullanılmayan RIBA testleri (195); önceden, kan bankalarında, etkenin kan transfüzyonu ile geçişini önlemek için, EIA-3 ile birlikte kullanılmaktaydı (206).

**Kemilüminesans Immunoassay:** Dalga boyu 300-800 nm olan radyasyonu yayarak parlayan bir molekül kullanılmaktadır. Serum örnekleri, anti-HCV antikorlarına özgü antijenlerle kaplanmış olan manyetik boncuklarla karşılaştırılır, anti-HCV antikorları yakalanır, izoluminol ile işaretlenmiş antikor ile tespit yapılır, substrat foton yayan

ürün meydana gelir ve sonra da fotonlar dedektör yardımı ile tespit edilir. Duyarlı, güvenilir, kısa sürede sonuç veren, basit tekniklerle çalışan bir sistemdir (207). Bu testler; anti-HCV antikorlarının tespitini yapanlar ve kor proteini antijeninin tespitini yapanlar olmak üzere 2 kısma ayrılırlar (196).

**Hızlı Immunoassay:** Sınırlı alt yapı ve laboratuvar şartlarında, manuel olarak kullanılırlar ve tek kullanımlıklardır. Günümüzde lateks aglütinasyon, immunofiltrasyon, immunokromatografik ve optik immunolojik hızlı immunoassay test çeşitleri kullanılmaktadır (196). Bu testler; anti-HCV antikorunu tespit edenler ve kor proteini antijenini tespit edenler olmak üzere 2 kısma ayrılmaktadırlar (196).

**Elektrokimyasal Immunosensörler:** Altın nanokompozitleri kullanılarak kor proteini antijeninin tespit edilmesi temeline dayanan, kor proteini antijeninin veya kor proteini antijenine karşı vücutta meydana gelen antikorun tespit edilebildiği, kısa sürede sonuç veren (208, 209), duyarlı ve düşük maliyetli testlerdir (210, 211). Bu yöntem ile çalışan testler kullanılarak; anti-HCV antikoru, kor proteini antijeni ve diğer antijenlerin tespiti yapılabilmektedir (196).

**Nanoteknoloji:** Günümüzde düşük maliyetli ve duyarlılığı yüksek olan, az miktarda örnekle çalışan, altın, gümüş, quantum gibi nanopartiküller veya karbon, silikon, manyetik boncuk gibi nanopartiküller oldukça ilgi görmektedir (194). Hepatit C virusun tespitinde altın ya da quantum nanopartiküller kullanılarak, anti-HCV antikoru, kor proteini antijeni veya diğer antijenler tespit edilebilmektedir (196). Bu testler ile nanopartiküller HCV helikaz enzimine bağlanmakta ve reaksiyon oluşturarak anti-HCV antikorlarının varlığı saptanmakta veya kor proteini antijeni veya diğer antijenlerin (E2, NS3 veya NS5B) varlığının belirlenmesinde, RNA aptamerleri kullanılmaktadır (196, 212, 213).

**Immunokromatografik Assay:** Yanal akış analizi olarak da adlandırılan bu testler ile anti-HCV antikoru ve kor proteini antijeni tespit edilebilmektedir (196). Taşınabilir, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli ve hızlı sonuç verdikleri için günümüzde tercih edilmekte olan bu testler ile anti-HCV antikoru ve kor proteini antijeninin tespiti yapılabilmektedir (196).

### 2.9.2. Moleküler testler

Serumdaki HCV RNA varlığının ve miktarının tespit edilmesi temeline dayanan testlerdir (182, 194, 195). Günümüzde, etkenin tanılanmasında kullanılan en duyarlı ve güvenilir yöntem olduğu için altın standart olarak kabul edilmektedir (182, 194, 196). Kişinin, HCV ile karşılaşmasından sadece 7-14 gün sonra serumda HCV RNA varlığı tespit edilebilmektedir (15, 182). Moleküler testler; etkenin tanılanmasında, tedavi rejiminin belirlenmesinde, tedaviye başlanmasında, tedavinin bitirilmesinde ve KVV' nin takibinde kullanılmaktadırlar (194, 188). Moleküler testler; anti-HCV antikorları pozitif olmadan ve serum aminotransferazlarında artış olmadan önce, serumda HCV RNA varlığını tespit edebilecek duyarlılıklardır, çok düşük düzeylerdeki HCV RNA varlığını bile saptayabilmekteledir (194).

Akut HCV enfeksiyonunda; anti-HCV negatif iken, HCV RNA tespit edilebilmesi ve birkaç hafta sonra anti-HCV antikorlarının pozitif olması AHC tanısını desteklemektedir (194). Ancak anti-HCV antikorlarının ve HCV RNA varlığının aynı anda tespit edilmesi durumunda AHC ile KHC' yi ayırmak zor olmaktadır (214, 3).

Kalitatif testler ile plazmadaki HCV RNA varlığı; ters transkripsiyon PCR tekniği ile çalışan (215), "Cobas Amplicor HCV testi 2.0 versiyonu, Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA" (194) ve transkripsiyon temelli

amplifikasyon (TMA) temeli ile alışan "Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, ABD" yöntemleri ile belirlenmektedir (216).

Kantitatif testler ile plazmadaki HCV RNA miktarı; internasyonal ünite/mililitre (IU/ml) birimi ile ve sinyal amplifikasyon yöntemi ya da hedef amplifikasyon yöntemleri (PCR, TMA) kullanılarak lmlenmektedir (194). Sinyal amplifikasyon (dallanmış DNA) yönteminde; hedef RNA' yı yakalamak için solid-faz oligonükleotid propları kullanılmaktadır. Sekonder Watson-Crick modeli DNA (bDNA) probu hibridizasyona uğradıktan sonra oluşan bDNA çoğaltma ürünleri enzimle konjuge edilmiş üçüncü bir proba bağlanmakta, substrat eklenmekte ve son olarak da hedef RNA miktarı ile oluşan kemilminisans orantılanmaktadır. Hedef (transkripsiyon temelli) amplifikasyon; T7 RNA polimeraz ve reverstranskriptaz enzimleri ile izotermal ortamda, saptanabilir düzeyde RNA' nın oluşturulabilmesi için çok sayıda kompleks reaksiyon zincirlerinden oluşmaktadır. Akridinyum etiketli probalar veya manyetik mikropartiküllerin kullanıldığı TMA işleminde; T7 RNA polimeraz bağlama bölgesi içeren primerler cDNA sentezlenmekte ve sonra çok sayıda kopyalanmaktadır. Bu RNA' nın çoğaltma ürünleri yeniden TMA' ya girerek yeni döngüde örnek olmaktadır. Kantitatif HCV RNA ölçen sistemler; "AccuGenes HCV, Abbot Molecular Inc., Des Plaines, IL, United States, COBASs Ampliprep/Cobas TaqMan version 2.0 (CAP/CTM, Roche Molecular Diagnostics), Versant HCV RNA version 3.0 (Siemens Healthcare Diagnostics)" olarak belirtilebilmektedir (194).

Bağışıklık sistemi baskılanmış olan kişilerde, HIV ile enfekte kişilerde, hemodiyaliz hastalarında; HCV enfeksiyonu tanısı konulması için antikor varlığı değil, kalitatif ve kantatif olarak HCV RNA araştırılmalıdır (194).

**Viral genotip tayini:** Kronik Hepatit C hastası olanlarda genotip tayini yapılarak; tedavi rejimi tespit edilerek nasıl bir tedavi uygulanacağına, hangi ilacın ne süre kullanılacağına karar verilmekte ve KVY tahmin edilmektedir (217, 218). Kor proteini, zarf glikoproteini E1 ve NS5B proteini veya 5'UTR bölgesi hedef alınmakta ve nükleotid sekanslaması yapıldıktan sonra PCR ile çoğaltılıp dizi analizleri yapılarak genotip tespiti yapılmaktadır (90, 194). Viral genotipin belirlenmesinde genellikle, en iyi korunan bölgeler olan kor proteini ve NS5B proteini ve 5'UTR bölgeleri hedef bölge olarak kullanılmaktadır (194).

Yakın zamanda, altın nanoparçacıkların kor proteinine veya virus RNA' sına bağlanarak dalga boyu oluşturan ve gözle tespit edilebilen tanılama biosensörlerinin kullanımı beklenmektedir (196).

Hepatit C virus enfeksiyonuna tanı konulmasında; ilk olarak anti-HCV antikorlarının varlığına bakılmalıdır; negatif kişilerde enfeksiyon bulunmamaktadır (195). Anti-HCV antikor tespit edilen kişilerde HCV RNA tespit edilmesi, HCV enfeksiyonu varlığını ifade etmektedir (195). Anti-HCV antikor mevcut olanlarda HCV RNA tespit edilememesi durumunda anti-HCV antikorları varlığı tekrar araştırılmalıdır (195).

### **2.9.3. Diğer testler**

#### **2.9.3.1. Biyokimyasal testler**

Serum transaminazları olan ALT ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri karaciğerde inflamasyon ve fibroz olduğunu gösteren biyokimyasal serum belirteçleridir fakat bu değerler normal iken de karaciğer hasarı olabileceği göz ardı edilmemelidir (16). Serum transaminazlarının yanı sıra hastaya ait; son 3 aya ait tam kan sayımı, protrombin zamanı (INR), açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, (glomerular

filtrasyon hızı) GFR, albumin, alkalin fosfataz, bilirubin düzeyleri, trombosit miktarı, haptoglobulin, apolipoprotein A1 ve alfa-2-makroglobulin testleri ve hastanın klinik durumu ile ilgili başka testlere de başvurulabilir (219, 220).

### **2.9.3.2. Karaciğer biyopsisi**

Hepatit C virus enfeksiyonu tanısı alan kişilerde, HCV enfeksiyonu dışındaki diğer karaciğer sorunlarının dışlanması ve karaciğerdeki hastalık şiddetinin belirlenmesi için, karaciğer biyopsisi ile karaciğerdeki nekroz ve inflamasyon derecelendirilerek, fibroz evrelendirilerek hastalığın doğal seyri ve tedavisi öngörülmektedir (221). Fibrozun ve evresinin belirlenmesinde karaciğer biyopsisi altın standarttır (222). İnflamasyonun derecelendirilmesi ve fibrozun evrelendirilmesi için kullanılan pek çok histolojik skorlama sistemleri vardır (220). En çok kullanılan skorlama sistemleri; Knodell, METAVİR ve Ishak sistemleri olup Scheuer ve Batts-Ludwing sistemleri de bulunmaktadır (220). Skorlama işlemi fibroz için; F0 ile F4 arasında ve nekroz için; A0 ile A3 arasındadır (223). Fibroz derecesi bu skorlama sistemleri ile değerlendirilerek hastalığın prognozu tahmin edilebilmekte, kullanılacak DEA' ya karar verilebilmekte, HSK varlığı incelenebilmektedir (220). Ancak invazif bir yöntem olan karaciğer biyopsisinin uygulanması sırasında “hastanın acı çekmesi, örneklem hataları ve az da olsa biyopsinin komplikasyonlara neden olabilmesi sorunları ve bazı kısıtlılıklar ve riskler” nedenleriyle, günümüzde alternatif non-invazif yöntemleri tercih edilmektedir (220).

### **2.9.3.3. Non-invazif yöntemler**

Non-invazif yöntemler ile karaciğer fibrozu belirleme yöntemleri; biyobelirteçlerin kullanıldığı yöntemler ve görüntüleme yöntemleri olmak üzere 2' ye ayrılmaktadır (220). Biyobelirteçlerin kullanıldığı yöntemler; "APRI (Aspartat

aminotransferaz-platelet oranı indeksi), FIB-4 (Yaş, ALT, AST ve trombosit oranının kullanıldığı yöntemdir) (224, 225), Fibrotest, Fibroindex, Forn İndeks, Hepa Score, ELF score, Fibrometre, FIBROspect II" olarak belirtilebilmektedir (220). En sık kullanılan serum belirteçleri; "AST, ALT, apolipoprotein A1, gama glutamil transferaz, bilirubin, trombosit miktarı, haptoglobin ve alfa-2-makroglobulin" gibi laboratuvar bulgularıdır (219, 220). Biyobelirteç yöntemleri; laboratuvar bulgularının, klinik parametrelerin, yaşın ve cinsiyetin dikkate alınarak uygulandığı algoritmalarıdır (220).

Diğer non-invazif yöntem; görüntüleme yöntemidir (220). Serum belirteçleri siroz varlığını işaret ettiği takdirde, fibrozisin tahmininde, karaciğer sertliğini belirlemek için "hepatik ultrason, fibro scan, strain elastografi (ARFİ), transient elastografi, shear wave elastografi, manyetik rezonans elastografisi" ile karaciğer elastikiyeti ultrasonik olarak değerlendirilebilmektedir (220).

Günümüzde, non-invazif yöntemler karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisinden daha kıymetli olan objektif yöntemlerdir (220, 225-227).

Non-invazif yöntemler ile karaciğerde fibroz olup olmadığı tahmin edilebilmekte (fakat evresi belirlenememekte), siroz ve HSK gelişme riskleri azaltılmakta ve biyopsi zorunluluğu ortadan kaldırılmak istenmektedir (220).

Hafif derecede fibrozu olan hastalar, ilerlemiş derecede fibrozu olan hastalara nazaran tedaviye daha iyi cevap vermektelerdir (165, 169, 188). Serum ALT seviyesi yüksek olan hastalarda, karaciğer fibrozu oluşma riski (ALT seviyesi normal hastalara göre) daha fazladır fakat ALT seviyesi normal Hepatit C hastalarının bir kısmının karaciğer biyopsilerinde ileri hasara rastlanmıştır (16).



## 2.10. Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisi

### 2.10.1. Akut Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisi

Akut HCV enfeksiyonu, büyük oranda sessiz seyrettiği için tanı konulması zor olup kendiliğinden iyileşme ilk 6 ay içerisinde ve %30 (%15-%45) civarındadır (3). Bu dönemde tedavi edilemediği için de %70 (%55-%85) gibi yüksek oranda kronikleşmektedir (3). Tanı konulduğu takdirde, uygun tedavi ile AHC' nin iyileşme oranı %80-%90 gibi yüksek oranlardadır (138).

Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan karaciğer hastalıkları çalışma derneği (AASLD) ve Amerika enfeksiyon hastalıkları derneği (IDSA)' nın yayımladığı klavuzlara göre "enfekte kişinin enfeksiyonu yenebileceği ihtimalinden dolayı tedaviye hemen başlanamaması (3), DEA ile tedaviye başlanma zamanının henüz açıklığa kavuşmamış olması (228), Akut Hepatit C hastalarının pegile (peg) INF ile tedavisinde başarılı sonuçlar alındığı gibi ciddi kontrendikasyonlardan da bahsedilmesi (229, 230) ancak AHC' nin tedavisinde DEA' nın kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmaması (175), Akut Hepatit C hastaları için henüz rutin tedavi seçeneklerinin oluşturulamamış olması" olarak belirtilebilen sebeplerden dolayı, hastanın etkeni bulaştırma riski de yoksa, AHC' nin tedavisi 6 ay sonra ertelenerek yapılmalıdır (177). Kısaca özetlenecek olursa; DEA kullanılarak uygulanacak tedavi şekli ve tedavi süresi ile ilgili belirsizliklerden dolayı AHC' nin tedavisi, henüz DEA kullanılarak standart hale getirilememiştir.

Akut HCV enfeksiyonunun DEA kullanılarak, genotiplere göre tedavisi aşağıda sunulmuştur (231);

*Tüm genotiplerin tedavisinde; 8 hafta, Sofosbuvir+Velpatasvir (SOF+VEL), SOF+VEL+Voxilaprevir (VOX), Glecaprevir+Pibrentasvir (GLE+PIB),*

*HCV G1b ile enfekte hastaların tedavisinde; 8 hafta, Paritaprevir/Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir (PTV/RTV+OBV+DSV), HCV G1, HCV G4, HCV G5, HCV G6 ile enfekte hastaların tedavisinde; 8 hafta, SOF+Ledipasvir (LDV) kullanılır.*

Akut HCV enfeksiyonunda tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla tedavi bittikten sonraki 12 hafta içinde viral yük (HCV RNA) kontrol edilir. Kalıcı virolojik yanıt; tedaviden 24 hafta sonra viral yük saptanamamasıdır fakat HCV RNA, 12. haftada saptanmazsa genellikle 24. haftada da negatif olarak saptanmaktadır (232).

### **2.10.2. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinin amaçları**

Kronik HCV enfeksiyonu, HCV' nin karaciğerde kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hepatosellüler nekroz meydana getirmesi ile meydana gelmekte ve HSK' ya dönüşebilmektedir (3). Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinin amacı; DEA kullanılarak HCV' nin yok edilmesi, siroz ve HSK meydana gelmemesinin sağlanması, ölüm ve bulaşmanın önlenmesi (172) ve KVY sağlanmasıdır (233).

### **2.10.3. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisine başlanmadan önce yapılması gerekenler**

Tedaviye başlanmadan önce; hastada diğer karaciğer hastalıklarının bulunup bulunmadığı, hastanın tedaviye cevabının nasıl olacağı, hastada HSK gelişme ihtimalinin tespit edilmesi amacıyla karaciğer hastalığının şiddetinin ve fibrozun hangi evrede olduğunun belirlenmesi ve temel virolojik parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir (177). Karaciğer biyopsisinde, orta şiddette nekrozu ve fibrozu olan hastaların tedaviye verdikleri cevap ileri derecede fibrozu ve

kompanse sirozu olanlardan daha iyi olmaktadır (165, 169, 188). Karaciğer hastalığının tespiti, uygulanacak tedavi rejiminin belirlenmesi, tedavi takibinin yapılması ve prognozun tahmin edilebilmesi için; klinik belirtiler ve non-invazif yöntemler birlikte kullanılarak değerlendirme yapılmaktadır (3, 177, 220, 225-227). Ayrıca hastanın enfekte olduğu genotip (217, 218), genel sağlık durumu, alkol kullanımının varlığı, siroz riski ve tedaviye cevap verme durumu da değerlendirilmelidir (155, 177).

Siroz olan hastada prognoz ve perioperatif risklerin tespit edilmesi amacıyla "Child Turcotte Pugh ve MELD" isimli iki skorlama sistemi kullanılmaktadır (234). Child Turcotte Pugh sınıflandırmasında mortalite ve morbidite oranları; Child Turcotte Pugh A olgularında (kompanse siroz) %10, Child Turcotte Pugh B olgularında (ciddi fonksiyonel bozukluk) %30 ve Child Turcotte Pugh C olgularında (dekompanse siroz) %82' dir (177, 234-236). MELD skoru ise kronik karaciğer hastalarının 3 ay içinde ölüm riskinin tahmin edilerek karaciğer nakli önceliğinin tespit edildiği bir skorlamadır ve 8' den küçük değerlerde mortalite oranı düşüktür (237).

Bütün Hepatit C hastaları tedavi öncesinde HBV ve HAV yönünden incelenmeli ve seronegatifler aşılanmalılardır (238). Bunun yanı sıra hastanın; alkol kullanıp kullanmadığı ve kullanıyorsa miktarı, HIV koenfeksiyonu olup olmadığı, immünitesi, hemokromatoz, diabetes mellitus, obezite ve diğer genetik ya da metabolik hastalıkları olup olmadığı, böbrek fonksiyonları, olası ilaç toksisiteleri araştırılmalıdır (155, 177). Hastanın, otoantikörleri ve serum demir ve demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri ölçülmelidir (239). Hepatit C hastalarında; insülin

direnci ve tip 2 diyabetle karşılaşma ihtimaline karşı tedavi öncesi AKŞ kontrol edilmelidir (240).

Karaciğer hasarının tespit edilmesi açısından biyokimyasal olarak; ALT, AST, alkalen fosfataz, total bilirubin, albumin seviyeleri ve AKŞ belirlenmeli, ayrıca tam kan sayımı, (anti-koagulanların etkili olup olmadığının tespiti için) INR, (böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için) GFR, (karaciğerin detoksifikasyon yapısı yapımadığının tespiti için) gama glutamil transpeptidaz (219, 241) testleri yapılmalıdır (219, 220).

#### **2.10.4. Karaciğer hastalığının şiddeti ve temel virolojik parametreler**

Tedavi rejimlerini ve seçeneğini ve tedavi süresini belirlemek ve tedavinin prognozunu tahmin edebilmek için karaciğer hastalığının şiddetinin ve fibroz ve derecesinin belirlenmesi gerekmektedir (177, 242). Karaciğer fibrozu, karaciğer biyopsisi ile veya non-inzavif yöntemlerle tespit edilebilmektedir (220, 222, 225-227). Non-inzavif yöntemler ve serum biyobelirteçleri kullanılarak hastada fibroz olup olmadığı hakkında objektif bilgiler edinilmektedir fakat evresi belirlenmemektedir (225-227). Günümüzde, fibroz; "APRI; AST/trombosit oranı indeksi ve AAR; AST/ALT oranı (225, 226), Fibrotest, Fibroindeks, Forn İndeks, Hepa Score, ELF score, Fibrometre, FIBROspect II" ve "hepatik ultrason, fibro scan, strain elastografi (ARFI), transient elastografi, shear wave elastografi, manyetik rezonans elastografisi" olarak sınıflanlandırılan 2 çeşit non-inzavif yöntem kullanılarak belirlenmektedir (220). İleri derecede fibrozu olan hastalar; siroz gelişebilmesi ihtimalinden dolayı klinik olarak (splenomegali, portal hipertansiyon vb.) ve laboratuvar olarak (serum albumin ve bilirubin değerleri, protrombin zamanı)

değerlendirilmeli ve hastalar, HSK gelişme riski açısından 6 ayda bir takip edilmelilerdir (177).

Tedavide kullanılacak DEA' nın, tedavi şeklinin ve tedavi süresinin belirlenmesi için bireyin enfekte olduğu HCV genotipinin belirlenmesi (217, 218) ve HCV RNA seviyesinin tespit edilerek değerlendirme yapılması gerekmektedir (182, 194). Tedavi için seçilecek olan DEA ve tedavi süreleri; HCV G1 ile enfekte hastalarda alt tiplere göre farklılık gösterdiği için alt tipin belirlenmesi gerekmektedir (177, 243).

Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde birincil seçenek olan DEA' ya karşı tedavi sırasında direnç gelişebildiği gibi tedavi öncesi HCV doğal olarak dirençli olabilmektedir. Ancak günümüzde rutin kullanımda ilaç direncini araştıran standart bir test bulunmamaktadır. Ayrıca doğal dirençlerin KVV üzerine önemli bir etkisi de gösterilmemiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı, günümüzde tedavi öncesinde rutin direnç analizi yapılması tavsiye edilmemektedir (108, 244, 245).

#### **2.10.5. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinin endikasyonları**

Daha önce HCV enfeksiyonu tedavisi almış veya hiç tedavi olmamış (tedavi naif) bütün Kronik Hepatit C hastaları, herhangi bir kontrendikasyon olmadıkça DEA kullanılarak tedavi edilmelilerdir (177, 246). Tedavi edilmesi öncelikli olan hastalar; METAVIR skoru F3/4 evresinde olanlar, dekompanse sirozu olan hastalar, HIV ve/veya HBV ile koenfekte olanlar, karaciğer nakli olması gerekenler, karaciğer naklinden sonra HCV enfeksiyonu nüks edenler, KHC' ye bağlı alkolik olmayan hepatosteatozu olanlar, ilerlemiş ekstrahepatik bulguları olanlar, HCV bulaştırma riski olan kişiler (damar içi uyuşturucu madde kullananlar, homoseksüeller,

hemodiyaliz hastaları ve mahkûmlar) ve yaptığı iş ve gerçekleştirdiği işlemler sebebiyle HCV bulaştırma riski olan sağlık çalışanlarıdır (177, 246). METAVIR skoru F0/1 olan ve ekstrahepatik bulguları bulunmayan hastalarda tedavi ertelenebilmektedir (177, 246). Ekstrahepatik bulguları olan, uzun yaşama ihtimali olmayan hastalara tedavi tavsiye edilmemektedir (246).

#### **2.10.6. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinin kontrendikasyonları**

Günümüzde, iyi tolere edilebilen, oral kullanılan, kısa zamanda KVVY oluşmasını sağlayan DEA' ların, Kronik Hepatit C hastalarının tedavisinde kontrendike olduğu durum söz konusu değildir (247). Fakat ciddi böbrek yetmezliği olan hastalara ve diyaliz hastalarına SOF kullanımı (vücuttan böbrek yoluyla uzaklaştırıldığı için) önerilmemektedir (248).

#### **2.10.7. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinde, tedaviye yanıt çeşitleri**

Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde, tedaviye yanıt çeşitleri şunlardır (249);

**Hızlı virolojik yanıt:** Tedavinin 4. haftasında HCV RNA seviyesinin 50 IU/ml' nin altına inmesidir.

**Erken virolojik yanıt:** Tedavinin 12. haftasında HCV RNA seviyesinin en az 2 log<sub>10</sub> azalması veya negatif olmasıdır.

**Tedavi sonu yanıt:** ALT düzeyinin normal sınırlarda olması biyokimyasal yanıt, HCV RNA' nın negatif olması virolojik yanıttır.

**Kalıcı virolojik yanıt:** Hastanın, tedavi bitiminde ve tedaviden sonraki 24 haftalık takibi sonunda HCV RNA' nın negatif kalmasıdır.

**Yanıtsızlık:** Tedavi boyunca HCV RNA' nın sürekli pozitif devam etmesidir.

**Kısmi Yanıt:** HCV RNA seviyesinde 2 log<sub>10</sub>' dan fazla düşüş olması fakat saptanamayan seviyelere gelmemesidir.

**Nüks:** Tedavi sonunda virolojik yanıt oluşmasına rağmen tedavi bitiminden sonra HCV RNA' nın yeniden pozitif olmasıdır.

**Tedavi altında alevlenme (Breakthrough):** Virolojik yanıt oluşmuş hastanın tedavisi sürerken ALT seviyesinin yükselmesi ve HCV RNA' nın yeniden pozitif hale gelmesidir. En sık tedavinin 4. veya 5. aylarında rastlanmaktadır.

#### **2.10.8. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar**

Bu ilaçlar; indirekt etkili antiviral ilaçlar (İDEA) ve DEA olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar ve iki grubun etki mekanizmaları farklıdır (250).

##### **2.10.8.1. İndirekt etkili antiviral ilaçlar ve etki mekanizmaları**

İndirekt etkili antiviral ilaçlar; Peg INF ve Ribavirin (RBV)' dir (251). Günümüzde tercih edilmeyen bu antiviral ilaçların kullanımı sırasında tedavinin sonlandırılmasına sebep olabilecek önemli yan etkiler meydana gelebilmektedir (250, 251).

**Pegile interferon:** Bakteri, virus ve parazitlere karşı cevap olarak konak vücudunda üretilerek salınan, sitokin sınıfına ait protein olan INF; HCV' nin hücre içine girişini ve protein sentezini engelleyerek, MHC' lerin ekspresyonunu ve NK' ların aktivitesini artırmaktadır (252, 253). İnterferonun serum yarı ömrünü artırmak, antijenik özelliğini azaltmak ve proteolize dayanıklı hale getirmek için pegilasyon işlemi yapılır. Bu işlemde INF, mono-metoksi-poli-etilen-glikol (Peg) molekülüne kovalen bağlarla bağlanmaktadır (254). İki tane peg INF molekülü vardır; bunlar peg INF alfa-2a ve peg INF alfa-2b' dir (251).

**Ribavirin:** Virus replikasyonunu inhibe ettiği, virüsü öldürdüğü ve mutajenik etki yaptığı ve T helper sitokin dengesini değiştirerek etki ettiği düşünülmektedir (252, 253). Ribavirin, INF ile birlikte kullanıldığında virus üzerinde etkili olmaktadır (251). Ribavirin kullanımında; döküntü, hemolitik anemi ve öksürük gibi yan etkiler meydana gelebilmektedir ve bunlar doz azaltılmasıyla yönetilebilmektedir (251, 254).

#### **2.10.8.2. Direkt etkili antiviral ilaçlar ve etki mekanizmaları**

Direkt etkili antiviral ilaçlar, HCV replikasyon siklusunu farklı basamaklarda inhibe etmektedirler (107, 108, 255). Genel olarak etki ettikleri genom bölgesine göre 3'e ayrılmaktadırlar (107, 108, 255); bunlar;

1. NS3/NS4A gen bölgesi proteinlerini etkileyen proteaz inhibitörleri; Simeprevir (SMV), Boceprevir, RTV, Telaprevir, Grazoprevir (GRZ), PTV, GLE, Asunaprevir, Vedroprevir,
2. NS5A gen bölgesi inhibitörleri; Daclatasvir (DCV), VEL, Elbasvir (EBV), OBV, LDV, PIB,
3. NS5B gen bölgesinde kodlanan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi inhibitörleri; SOF, DSV, Beclabuvir' dir (248).

Bu ilaçlar ve kullanım şekilleri aşağıda sunulmuştur;

**Sofosbuvir:** Hepatit C virusa ait nükleotid analogunu ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek HCV RNA sentezini engellemektedir (107, 255). Vücuttan uzaklaştırılması, %80 oranında böbreklerden ve %15 oranında gaita ile gerçekleşmektedir (255, 248). Hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir fakat ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı uygun değildir (256, 252).



**Sofosbuvir ve Daclatasvir:** Daclatasvir; NS5A replikasyon kompleksi inhibitörüdür (254). Böbrek yetmezliği yaşayanlarda güvenli bir şekilde kullanılabilir (254). Pangenotipik etki yapan bir kombinasyondur (257).

**Sofosbuvir ve Ledipasvir:** Ledipasvir; NS5A replikasyon kompleksi inhibitörüdür (255), vücuttan safra yoluyla ve SOF ise böbrekler ile uzaklaştırılmaktadır (107, 246, 258). Hepatit C virus G1, HCV G4, HCV G5, HCV G6 genotiplerinin tedavisinde kullanılan bir kombinasyondur (257).

**Sofosbuvir ve Velpatasvir:** Velpatasvir; NS5A replikasyon kompleksi inhibitörüdür (107, 255). Pangenotipik etki eden bir kombinasyondur (257). Sofosbuvir böbrekler ile ve VEL ise safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (246, 258).

**Paritaprevir-Ritonavir, Ombitasvir ve Dasabuvir:** Paritaprevir, NS3/NS4A proteaz inhibitörüdür (107, 255). Ombitasvir, PTV ve RTV ile birlikte kullanılan NS5A inhibitörüdür (107, 254). Dasabuvir, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin nonnükleozid inhibitörüdür (255, 259). Bu kombinasyon; HCV G1a, HCV G1b ve HCV G4 tedavisinde kullanılmaktadır (257).

**Grazoprevir ve Elbasvir:** Grazoprevir, NS3/NS4A proteaz inhibitörüdür (107, 255, 257). Elbasvir, NS5A inhibitörüdür (257, 260). Karaciğerde metabolize edilen GRZ/EBV safra ve dışkı ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır (258). Bu kombinasyon; HCV G1 ve HCV G4 tedavisinde kullanılmaktadır (257).

**Asunaprevir, Daclatasvir ve Beclabuvir:** Asunaprevir, ikinci nesil NS3/NS4A proteaz inhibitörüdür (258). Daclatasvir, NS5A gen bölgesi inhibitörüdür (261). Asunaprevir gaitayla, DCV ise %50' si metabolize edilmeden büyük kısmı gaita ve az kısmı ise idrarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (246, 260). Beclabuvir; RNA' ya bağımlı RNA polimeraz enziminin (NS5B) nonnükleosid inhibitörüdür (262).

**Simeprevir:** Simeprevir, NS3/NS4A proteaz inhibitörüdür (107, 258). Vücuttan uzaklaştırılması safra yoluyla gerçekleşmektedir (263) ve böbrek yetmezliği olan hastalara zarar vermemektedir (264).

**Telaprevir ve Boceprevir:** Birinci nesil DEA olan Telaprevir ve Boceprevir NS3/NS4A inhibitörleridir (255, 265). Ribavirin ve Peg INF ile Telaprevir veya Boceprevir kombinasyonu KVY oranını artırmaktadırlar (265).

**Glecaprevir ve Pibrentasvir:** Glecaprevir, NS3/NS4A proteaz inhibitörüdür ve NS5A inhibitörü olan PIB ile birlikte kullanıldığında bütün genotipler üzerinde etkili ve sürekli KVY elde edilmesini sağlamaktadırlar (266). Kompanse sirotik hastalarda, HIV ile koenfekte hastalarda ve (böbreklerden çok az miktarlarda atıldıkları için) böbrek rahatsızlığı olan hastalarda güvenli bir şekilde kullanılabilirlerdir (254).

#### **2.10.9. Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun tedavisi**

Kronik HCV enfeksiyonunun DEA kullanılarak, genotiplere göre tedavisi aşağıda sunulmuştur (231);

##### **2.10.9.1. HCV G1 ile enfekte hastalarda tedavi**

*1. HCV G1 ile enfekte, SOF±Peg INF±RBV tedavisi başarılı olmamış non-sirotik ve sirotik hastalarda;*

12 hafta, SOF+VEL+VOX, SOF+LDV+RBV, GLE+PIB, GRZ+EBV (HCV G1a ile enfekte olanlarda, HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml ve daha düşük olanlarda) kullanılır,

16 hafta, GRZ+EBV+RBV (HCV G1a ile enfekte olanlarda, HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml' den yüksek olanlarda) kullanılır.

2. *HCV G1 ile enfekte, proteaz inhibitörü+Peg INF+RBV tedavisi başarılı olmamış non-sirotik hastalarda;*

12 hafta, SOF+LDV, SOF+DCV, SOF+VEL, GLE+PIB, GRZ+EBV (HCV G1a ile enfekte olanlarda, 16 hafta), SOF+VEL+VOX kullanılır.

3. *HCV G1 ile enfekte, proteaz inhibitörü+Peg INF+RBV tedavisi başarılı olmamış sirotik hastalarda;*

12 hafta, SOF+LDV+RBV, SOF+VEL+VOX, SOF+DCV+RBV, SOF+VEL, GLE+PIB, GRZ+EBV+RBV (HCV G1a ile enfekte olanlarda, 16 hafta),

24 hafta, SOF+LDV, SOF+DCV kullanılır.

4. *HCV G1 ile enfekte, NS5A inhibitörü ile tedavisi başarılı olmamış hastalarda;*

12 hafta, SOF+VEL+VOX,

16 hafta, GLE+PIB, GLE+PIB+SOF (proteaz inhibitörü kullananlarda) kullanılır.

#### **2.10.9.2. HCV G1b ile enfekte hastalarda tedavi**

1. *HCV G1b ile enfekte, naif ve non-sirotik hastalarda;*

8 hafta, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX, SOF+LDV (HCV RNA seviyesi, 6 milyon IU/ml' den düşük olanlarda),

12 hafta, SOF+LDV (HCV RNA seviyesi, 6 milyon IU/ml' den yüksek olanlarda), SOF+DCV, SOF+VEL, PTV+RTV+OBV+DSV ( $\leq$ F2 ise tedavi 8 hafta olabilir), GRZ+EBV kullanılır.

2. *HCV G1b ile enfekte, naif ve sirotik hastalarda;*

12 hafta, PTV+RTV+OBV+DSV, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX, GRZ+EBV, SOF+DCV, SOF+VEL kullanılır.

3. *HCV G1b ile enfekte, Peg INF+RBV tedavisine cevap vermeyen, non-sirotik hastalarda;*

8 hafta, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX,

12 hafta, SOF+LDV, SOF+VEL, SOF+DCV, PTV+RTV+OBV+DSV, GRZ+EBV kullanılır.

*4. HCV G1b ile enfekte, Peg INF+RBV tedavisine cevap vermeyen, sirotik hastalarda;*

12 hafta, SOF+LDV, SOF+VEL, SOF+VEL+VOX, GLE+PIB, PTV+RTV+OBV+DSV, GRZ+EBV kullanılır.

### **2.10.9.3. HCV G1a ile enfekte hastalarda tedavi**

*1. HCV G1a ile enfekte, naif ve non-sirotik hastalarda;*

8 hafta; GLE+PIB, SOF+VEL+VOX, SOF+LDV (HCV RNA seviyesi, 6 milyon IU/ml' den düşük olanlarda),

12 hafta, SOF+LDV (HCV RNA seviyesi, 6 milyon IU/ml' den yüksek olanlarda), PTV+RTV+OBV+DSV+RBV, SOF+DCV, SOF+VEL, GRZ+EBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml veya daha düşük olanlarda),

16 hafta, GRZ+EBV+RBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml' den yüksek olanlarda) kullanılır.

*2. HCV G1a ile enfekte, naif ve sirotik hastalarda;*

12 hafta, SOF+LDV, SOF+VEL+VOX, SOF+VEL, GLE+PIB, GRZ+EBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml veya daha düşük olanlarda),

16 hafta, GRZ+EBV+RBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml' den yüksek olanlarda),

24 hafta, PTV+RTV+OBV+DSV+RBV kullanılır.

*3. HCV G1a ile enfekte, Peg INF+RBV tedavisine cevap vermemiş non-sirotik hastalarda;*

8 hafta, SOF+VEL+VOX, GLE+PIB,

12 hafta, SOF+LDV, SOF+DCV, SOF+VEL, PTV+RTV+OBV+DSV+RBV, GRZ+EBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml veya daha düşük olanlarda)

16 hafta, GRZ+EBV+RBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml' den yüksek olanlarda) kullanılır.

*4. HCV G1a ile enfekte, Peg INF+RBV tedavisine cevap vermemiş sirotik hastalarda;*

12 hafta, SOF+VEL, SOF+VEL+VOX, SOF+LDV, GLE+PIB, GRZ+EBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml veya daha düşük olanlarda),

16 hafta, GRZ+EBV+RBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml' den yüksek olanlarda),

24 hafta, PTV+RTV+OBV+DSV+RBV kullanılır.

#### **2.10.9.4. HCV G2 ile enfekte hastalarda tedavi**

*1. HCV G2 ile enfekte, naif veya Peg INF+RBV tedavisi başarısız olmuş non-sirotik hastalarda;*

8 hafta, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX,

12 hafta, SOF+VEL, SOF+DCV kullanılır.

*2. HCV G2 ile enfekte, naif veya Peg INF+RBV tedavisi başarısız olmuş sirotik hastalarda;*

12 hafta, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX, SOF+VEL, SOF+DCV kullanılır.

*3. HCV G2 ile enfekte, DEA kullanılmış olan hastalarda;*

12 hafta, SOF+VEL, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX kullanılır.

### **2.10.9.5. HCV G3 ile enfekte hastalarda tedavi**

*1. HCV G3 ile enfekte, naif ve non-sirotik hastalarda;*

8 hafta, GLE+PIB ve SOF+VEL+VOX,

12 hafta, SOF+VEL ve SOF+DCV kullanılır.

*2. HCV G3 ile enfekte, naif ve sirotik hastalarda;*

12 hafta, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX, SOF+DCV+RBV,

24 hafta, SOF+DCV kullanılır.

*3. HCV G3 ile enfekte, Peg INF+RBV tedavisi almış, non-sirotik hastalarda;*

12 hafta, SOF+VEL, SOF+VEL+VOX, GLE+PIB, SOF+DCV+RBV kullanılır.

*4. HCV G3 ile enfekte, Peg INF+RBV tedavisi almış, sirotik hastalarda;*

12 hafta; SOF+VEL+VOX, SOF+VEL+RBV,

16 hafta; GLE+PIB ve 24 hafta; SOF+DCV+RBV kullanılır.

*5. HCV G3 ile enfekte, DEA kullanılmış olan hastalarda;*

12 hafta, SOF+VEL+VOX kullanılır.

*6. HCV G3 ile enfekte, siroz veya NS5A inhibitörü kullanmış olan hastalarda;*

12 hafta, SOF+VEL+VOX+RBV kullanılır.

### **2.10.9.6. HCV G4 ile enfekte hastalarda tedavi**

*1. HCV G4 ile enfekte, naif ve non-sirotik ve sirotik hastalarda;*

8 hafta, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX,

12 hafta, SOF+LDV, PTV+RTV+OBV+RBV, SOF+DCV, SOF+VEL, GRZ+EBV, GLE+PIB (siroz olan hastalarda), SOF+VEL+VOX (siroz olan hastalarda) kullanılır.

*2. HCV G4 ile enfekte, daha önce tedavi almış, non-sirotik veya sirotik hastalarda;*

12 hafta, SOF+LDV+RBV, SOF+DCV+RBV, SOF+VEL, PTV+RTV+OBV+RBV,

GLE+PIB, SOF+VEL+VOX, GRZ+EBV+RBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml ve düşük olanlarda) kullanılır.

16 hafta, GRZ+EBV+RBV (HCV RNA seviyesi, 800 000 IU/ml' den yüksek olanlarda),

24 hafta, SOF+LDV, SOF+DCV kullanılır.

*3. HCV G4 ile enfekte, DEA kullanılmış olan hastalarda;*

12 hafta, SOF+VEL+VOX kullanılır.

#### **2.10.9.7. HCV G5 veya HCV G6 ile enfekte hastalarda tedavi**

*1. HCV G5 veya HCV G6 ile enfekte, naif ve non-sirotik hastalarda;*

8 hafta, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX

12 hafta, SOF+LDV, SOF+DCV, SOF+VEL kullanılır.

*2. HCV G5 veya HCV G6 ile enfekte, naif ve sirotik hastalarda;*

12 hafta, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX, SOF+LDV, SOF+VEL kullanılır.

*3. HCV G5 veya HCV G6 ile enfekte, DEA kullanılmış olan non-sirotik veya sirotik hastalarda;*

12 hafta, SOF+VEL+VOX kullanılır.

*4. HCV G5 veya HCV G6 ile enfekte, Peg INF+RBV tedavisi almış, non-sirotik ve sirotik hastalarda;*

8 hafta, GLE+PIB, SOF+VEL+VOX,

12 hafta, SOF+VEL, SOF+LDV, SOF+DCV+RBV, GLE+PIB (siroz olan hastalarda), SOF+VEL+VOX (siroz olan hastalarda),

24 hafta, SOF+DCV kullanılır.

### 2.10.9.8. Dekompansasyon sirotik hastalarda tedavi

Dekompansasyon sirotik hastalarda, hepatik dekompanasyonu olumsuz etkileyeceği için proteaz inhibitörleri ve Peg INF kullanılmamalı (267) ve SMV, PTV, GRZ, GLE, VOX tercih edilmemelidir (246). MELD skoru 18 ve daha fazla olan hastalardan 6 ay içinde nakil olabilecek hastalarda tedavi karaciğer naklinden sonra yapılmalıdır (231).

*Hepatit C virus G1, HCV G4, HCV G5, HCV G6 ile enfekte dekompanse sirotik hastalarda;* 12 hafta, SOF+LDV+RBV ve SOF+VEL+RBV, SOF+DCV+RBV kullanılmaktadır fakat RBV tedaviden çıkarılırsa aynı kombinasyonlar 24 hafta uygulanmalıdır (231). *Bu genotiplerle enfekte olan ve önceden SOF veya NS5A inhibitörü içeren DEA kullanılarak yapılan tedaviye cevap vermeyen dekompanse sirotik hastalarda;* 24 hafta, SOF+LDV+RBV veya SOF+VEL+RBV kullanılmaktadır (231). *Hepatit C virus G1 ve HCV G4 ile enfekte dekompanse hastalara;* 12 hafta, SOF+DCV+RBV veya 24 hafta, SOF+DCV-RBV uygulanmaktadır (231).

*Hepatit C virus G2 ve HCV G3 ile enfekte dekompanse sirotik hastalarda;* 12 hafta, SOF+VEL+RBV, SOF+DCV+RBV veya 24 hafta, SOF+DCV-RBV kullanılmaktadır (231). *Hepatit C virus G2 ve HCV G3 ile enfekte olan ve önceden SOF veya NS5A inhibitörü içeren DEA kullanılarak yapılan tedavisi başarılı olmamış dekompanse sirotik hastalarda;* 24 hafta, SOF+VEL+RBV veya SOF+DCV+RBV kullanılmaktadır (231).



### 2.10.9.9. Atipik olgularda tedavi

Bu gruba, HIV ve HBV ile koenfekte olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, solid organ transplant alıcıları, madde bağımlısı olan hastalar girmektedir.

İnsan bağışıklık yetmezliği virus ile koenfekte Hepatit C hastalarında antiretroviral tedaviye devam edilerek, GLE (300 miligram (mg))+PIB (120mg), SOF+VEL, SOF (400mg)+VEL (100mg)+VOX (100mg), EBV+GRZ kombinasyonları kullanılır (231).

Hepatit C virus ile koenfekte olan HBV hastalarının tedavileri gerçekleştirilmeli, DEA kullanılarak tedavi olan HBV hastaları, tedavi bitiminden 3 ay sonrasına kadar Hepatit B virusa ait DNA (HBV DNA) yönünden takip edilmelilerdir (231). Hepatit B virus yüzey antijeni (HBsAg) negatif olan ve HBV yüzey antikoru (anti-HBs) ve/veya HBV çekirdek antikoru (anti-HBc) immunglobulinleri pozitif olan hastalarda reaktivasyona rastlanmamaktadır (231). Fakat bu hastaların ALT seviyeleri kontrol edilmeli ve ALT seviyesi yüksek olan hastalar HBV reaktivasyonu yönünden incelenmelidir (268).

Hepatit C virus ile enfekte olan hastalarda kronik böbrek yetmezliği gelişme riski yüksektir (269). Kronik böbrek yetmezliği olanlardan; GFR; 30/ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve fazla olanlar diğer hastalar gibi tedavi edilmelilerdir fakat GFR; 30/ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> den az olan ya da hemodiyalize girenlerin deneyimli, donanımlı merkezlerde sağaltılmaları gerekmektedir (231).

Solid organ transplant alıcılarında; *bütün HCV genotipleri için*, 12 hafta, SOF+VEL, SOF+DCV+RBV kullanılmaktadır (231). *Hepatit C virus G1, HCV G2,*

*HCV G3, HCV G4, HCV G5, HCV G6 ile enfekte, GFR; 30ml/dakikadan az olan hastalarda; 12 hafta, GLE+PIB, HCV G1, HCV G4, HCV G5, HCV G6 ile enfekte olan hastalarda; 12 hafta, SOF+LDV kullanılmaktadır (231).*

Madde bağımlılarında; 12 hafta, SOF+VEL, SOF+LDV, GRZ+EBV, PTV+RTV+OBV+DSV ve 8 ve/veya 12 hafta, GLE+PIB kullanılmaktadır (231).

#### **2.10.10. Kronik Hepatit C hastalarının tedavi takibi**

Direkt etkili antiviral ilaçlar, enfekte kişilerin sadece yaklaşık %10' unda HCV enfeksiyonunu yok edememektedir (270). İnterferon temelli tedavilere kıyasla, DEA' ların; "etkilerinin güçlü olması, oral kullanılması, tedavinin kısa sürmesi, riskli hastalarda iyi tolere edilmeleri" gibi önemli avantajları vardır (271).

Hepatit C virus enfeksiyonu tedavisinin başarılı olup olmadığı; duyarlı yöntemler ile HCV RNA varlığının devam edip etmediğinin tespitine dayanmaktadır (271). Çünkü dolaşımda viral RNA saptanmaması, tedavinin başarılı olduğunu ve KVV sağlandığını göstermektedir (271).

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL)' nin yayımladığı klavuzlarda; HCV RNA kantitatif testlerinin; tedavinin başlangıcında, tedavi bitiminden sonraki 12. ve 24. haftalarda yapılması tavsiye edilmektedir (246). Dolaşımda viral RNA saptanmaması, tedavinin başarılı olduğunu ve KVV sağlandığını ifade ettiği için tedavi sırasında HCV RNA tespit edilmesine gerek olmadığı belirtilmektedir (271). Ancak AASLD, son yayımladığı klavuzlarında; 4 haftalık tedaviden sonra kantitatif olarak HCV RNA seviyesine bakılmasını tavsiye etmektedir (272). Aynı şekilde, Asya Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver) de tedavi sırasında viral yükün

kontrol edilmesini önermektedir (273). Ayrıca EASL, 2017 yılında yayımladığı klavuzlarında; HCV RNA seviyesinin saptanmasında yüksek duyarlılığı olan ( $\leq 15$  IU/ml) PCR yöntemlerini önermekte ve PCR ile HCV RNA seviyesinin tespit edilemediği durumlarda anti-HCV antikorunun varlığının tespitinin yapılabileceğini belirtmektedir (246). Ayrıca anti-HCV antikorunun ve HCV RNA seviyesinin, tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde ve tedavi sonrasında ve isteğe bağlı olarak da 2. ve 4. haftalarda yapılmasını tavsiye etmektedir (246). Anti-HCV antikorunun varlığı ile HCV RNA seviyesi arasında pozitif bir ilişki vardır fakat HCV RNA seviyesinin belirlenmesinin, anti-HCV antikorunun varlığının tespitine göre çok daha duyarlı ve güvenilir olduğu gözardı edilmemelidir (271).

Siroz olan hastalar, KVV oluşsa dahi HSK oluşabilmesi yönü ile 6 ayda bir ultrason ile takip edilmelilerdir (274). Tedavi edilemeyen hastalar yılda bir veya 2 yılda bir non- invazif yöntemler kullanılarak takip edilmelilerdir (246).

Direkt etkili antiviral ilaçlar ile tedavi edilen fakat tedaviye cevap vermeyen hastaların tedavi rejimleri gözden geçirilerek yeniden düzenlenmelidir (231). Tekrar enfeksiyon geçirme riski olmayan hastalarda HCV RNA seviyesinin takip edilmesine gerek yoktur (231) fakat risk altında olan gruplardaki hastaların HCV RNA seviyeleri 6 aylık periyotlarla kontrol edilmelidir (231).

## **2.11. Akut Hepatit C virus enfeksiyonu ile Kronik Hepatit C virus enfeksiyonunun ayrımı**

Tedavi şekline ve süresine karar vermek açısından bu ayrım çok önemlidir fakat hasta kişilerde HCV enfeksiyonu genelde asemptomatik seyrettiği için temastan hemen sonra meydana gelen AHC nadiren teşhis edilebilmektedir (3, 182, 194, 275).

Hepatit C virus ile enfekte bireylerin, yaklaşık %70 (%55-%85)' inden, temastan sonraki ilk 6 ay içinde virus yok edilememekte ve KHC meydana gelmektedir (3). Hepatit C virus ile temastan sonraki 1-2 hafta içinde plazmada HCV RNA saptanabilmektedir (15, 182). Temastan 6-10 hafta sonra HCV RNA seviyesi pik yapar ve ortalama 40-60 gün bu seviyede kalır, temastan 4-12 hafta sonra ALT seviyesi üst sınırdan 10-30 kat daha fazla yükselir, temastan ortalama 50-60 gün (20-150 gün arasında) sonra anti-HCV antikorları oluşmaktadır (182).

Akut Hepatit C hastalarında HCV RNA seviyesi dalgalı bir seyir göstermekteyken, Kronik Hepatit C hastalarında HCV RNA dalgalanma göstermemektedir ve sürekli viremi söz konusudur (276). Akut Hepatit C hastalarının ALT seviyeleri üst sınır değerinden 10-30 kat daha yüksektir (182), Kronik Hepatit C hastalarının %70' inde ALT seviyeleri yüksektir (191). Fakat ALT seviyesi normal olan hastalarda da karaciğer hasarı olabilmektedir (16).

## **2.12. Hepatit C virus enfeksiyonundan korunma**

Hepatit C virusun, “genetik çeşitliliğinin olması, farklı genotiplerdeki aminoasit diziliminin yaklaşık %30 oranında ve aynı genotipin alt tiplerinde de yaklaşık %15 oranında farklılıklar olması (2, 116) ve enfekte kişide genotipin farklı varyantlarının bulunması” sebepleri, korunma açısından HCV' ye karşı aşı geliştirilmesini zorlaştırmaktadır (277). Ayrıca HCV ile temastan sonra herhangi bir profilaksi de bulunmamaktadır (278). Hepatit C virus ile enfekte olan hastaların  $\frac{3}{4}$ ' ünde daha azalmış bir pik ve süresi kısalmış reenfeksiyonlar meydana gelmesi tam bir bağışıklık gelişmediğinin (279, 280) ve reenfeksiyonların daha kısa sürede ve etkili bir şekilde kontrol altına alınması; enfekte kişide kazanılmış bağışıklığın

uyarıldığının ve kazanılmış bağışıklığın da etkeni yok edemese de KHC oluşumunu engellemeye çalıştığının göstergesidir (278).

Hepatit C virus enfeksiyonundan korunmak için dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır (3, 131);

1. Kan ve kan ürünleri, anti-HCV antikorları ve HCV RNA varlığı açısından taranmalıdır,
2. Tıbbi, cerrahi veya diş ile ilgili sağlık hizmetlerinin sunulduğu ortamlarda, temizlik, dezenfeksiyon ve sterilizasyon kurallarına uyulmasına dikkat edilmelidir,
3. Hepatit C virus ile enfekte olma ihtimali olan kişilere hizmet veren sağlık çalışanları, HCV ile enfekte olmama konusunda eğitim ve danışmanlık hizmetleri almalı ve izlenmelidir,
4. Riskli temas meydana gelen (iğne batması, kesici aletle yaralanma, HCV pozitif kan ile mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deri ile temas) sağlık çalışanları, HCV bulaşması ve enfeksiyon gelişmesi yönünden incelenmeli ve takip edilmelilerdir,
5. Ayrıntılı sağlık değerlendirmesi geçirenlerin, HCV enfeksiyonu açısından yüksek risk yaratabilecek davranışları olup olmadığı araştırılmalıdır,
6. Hepatit C virus enfeksiyonu açısından taranması tavsiye edilen kişilerin gerekli testleri yaptırmaları sağlanmalıdır,
7. Hepatit C hastaları, enfeksiyonu bulaştırmamaları konusunda eğitilmelilerdir,
8. Hepatit C virusun bulaşma yolları ve HCV enfeksiyonundan korunma yolları konusunda toplumsal farkındalık oluşturan eğitimler yapılmalıdır,

9. Hepatit C virus ile enfekte anneden, bebeğine vertikal bulaşmayı önlemek için invazif obstetrik uygulamalar yapılmamalıdır,

10. Hepatit C virus ile enfekte anne, meme ucunda çatlak ve/veya kanama varsa, bebeğini emzirmeye ara vermelidir,

11. Risk gruplarındaki insanlar eğitilmelilerdir,

12. Madde bağımlılarına; replasman tedavileri uygulanmalı ve enjektör, iğne, pamuk gibi malzemelerin ortak kullanımına son verecek düzenlemeler yapılmalı ve bu kişiler malzemelerini ortak kullanmamaları konusunda eğitilmelilerdir,

13. Sağlık personeli, "cerrahi el hazırlama, el yıkama, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyma, enjektörleri ve kesici-delici malzemeleri bir kere kullandıktan sonra atık kutusuna atmaları" konularında eğitilmelilerdir.

### **2.13. Hepatit C virus enfeksiyonu varlığı yönünden taranması önerilen kişiler**

Hepatit C virus enfeksiyonu varlığı yönünden taranması önerilen kişiler şunlardır (3, 155, 177, 281);

1. Kan ve kan ürünlerinin, rutin olarak HCV yönünden taranmaya başlandığı tarihten önce (dünyada 1992, ülkemizde 1996 yılından önce) kan ve kan ürünleri almış veya organ nakli yapılmış olanlar,

2. Önceden veya şimdi intravenöz madde ve intranazal kokain kullananlar,

3. Hepatit C virus pozitif kanla riskli temas geçiren sağlık çalışanları,

4. İnsan bağışıklık yetmezliği virus ve HBV ile enfekte olanlar,

5. Karaciğer testlerinde açıklanamayan anormallikleri olanlar veya karaciğer hastalığı olanlar,

6. Hepatit C virus ile enfekte anneden doğan bebekler,
7. Uzun süredir hemodiyalize giren insanlar,
8. Hepatit C virus ile enfekte olan hastaların şimdiki cinsel partnerleri,
9. Kan, organ ve doku vericileri,
10. Organ nakli olan insanlar,
12. Hapishanede daha önce kalmış olan veya hala bulunan kişiler,
13. Riskli temas gerçekleşmiş olan sağlık çalışanları,
14. Vücudunda dövme ve/veya piercing olan kişiler,

HCV bulaşmaması ve enfeksiyon meydana gelmesinin önlenmesi amacı ile taranmalılardır.

#### **2.14. Hepatit C hastalarının etkeni bulaştırmamak için yapması gerekenler**

Hepatit C hastalarının, etkeni bulaştırmamak için yapması gerekenler şunlardır (155, 282);

1. Hepatit C hastaları; diş fırçalarını ve tıraş sırasında kullandıkları eşyalarını paylaşmamaları ve kanamalı yaraları meydana gelirse (kendi kanlarının başkalarına temas etmemesini sağlayacak şekilde) kapatarak özen göstermeleri konularında öğütlenmeli ve eğitilmelilerdir,
2. Madde bağımlısı olan kişilere replasman tedavisi uygulanmalı ve bu davranışlarından vazgeçmeleri konusunda öğütlenmeli ve eğitilmelilerdir. Fakat bu davranışlarına devam edenlerin; enjektör, iğne, su, pamuk ve diğer malzemelerini bir defa kullanmaları ve başkalarıyla paylaşmamaları, enjeksiyondan sonra kullanılmamış alkollü pamukla enjeksiyon uyguladıkları yeri temizlemeleri, enjektör ve iğnelerini kullandıktan sonra güvenli bir atık kutusuna atmaları konularında eğitilmeli ve öğütlenmelilerdir,

3. Hepatit C hastaları; kan, organ, doku veya sperm bağışlamamaları konusunda öğütlenmelidir,

4. Hepatit C hastaları ile uzun süredir tek eşli hayat sürdüren kişilere, kendilerine virüs bulaşma riskinin düşük olduğu bildirilmeli fakat korunma konusunda eğitilmelilerdir.

### **2.15. Hepatit C virus ile riskli temas sonrası yapılması gerekenler**

Riskli temas öyküsü olmayan kişilerde AHC tesadüfen teşhis edilmektedir (3, 231). Riskli temas öyküsü olan kişiler; ilk 48 saat içinde, anti-HCV antikorları ve HCV RNA seviyesi yönünden incelenmelidir, negatif saptanan kişiler; 2 hafta sonra HCV RNA yönünden tekrar incelenmelidir, tekrar negatif saptanan kişiler; 6 ay süresince, her 4 haftada bir anti-HCV antikorları ve HCV RNA seviyesi yönünden takip edilmelilerdir (231). Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif saptanan kişiler; 2 hafta sonra HCV RNA yönünden incelenmelidir ve negatif saptanan kişiler; 6 ay süresince 4 haftada bir HCV RNA yönünden incelenmelidir (231). Ulusal Klinisyen Danışma Merkezi (National Clinician Consultation Center) risk altında olan kişilerin; 6 hafta içinde, HCV RNA viral yük yönünden ve  $\geq 6$  ay sonra anti-HCV antikorlarının varlığı yönünden incelenmelerini, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention) (CDC) ise  $\geq 3$  hafta sonra HCV RNA yönünden ve  $\geq 6$  ay sonra anti-HCV antikorlarının varlığı yönünden incelenmelerini önermektedirler (283).



### **3. MATERYAL ve METOD**

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı' nın 12/09/2018 tarih ve 33216249-604 01.02-E.38678 sayılı yazıları ile 11/09/2018 tarih, 30 sayılı oturumunda, 30/05 sayılı kararı ile "Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran Hepatit C hastalarında Genotip dağılımı" konulu çalışmamız kabul edildi.

Erzincan BYÜ, MGEAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine, Ocak 2013 ile Haziran 2019 döneminde, çeşitli şikâyetlerle başvuranlardan, anti-HCV antikoru varlığı tespit edilen 77 Hepatit C hastası çalışmaya dahil edildi. Buna göre hastaların HCV RNA seviyeleri, ALT seviyeleri ve HCV genotip ve/veya alt tipleri ile yaş ve cinsiyetleri belirlenerek çalışmaya alındılar. Çalışmaya alınan hastalar arasında cinsiyet ayrımı yapılmadı ve hastaların tümü 18 yaşından büyük idi.

İlk olarak hastalarda anti-HCV antikorlarının varlığı tespit edildi. Anti-HCV antikorlarının varlığı; Erzincan BYÜ, MGEAH, Mikrobiyoloji laboratuvarında, hastaların serum örnekleri ile ve "ABOTT Architect (i2000) sr, (Abbot diagnostics, Chicago, IL, ABD)" cihazı kullanılarak yapıldı. Cihaz; kemilüminesans mikropartikül EIA prensibi ile çalışmaktadır. Cihaz, HCV' ye karşı vücutta oluşan antikorları tespit etmektedir. Reaktif bileşeni, kor proteinini temsil eden rekombinant antijenler ve yapısal ve yapısal olmayan proteinleri içermektedir. Üretici firmanın önerisi ile test örnekleri hazırlanır ve cihaza yerleştirilir, örnekler reaksiyon kabına gider; burada HCV antijeni kaplı mikropartiküller ile karşılaşır; bu aşamada anti-

HCV antikoru, HCV antijeni kaplı mikropartiküllere bağlanır; inkubasyondan sonra yıkama işlemi yapılır; yıkama işleminden sonra anti-insan akridinyum konjugatı eklenir; karıştırılır; tekrar inkube edildikten sonra yıkama işlemi yapılır; ön tetikleyici ve tetikleyici çözeltiler eklendikten sonra elde edilen kemilüminesan, ışık birimleri relative light unit olarak ölçülür. Anti-HCV antikor miktarı ile relative light unit arasında ilişki vardır. Anti-HCV EIA testlerinde, reaktif eşik olarak, test örneği (Sample; S) optik dansitesinin eşik değere (cut-off; Co) oranı ile elde edilen S/Co değeri kullanılmaktadır ve üretici firma önerisi ile; S/Co<1 olan sonuçlar anti-HCV negatif ve S/Co değeri  $\geq 1$  olan sonuçlar anti-HCV pozitif olarak kabul edilmektedir (284).

İkinci aşamada, anti-HCV antikoru saptanan hastaların serumundaki HCV RNA seviyeleri; Erzincan BYÜ, MGEAH, Mikrobiyoloji laboratuvarında, hastalara ait serum örnekleri ile "COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan 48, (CAP/CTM), (Roche, Diagnostics, Pleasanton, ABD)" cihazı kullanılarak saptandı. COBAS Amplicor cihazı, real time PCR (RT-PCR) yöntemi ile çalışmaktadır. Real time PCR işleminde; üretici firmanın önerisi ile PCR karışımları hazırlandıktan sonra tüpler cihaza yerleştirilmekte ve üç aşamada hibridizasyon meydana gelmektedir; 1. aşamada primerler hedef RNA dizisine bağlanarak hedefin ters transkripsiyonu yapılmakta; 2. aşamada reverstranskriptaz enzimi ile RNA' dan cDNA sentezi yapılmakta; 3. aşamada ise PCR amplifikasyon işlemi ile cDNA' dan milyonlarca kopya komplementer hedef DNA sentezlenmektedir. Son olarak çoğaltılmış ürünler kantitatif olarak belirlenmektedir. Bu işlemde kimyasal denatürasyon işlemi yapılmaktadır. Bunun için tek zincirli DNA' ların üzerine komplementer oligonükleotid prob eklenerek biyotinle işaretli ampikon-prob hibritleri meydana

gelmektedir; sonrasında bu hibrite biyotin sayesinde konjugat (avidin-horseradish peroksidaz) bağlanmaktadır; substrat (hidrojen peroksit ve 3,3',5,5'-tetrametilbenzidin) ilave edilmesi ile konjugat tetrametilbenzidini okside etmekte ve renk değişikliği oluşmaktadır. COBAS Amplicor cihazı bu renk değişikliğini algılayarak kantitatif olarak rapor etmektedir (285). COBAS Taqman 48 cihazı; izole edilen nükleik asitlerin çoğaltılması ve saptanması amacı ile kullanılmaktadır. Bu amaçla üretici firmanın tavsiye ettiği gibi PCR karışımları hazırlanarak cihaza yerleştirildikten sonra, sırasıyla; transkripsiyon işlemi, amplifikasyon işlemi ve hibridizasyon işlemi meydana gelmektedir. Bu işlemler için hedef bölge, HCV genomunun iyi korunmuş bölgesi olan 5'UTR bölgesidir. TaqMan problemlerinin 5' ve 3' uçları florokrom maddeler ile işaretlidir. Prob, hedef bölgede primerlerin bağlanma yerlerinin arasındaki yere bağlanmaktadır. Bağlanmanın ardından primerler uzamakta ve probun bağlandığı noktaya gelindiğinde TaqDNA polimeraz enzimi 5'-3' ekzonükleaz aktivite ile probu 5'UTR ucundan itibaren yıkmaya başlamaktadır. Böylece 5'UTR ucundaki raportör florokrom serbest hale gelmekte ve sinyal oluşturmaktadır. Her döngüde ürün arttıkça floresan miktarı da artmaktadır (285). Birimi; IU/ml' dir (194, 195).

Daha sonra, hastaların ALT seviyeleri; Erzincan BYÜ, MGEAH, Biyokimya laboratuvarında, hasta serumu ile ve "Olympus AU2700 Plus (Beckman Coulter, Tokyo, Japan)" cihazı kullanılarak belirlendi. Bu cihaz, iyon seçici elektrot yöntemi ile çalışmaktadır. İlk önce, cihaza üretici firma tavsiyesine göre hazırlanan reaktifler yerleştirilmekte sonra yine üretici firma önerisine göre hazırlanan serum örnekleri yerleştirilmektedir. Alanin aminotransferaz, amino grubunu piruvat ve glutamat oluşturmak üzere alaninden a-oksالاتa transfer etmektedir. Piruvat, laktat ve

nikotinamid adenin dinükleotid koenzimini üretmek için kendisinin indirgenmiş hali ile katalizlenmiş laktat dehidrojenaz reaksiyonuna girmesi sebebi ile absorbandsındaki azalma, nikotinamid adenin dinükleotidin indirgenmiş halinin tüketimi ile ölçülmektedir ve bu ALT aktivitesiyle orantılıdır (286). Alanin aminotransferaz birimi birimi U/l' dir (286).

Son olarak, hastalara ait genotip saptanması; hasta serumu kullanılarak, HCV genomunun 5'UTR bölgesi için RT-PCR yöntemi ve DNA dizileme işlemleri için ABI Prism 3130x1 DNA Sequencer (Applied Biosystems, ThermoFisher Scientific, ABD) cihazı kullanılarak yapılmaktadır. Bu cihaz DNA sıralama ve fragman analiz yöntemlerinde kullanılmaktadır. Üretici firma tavsiyesi ile sıralama standardı reaktifleri ve fragment analiz reaktifleri kullanılmaktadır. Bu reaktif tüpleri süspanse edilir, vortekslenir, mikrosantrifüjde santrifüj edilir, standardı denatüre etmek için 95 °C' de, 2 dakika ısıtılır ve hemen buza konularak soğutulur, denatüre standart mikrotitre plakasının belli yerlerine dağıtılır, plaka santrifüjlenir, monte edilir ve otomatik örnekleyicinin üzerine konulup sıralama modülü ve boya seti kullanılarak örnekler çalıştırılır. Örnekler üretici firma tavsiyesine göre hazırlanır, 95 °C' de, 5 dakika denatüre edilir ve hemen buza konularak soğutulur sonra plakaya konulup plaka monte edilir ve cihaza yerleştirilir. Cihazın iş akışı; "şablon hazırlama, döngü sıralama, arıtma, kapillar elektroforez, veri analizi" şeklindedir. Primer ve DNA polimeraz ile (PCR karışımı) şablon hazırlanır, döngü sıralamasında flöresan boyalar kullanılır, arıtma işleminden sonra kapillar elektroforezi gerçekleşir. Kapillar elektroforezinde, uzatma ürünleri ve bileşenler birleşirler. Veri analizi işleminde ise oluşan flöresan sinyaller dijital verilere dönüştürülmektedir (287). Tüm bu işlemler ile; cDNA sentezi, başlangıç denatürasyonu, uzatma işlemi, tekrar denatürasyon ve

uzatma işleminden sonra amplifikasyon gerçekleşmekte ve dijital veriler oluşmaktadır (287).

Çalışmamızda, hastaların; poliklinikte tespit edilmesinde, yaş ve cinsiyet bilgilerinin belirlenmesinde, "veri kaynakları taraması yöntemi" kullanılmıştır (288).

### **3.1. Hastalar**

Erzincan BYÜ, MGEAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine, Ocak 2013 ile Haziran 2019 Haziran döneminde, çeşitli şikâyetler ile başvuranlardan, anti-HCV antikorunun varlığı tespit edilen, 77 Hepatit C hastası çalışmaya dahil edildi. Buna göre hastaların HCV RNA seviyeleri, ALT seviyeleri ve HCV genotip ve/veya alt tipleri, yaş ve cinsiyetleri belirlenerek çalışmaya alındılar.

### **3.2. İstatistiksel analiz**

Veriye ait tanımlayıcı istatistikler özetlenirken kategorik değişkenler n (%), sürekli değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (minimum-maksimum) değeri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerde normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile kontrol edilmiş ve dağılım tipine göre hipotez testleri seçilmiştir. Normal dağılıma sahip değişkenler için alt gruplarda (KOAHA-ACOS) bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değerlendirmelerde  $p < 0.05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin analizinde IBM SPSS ver. 22 paket programı (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Erzincan BYÜ, MGEAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine, Ocak-2013 ile Haziran-2019 döneminde çeşitli şikâyetlerle başvuranlardan, anti-HCV antikoru varlığı tespit edilen 77 Hepatit C hastası çalışmaya dahil edildi. Buna göre hastaların; HCV RNA düzeyleri ve ALT seviyeleri, HCV genotip ve/veya alt tipleri, yaş ve cinsiyetleri belirlenerek çalışmaya alındılar.

Hepatit C virus ile enfekte 77 hastanın 41' i (%53.2) erkek cinsiyetli ve 36'sı (%46.8) kadın cinsiyetli olarak tespit edildi (Tablo 4.1). Buna göre erkek cinsiyetli hastaların sayısı, kadın cinsiyetli hastaların sayısından fazladır fakat istatistiksel olarak, erkek ve kadın cinsiyetli hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

**Tablo 4.1.** HCV ile enfekte hastalara ait cinsiyet dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Erkek	41	53.2
	Kadın	36	46.8
	Total	77	100.0

Erkek cinsiyetli Hepatit C hastalarının yaş ortalaması  $55.8 \pm 18.6$  (minimum 20 ve maksimum 87), kadın cinsiyetli Hepatit C hastalarının yaş ortalaması  $64.5 \pm 12.7$  (minimum 31 ve maksimum 94) ve cinsiyet ayrımı yapılmadan tüm Hepatit C hastalarının yaş ortalaması  $59.9 \pm 16.6$  (minimum 20 ve maksimum 94)

olarak saptandı (Tablo 4.2). Bu sonuçlara göre kadın cinsiyetli hastaların yaş ortalaması, erkek cinsiyetli hastaların yaş ortalamasından daha yüksektir (p=0.021).

**Tablo 4.2.** HCV ile enfekte hastalara ait cinsiyete göre yaş dağılımı

Cinsiyet	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p değeri
Erkek	55.8	18.6	62.0	20	87	0.021
Kadın	64.5	12.7	66.5	31	94	
Toplam	59.9	16.6	64.0	20	94	

Hepatit C virus ile enfekte, 19-29 yaş aralığında; 6 hasta (%7.8), 30-39 yaş aralığında; 7 hasta (%9.1), 40-49 yaş aralığında; 4 hasta (%5.2), 50-59 yaş aralığında; 9 hasta (%11.7), 60-69 yaş aralığında; 27 hasta (%35.1), 70-79 yaş aralığında; 20 hasta (%26), 80-89 yaş aralığında; 3 hasta (%3.9) ve 90-99 yaş aralığında; 1 hasta (%1.3) olduğu belirlendi (Tablo 4.3). Buna göre 77 Hepatit C hastasının 47' si yani %61' lik kısmı 60-79 yaş aralığındadır, kalan %29'luk oran ise diğer yaş aralıklarına farklı oranlarda dağılmıştır.

**Tablo 4.3.** HCV ile enfekte hastalara ait yaş tablosu

		n	%
Yaş	19-29	6	7.8
	30-39	7	9.1
	40-49	4	5.2
	50-59	9	11.7
	60-69	27	35.1
	70-79	20	26.0
	80-89	3	3.9
	90-99	1	1.3
	Toplam	77	100.0

Hepatit C virus ile enfekte 77 hastanın; 62' sinde (%80.5) HCV G1b, 6' sında (%7.8) HCV G1a, 3' ünde (%3.9) HCV G3a, 2' sinde (%2.6) HCV G2, 2' sinde (%2.6) HCV G3 ve 1' inde (%1.3) HCV G4 genotipleri tespit edildi, 1 (%1.3) HCV G1 hastasında alt tip belirlenemedi (Tablo 4.4). Bu sonuçlara göre; Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastalarında; 1. sırada HCV G1b, 2. sırada HCV G1a, 3. sırada HCV G3a, 4. sırada HCV G2 ile HCV G3 ve 5. sırada HCV G4 ile alt tip belirlenemeyen HCV G1 genotipleri tespit edildi, baskın genotip HCV G1b olarak belirlendi.

**Tablo 4.4.** HCV ile enfekte hastalara ait genotip dağılımı

Genotip	n	%
HCV G1b	62	80.5
HCV G1a	6	7.8
HCV G3a	3	3.9
HCV G2	2	2.6
HCV G3	2	2.6
HCV G4	1	1.3
*HCV G1	1	1.3
Total	77	100.0

\*Hastanın enfekte olduğu genotipin alt tipi belirlenememiştir.

Hepatit C virus G1b hastaları ortalama  $63.7 \pm 14.0$  yaşında (minimum 29, maksimum 94), HCV G1a hastaları ortalama  $51.7 \pm 16.8$  yaşında (minimum 23, maksimum 64), HCV G2 hastaları ortalama  $44.0 \pm 33.9$  yaşında (minimum 20, maksimum 68), HCV G3a hastaları ortalama  $35.7 \pm 8.5$  yaşında (minimum 26, maksimum 42), HCV G3 hastaları ortalama  $33.5 \pm 7.8$  yaşında (minimum 28,



maksimum 39) saptandı ve HCV G4 hastası; 25 yaşında, alt tip belirlenemeyen HCV G1 hastası 65 yaşındadır (Tablo 4.5). En yüksek yaş ortalaması HCV G1b hastalarında (63.7) saptandı. Sonra, sırayla HCV G1a (51.7), HCV G2 (44), HCV G3a (35.7), HCV G3 (33.5) hastaları ve HCV G4 (25) hastası tespit edildi. Başka bir söylem ile en yaşlı hastalar HCV G1b sonrasında HCV G1a genotipinde ve en genç hastalar ise HCV G4, HCV G3, HCV G3a ve HCV G2 genotiplerinde tespit edildi. Ana genotipler ile yapılan tanımlayıcı istatistiklerde, bazı gruplardaki hasta sayısının yetersiz olması sebebi ile hipotez testi uygulanamadı.

**Tablo 4.5.** HCV ile enfekte hastaların yaş ortalamalarına ait tablo

Genotip	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	n
HCV G1b	63.7	14.0	66.00	29	94	62
HCV G1a	51.7	16.8	61.00	23	64	6
HCV G2	44.0	33.9	44.00	20	68	2
HCV G3a	35.7	8.5	39.00	26	42	3
HCV G3	33.5	7.8	33.50	28	39	2
HCV G4	25.0	.	25.00	25	25	1
*HCV G1	65.0	.	65.00	65	65	1
Total	59.9	16.6	64.00	20	94	77

\*Hastanın enfekte olduğu genotipin alt tipi belirlenememiştir.

Hepatit C hastalarına ait cinsiyet yaş çapraz tablosuna göre 62 HCV G1b hastasının 32' si (%51.6) erkek, 30' u (%48.4) kadın; 6 HCV G1a hastasının 3' ü (%50) erkek, 3' ü (%50) kadın; 3 HCV G3a hastasının 2' si (%66.7) erkek, 1' i (%33.3) kadın; 2 HCV G3 hastasının 1' i (%50) erkek, 1' i (%50) kadın; 2 HCV G2 hastasının 1' i (%50) erkek, 1' i (%50) kadın cinsiyetli tespit edildi. Erkek cinsiyetli

41 Hepatit C hastasının 32'si (%78) HCV G1b, 3'ü (%7.3) HCV G1a, 2'si (%4.9) HCV G3a, birer (%2.4) hastanın HCV G2, HCV G3, HCV G4 ve alt tip tespit edilemeyen HCV G1 genotiplerinde olduğu belirlendi. Kadın cinsiyetli 36 Hepatit C hastasının 30'u (%83.3) HCV G1b, 3'ü (%8.3) HCV G1a, birer (%2.8) hastanın HCV G2, HCV G3 ve HCV G3a genotiplerinde olduğu belirlendi. Hepatit C virus G4 ve alt tip belirlenemeyen HCV G1 hastalarının erkek cinsiyetli olduğu tespit edildi (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** HCV ile enfekte hastalara ait cinsiyet-yaş çapraz tablosu

		Genotip							Toplam	
		HCV G1b	HCV G1a	HCV G3a	HCV G2	HCV G3	*HCV G1	HCV G4		
Cinsiyet	erkek	n	32	3	2	1	1	1	1	41
		cinsiyet %	78	7.3	4.9	2.4	2.4	2.4	2.4	100
		genotip%	51.6	50	66.7	50	50	100	100	53.2
	kadın	n	30	3	1	1	1	0	0	36
		cinsiyet %	83.3	8.3	2.8	2.8	2.8	0	0	100
		genotip%	48.4	50	33.3	50	50	0	0	46.8
<b>Toplam</b>		n	62	6	3	2	2	1	1	77

\*Hastanın enfekte olduğu genotipin alt tipi belirlenememiştir.

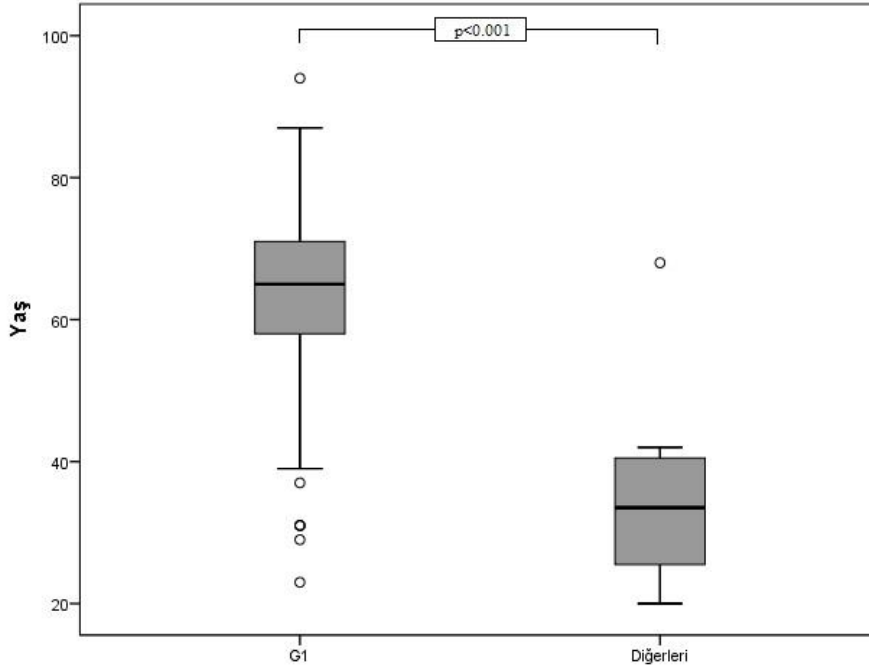
Hepatit C virus G1 ile enfekte 69 hasta ortalama  $62.7 \pm 14.5$  (minimum 23, maksimum 94) yaşında ve diğer genotiplerde bulunan 8 hasta ortalama  $35.9 \pm 15.2$  (minimum 20, maksimum 68) yaşında saptandı (Tablo 4.7). Buna göre HCV G1

hastalarının yaş ortalaması, diğer genotiplerdeki hastaların yaş ortalamasından daha yüksektir ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4.7.** HCV G1 ve diğer genotiplerde bulunan hastalara ait yaş tablosu

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	n	p
HCV G1	62.7	14.5	65.00	23	94	69	<0.001
Diğer	35.9	15.2	33.50	20	68	8	

Hepatit C virus G1 hastalarının yaş ortalamasının, diğer genotiplerde bulunan hastaların yaş ortalamasından daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.001$ ), (Şekil 5).



**Şekil 5:** HCV G1 ve diğer genotiplerdeki hastaların yaş ortalamalarına ait şekil

Hepatit C hastalarının yaş aralıkları incelendiğinde; *19-29 yaş aralığında*; HCV G1a, HCV G1b, HCV G2, HCV G3, HCV G3a ve HCV G4 genotiplerinde birer hasta olmak üzere toplam 6 hasta saptandı, *30-39 yaş aralığında*; HCV G1a, HCV G3 ve HCV G3a genotiplerinde birer hasta, HCV G1b genotipinde 4 hasta olmak üzere toplam 7 hasta saptandı, HCV G2 ve HCV G4 genotiplerinde hasta tespit edilmedi, *40-49 yaş aralığında*; HCV G1b genotipinde 3 ve HCV G3a genotipinde 1 hasta olmak üzere toplam 4 hasta saptandı, HCV G1a, HCV G2, HCV G3 ve HCV G4 genotiplerinde hasta saptanmadı, *50-59 yaş aralığında*; HCV G1b genotipinde 9 hasta tespit edildi ve bu yaş aralığında başka genotipe hastaya rastlanmadı, *60-69 yaş aralığında*; HCV G1b genotipinde 21 hasta, HCV G1a genotipinde 4 hasta, alt tip belirlenemeyen HCV G1 ve HCV G2 genotiplerinde birer hasta olmak üzere toplam 27 hasta saptandı, HCV G3, HCV G3a ve HCV G4 genotiplerinde hastaya rastlanmadı, *70-79 yaş aralığında*; sadece HCV G1b genotipinde 20 hasta tespit edildi, diğer genotiplerde hastaya rastlanmadı, *80-89 yaş aralığında*; HCV G1b genotipinde 3 hasta saptandı, diğer genotiplerde hasta saptanmadı, *90-99 yaş aralığında*; HCV G1b ile enfekte 1 hasta saptandı (Tablo 4.8). Buna göre 60-69 ve 70-79 yaş aralığında, HCV G1b genotipinde hasta sayısının oldukça yüksek olduğu belirlendi.

**Tablo 4.8.** HCV ile enfekte hastalara ait yaş-genotip tablosu

		Genotip						Toplam	
		*G1	G1a	G1b	G2	G3	G3a		G4
Yaş	19-29	0	1	1	1	1	1	1	6
	30-39	0	1	4	0	1	1	0	7
	40-49	0	0	3	0	0	1	0	4
	50-59	0	0	9	0	0	0	0	9
	60-69	1	4	21	1	0	0	0	27
	70-79	0	0	20	0	0	0	0	20
	80-89	0	0	3	0	0	0	0	3
	90-99	0	0	1	0	0	0	0	1
Toplam		1	6	62	2	2	3	1	77

\*Hastanın enfekte olduğu genotipin alt tipi belirlenememiştir.

Hepatit C hastalarının; minimum HCV RNA seviyeleri 5104 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri 11 430 000 IU/ml ve ortalama HCV RNA seviyeleri 1 163 143 IU/ml olarak saptandı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** HCV ile enfekte hastaların HCV RNA seviyelerine ait tablo

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
HCV RNA (IU/ml)	77	5104	11 430 000	1 163 143	1 861 581

Toplam 77 Hepatit C hastasının 27' sinin (%35.06) ALT seviyesi yüksek ve 50' sinin (%64.94) ALT seviyesi normal sınırlarda saptandı (Erzincan BYÜ, MGEAH, Biyokimya laboratuvarının ALT seviyesi için referans aralığı; 0-40 IU/l dir).

Hepatit C hastalarının; minimum ALT seviyeleri 5 U/l, maksimum ALT seviyeleri 367 U/l ve ortalama ALT seviyeleri 68.70 U/l olarak saptandı (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** HCV ile enfekte hastaların ALT seviyelerine ait tablo

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Serum ALT (IU/l)	77	5	367	68.70	63.711

*Hepatitis C virus G1a hastalarının;* minimum ALT seviyeleri; 20 U/l, maksimum ALT seviyeleri; 151 U/l, ortalama ALT seviyeleri; 88 U/l, minimum HCV RNA seviyeleri; 245 007 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri; 5 570 000 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 1 273 368 IU/ml olarak, *HCV G1b hastalarının;* minimum ALT seviyeleri; 5 U/l, maksimum ALT seviyeleri; 367 U/l, ortalama ALT seviyeleri; 64.21 U/l, minimum HCV RNA seviyeleri; 5104 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri; 11 430 000 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 1 121 924 IU/ml olarak, *HCV G2 hastalarının;* ALT seviyeleri; 19 U/l, minimum HCV RNA seviyeleri; 133 000 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri; 957 908 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 545 454 IU/ml olarak, *HCV G3 hastalarının;* minimum ALT seviyeleri; 25 U/l, maksimum ALT seviyeleri; 57 U/l, ortalama ALT seviyeleri; 41 U/l, minimum HCV RNA seviyeleri; 369 800 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri; 1 012 000 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 690 900 IU/ml olarak, *HCV G3a hastalarının;* minimum ALT seviyeleri; 121 U/l, maksimum ALT seviyeleri; 185 U/l, ortalama ALT seviyeleri; 153.67 U/l, minimum HCV RNA seviyeleri; 2 139 345 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri; 4 898 955 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 3 092 767 IU/ml olarak, *HCV G1 hastasının* ALT seviyesi; 10 U/l ve HCV RNA seviyesi; 390 000 IU/ml olarak ve *HCV G4 hastasının* ALT seviyesi; 190 U/l ve HCV RNA seviyesi; 221 500 IU/ml olarak saptandı (Tablo 4.11). Ana genotipler ile yapılan tanımlayıcı istatistiklerde, bazı gruplardaki hasta sayısının yetersiz olması sebebi ile hipotez testi uygulanamadı.

**Tablo 4.11.** HCV ile enfekte hastaların ALT ve HCV RNA seviyelerine ait tablo

Genotip		ALT (IU/l)	HCV RNA (IU/ml)
HCV G1a	Ortalama	88	1 273 368
	Standart sapma	44.502	2 119 453
	Median	89	337 300
	Minimum	20	245 007
	Maksimum	151	5 570 000
	n	6	6
HCV G1b	Ortalama	64.21	1 121 924
	Standart sapma	63.537	1 905 252
	Median	47.50	454 600
	Minimum	5	5104
	Maksimum	367	11 430 000
	n	62	62
HCV G2	Ortalama	19	545 454
	Standart sapma	.000	583 298
	Median	19	545 454
	Minimum	19	133 000
	Maksimum	19	957 908
	n	2	2
HCV G3	Ortalama	41	690 900
	Standart sapma	22.627	454 104
	Median	41	690 900
	Minimum	25	369 800
	Maksimum	57	1 012 000
	n	2	2
HCV G3a	Ortalama	153.67	3 092 767
	Standart sapma	32.021	1 565 014
	Median	155	2 240 000
	Minimum	121	2 139 345
	Maksimum	185	4 898 955
	n	3	3
*HCV G1	Ortalama	10	390 000
	Standart sapma	.	.
	Median	10	390 000.
	Minimum	10	390 000
	Maksimum	10	390 000
HCV G4	Ortalama	190	221 500
	Standart sapma	.	.
	Median	190	221 500
	Minimum	190	221 500
	Maksimum	190	221 500

\*Hastanın enfekte olduğu genotipin alt tipi tespit edilememiştir.

*Hepatit C virus G1 hastalarının;* minimum ALT seviyeleri; 5 U/l, maksimum ALT seviyeleri; 367 U/l, ortalama ALT seviyeleri; 66.31 U/l, minimum HCV RNA seviyeleri; 5104 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri;

11 430 000 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 1 135 287 IU/ml olarak, *HCV G2 hastalarının*; ALT seviyeleri; 19 U/l, minimum HCV RNA seviyeleri; 133 000 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri; 957 908 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 545 454 IU/ml olarak, *HCV G3 hastalarının*; minimum ALT seviyeleri; 25 U/l, maksimum ALT seviyeleri; 185 U/l, ortalama ALT seviyeleri; 108.60 U/l, minimum HCV RNA seviyeleri; 369 800 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri; 4 898 955 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 2 132 020 IU/ml olarak tespit edildi (Tablo 4.12). Ana genotipler ile yapılan tanımlayıcı istatistiklerde, bazı gruplardaki hasta sayısının yetersiz olması sebebi ile hipotez testi uygulanamadı.

**Tablo 4.12.** HCV G1, HCV G2 ve HCV G3 hastalarının ALT ve HCV RNA seviyelerine ait tablo

Genotip		ALT (U/l)	HCV RNA (IU/ml)
HCV G1	Ortalama	65.49	1 124 486
	Standart sapma	62.116	1 896 446
	Median	49.00	398 900
	Minimum	5	5104
	Maksimum	367	11 430 000
	n	69	69
HCV G2	Ortalama	19	545 454
	Standart sapma	.000	583 298
	Median	19	545 454
	Minimum	19	133 000
	Maksimum	19	957 908
	n	2	2
HCV G3	Ortalama	108.60	2 132 020
	Standart sapma	66.699	1 734 035
	Median	121	2 139 345
	Minimum	25	369 800
	Maksimum	185	4 898 955
	n	5	5



*Hepatit C virus G1 hastalarının*; minimum ALT seviyeleri; 5 U/l, maksimum ALT seviyeleri; 367 U/l, ortalama ALT seviyeleri; 65.49 U/l olarak ve minimum HCV RNA seviyeleri; 5104 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri; 11 430 000 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 1 124 486 IU/ml olarak ve *diğer genotiplerde bulunan hastaların*; minimum ALT seviyeleri; 19 U/l, maksimum ALT seviyeleri; 190 U/l, ortalama ALT seviyeleri; 96.38 U/l olarak ve minimum HCV RNA seviyeleri; 133 000 IU/ml, maksimum HCV RNA seviyeleri; 4 898 955 IU/ml, ortalama HCV RNA seviyeleri; 1 496 564 IU/ml olarak saptandı (Tablo 4.13). Buna göre HCV G1 hastaları ve diğer genotiplerde bulunan hastalar olarak oluşturulan 2 gruptaki hastaların; ALT seviyeleri ile HCV RNA kantitatif seviyeleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (ALT için  $p=0.325$  ve HCV RNA için  $p=0.151$ ).

**Tablo 4.13.** HCV G1 ve diğer genotiplerdeki hastaların ALT ve HCV RNA seviyelerine ait tablo

HCV G1 ve Diğer genotipler		ALT (U/l)	HCV RNA (IU/ml)
<b>HCV G1</b>	Ortalama	65.49	1 124 486
	Standart sapma	62.116	1 896 446
	Median	49.00	398 900
	Minimum	5	5104
	Maksimum	367	11 430 000
	n	69	69
<b>Diğer genotipler</b>	Ortalama	96.38	1 496 564
	Standart sapma	74.911	1 595 609
	Median	89.00	984 954
	Minimum	19	133 000
	Maksimum	190	4 898 955
	n	8	8

## 5. TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde önemli sağlık sorunlarından birine sebep olan HCV' nin (1, 2, 289-292), 8 genotipi ve pek çok alt tipi vardır (10). Tüm dünyada, HCV enfeksiyonu karaciğer naklinin birincil sebebidir (293). Dünya Sağlık Örgütü, dünyada, 2015 yılında, 2.3 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğunu (125), 2016 yılında HCV' nin neden olduğu siroz ve HSK sebebi ile 399 000 kişinin hayatını kaybettiğini ve günümüzde dünyada yaklaşık olarak 71 milyon kişinin Kronik Hepatit C hastası olduğunu belirtmektedir (3). Dünya Sağlık Asamblesi' ne üye devletler, 2016 yılında, viral hepatitin, dünyadan 2030 yılına kadar yok edilmesi yönünde karar almışlardır (1, 294). Dünya Sağlık Örgütü, bu hedefe ulaşmak için "Dünya Sağlık Sektörü Stratejisi" yayımlamıştır ve gerekli çalışmalarını yapmaktadır (125). Ayrıca AASLD ve IDSA, 2013 yılından itibaren "Hepatit C Rehberlik Projesi" ve sonrasında, HCV Rehberlik web sitesi olan "[www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org)" ile HCV enfeksiyonunun teşhisi, yönetimi ve güncel tedavisine yönelik tavsiyelerini kanıtları ile sunmakta ve önemli gelişmeleri, periyodik güncellemeleri ve halk sağlığı kurumlarının tavsiyelerini eş zamanlı olarak paylaşmaktadırlar (295).

Günümüzde, HCV enfeksiyonu; kan ve kan ürünlerinin taranması (3, 128, 129), enjektörlerin kişiye özel kullanılması, damar içi madde kullananların rehabilite edilmesi ve enjektör ve diğer malzemelerini paylaşmamaları konularında eğitilmeleri başta olmak üzere geniş çaplı koruyucu önlemlerin alınması sayesinde büyük oranda önlenmiştir. Bu tedbirlere ek olarak, güvenilir tarama yöntemlerine ulaşımın ve uygulanmasının kolaylaştırılması ile ve DEA' ya ulaşımın kolaylaştırılmasının

sağlanması ile 2030 yılına kadar pek çok yeni enfeksiyonlar ve ölümler önlenebilecektir (296). Enfeksiyonun eradike edilmesinde önemli olan bir diğer husus da; seroprevalansın yüksek olduğu Afrika ve sonra Asya kıtalarında etkin müdahale paketlerinin uygulanmasıdır (2). Ancak dünya ülkelerinin %61'inde kan ve kan ürünleri taranmamakta (297, 298) hala güvenli olmayan terapötik enjeksiyon uygulamaları gerçekleştirilmekte (299) ve hem yüksek gelirli hem de düşük gelirli ülkelerde damar içi madde kullanımı birincil bulaşma yolu olmaya devam etmektedir (296).

Dünyada, GBD çalışması ile belirlenmiş kriterlere uygun çalışmalar yapan ülkelerin sağlık yüklerini tahmin etmek için epidemiyolojik olarak homojen olan 21 bölge oluşturulmuştur (4-6). Dünyada, 2000-2015 yılları arasında, HCV genotiplendirme yöntemleri olan line probe assay (LİPA) ve RT-PCR ile yapılmış 4901 ülke verilerinin incelendiği ayrıntılı çalışma ile dünyanın; anti-HCV prevalansının, viremik enfeksiyonların prevalansının (HCV RNA pozitif kişilerin), anti-HCV ve viremik enfeksiyonların miktarının ve genotip dağılımının tespiti gerçekleştirilmiş ve dünyadaki HCV RNA prevalansı tahmin edilmiştir (7). Bu çalışmada; Orta Asya, Batı Sahra altı Afrika, Orta Sahra altı Afrika, Doğu Avrupa ve Kuzey Afrika/Ortadoğu bölgelerinde bulunan ülkelerde anti-HCV prevalansının yüksek olduğu, dünyada anti-HCV pozitiflik oranının %1.6 (%1.3-%2.1) olarak tespit edildiği ve bunun da yaklaşık 115 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğunu ifade ettiği ve bu enfekte vakaların 104 milyonunun yetişkin olduğu, Hepatit C hastası oranının (HCV RNA pozitif kişilerin) %1.1 (%0.9-%1.4) olarak tespit edildiği ve bunun da yaklaşık 80 milyon Hepatit C hastasının göstergesi olduğu belirtilmektedir (7).

Dünyada, HCV enfeksiyonunun prevalansı farklılık göstermektedir; ">% 3.5; yüksek, %1.5-%3.5; orta ve <%1.5; düşük" prevalansa sahip GBD bölgeleri şeklinde sınıflandırma mevcuttur (2, 300). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; HCV enfeksiyonunun prevalansı; Orta Asya, Güney Asya, Kuzey Afrika/Ortadoğu bölgelerinde bulunan ülkelerde yüksektir (301).

Hepatit C virus genotiplerinin dağılımı dünyada coğrafi bölgelere göre değişmektedir; HCV G1 dünya genelinde en yaygın genotiptir, geniş bir coğrafi dağılımı vardır (2, 7, 117). Dünyada en yaygın ikinci genotip HCV G3' tür (2, 7); Güney Asya, Avustralya ve Avrupa' daki bazı ülkelerde daha yaygındır (7, 117). Bütün genotiplerin %46' sı HCV G1 ve %22' si HCV G3' tür ve sonrası; HCV G4 (%13) ile HCV G2 (%13), HCV G6 (%2) ve HCV G5 (%1) şeklinde sıralanmaktadır (7). Hepatit C virus G7 ve HCV G8 genotipleri de insanlar arasında yayılmaya başlamıştır (13, 14). Dünyada, HCV G2, HCV G4 ve HCV G6; tüm vakaların yaklaşık olarak üçte birini oluşturmaktadır (2). Hepatit C virus G1b; dünyada en yaygın görülen alt tiptir (1, 7). Hepatit C virus G1 ve HCV G3' e tüm dünyada rastlanırken, HCV G4 ve HCV G5' e düşük gelirli ülkelerde daha sık rastlanmaktadır (117). Kan ve kan ürünleri transfüzyonu sonucu HCV G1, damar içi madde kullanımı sebebi ile HCV G3a ve 18. yüzyılda Atlantik' ten yapılan köle ticareti ve göçler nedeniyle HCV G2 ve Mısır' da enjektörlerin birden fazla kişide kullanılarak anti-şistosomal tedavi uygulanması sebebi ile HCV G4a genotiplerinin prevalansının arttığı, Avrupa' da HCV G4d ve Hong Kong' da HCV G6a genotiplerinin damar içi madde kullanıcıları sebebi ile yaygınlaşmakta olduğu kanıları hakimdir (2).

**Tablo 5.1.** Dünyadaki HCV genotiplerinin bölgelere göre tahminleri (2)

Bölgeler	HCV G1 (%)	HCV G2 (%)	HCV G3 (%)	HCV G4 (%)	HCV G5 (%)	HCV G6 (%)	Karışık Enfeksiyon (%)
Orta Sahra Altı Afrika	12.3	4.0	0.8	82.9	-	-	-
Doğu Sahra Altı Afrika	36.2	26.8	7.4	16.6	13.0	-	-
Güney Sahra Altı Afrika	31.4	1.2	12.6	12.4	35.7	-	6.7
Batı Sahra Altı Afrika	25.5	62.9	4.4	0.6	-	-	6.6
Kuzey Afrika/Orta Doğu	27.3	0.8	6.3	65.3	0.3	-	-
Kuzey Amerika	66.3	13.1	15.7	4.3	-	0.6	-
Karayip	83.0	7.2	2.1	0.6	-	0.1	7
Andean Latin Amerika	86.0	2.0	10.0	-	-	-	2.0
Orta Latin Amerika	74.6	21.6	3.3	0.1	0.1	-	0.3
Güney Latin Amerika	72.0	13.3	13.5	0.9	0.1	0.1	0.1
Tropikal Latin Amerika	64.8	4.6	30.2	0.2	0.1	-	0.1
Orta Asya	70.4	8.6	19.6	-	-	-	1.4
Doğu Asya	53.5	31.7	5.4	0.1	-	3.3	6
Asya Pasifik, Yüksek Gelir	58.7	39.7	0.4	0.1	-	0.5	0.6
Güney Asya	15.5	1.9	66.7	3.7	0.1	0.5	11.6
Güneydoğu Asya	35.2	11.2	19.9	0.9	0.4	30.8	1.7
Avustralasya	55.0	6.5	36.0	1.2	-	1.3	-
Orta Avrupa	70.0	3.2	21.0	4.9	-	0.1	0.8
Doğu Avrupa	68.1	4.3	26.6	0.5	-	-	0.5
Batı Avrupa	55.1	8.9	29.0	5.8	0.2	0.1	0.8

Batı Afrika' da; HCV G2, Güney Asya ve bazı İskandinav ülkelerinde; HCV G3, Orta ve Kuzey Afrika ülkelerinde; HCV G4, Güney Afrika' da; HCV G5, Doğu ve Güneydoğu Asya' da; HCV G6 genotiplerinin prevalansı yüksektir (7, 116, 117). Mısır hariç tutulduğu takdirde, Kuzey Afrika ve Orta Doğu bölgesinde baskın genotip HCV G1' dir (7). Asya kıtasında, Hindistan ve Pakistan' da HCV G3 genotipinin prevalansı yüksektir (2).

Hepatit C virusun genetik çeşitliliğinin fazla olması ve HCV kültür sistemlerinin sınırlı ve yetersiz olmasından dolayı HCV enfeksiyonuna karşı profilaktik aşı üretimi henüz başarılı olamamıştır (277). Bu nedenle, riskli bölgelerin ve riskli popülasyonun taranması için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan, ağız sıvısındaki antikorları tespit edebilen, kolay ulaşılabilen, kişinin kendisinin uygulayabileceği ve kısa sürede sonuç veren tarama testlerinin HCV enfeksiyonunun eradike edilmesi çabalarına katkısı büyük olacaktır (302).

Her ülkenin, HCV genotip dağılımına önem vermesi, kendine özel tanı ve tedavi stratejilerini oluşturması ve epidemiyolojik çalışmalar ve projeler yapması ile HCV enfeksiyonu önlenilebilecektir ve eradike edilebilecektir (2, 7). Genotip dağılımının yapılması; tedavi süresinin belirlenmesi, tedavi yanıtı ve epidemiyolojik çalışmalar açısından önemlidir fakat yapılan çalışmalar genellikle anti-HCV antikor prevalansının belirlenmesine odaklanmıştır (2).

Ülkemizde yapılmış olan ve Tablo 5.2' de sunulmuş olan HCV genotip ve/veya alt tip çalışmalarına göre; HCV G1b; çalışma yapılan tüm illerde, %17.7 (328) ile % 100 (307, 312) arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir ve çalışmaların büyük çoğunluğunda baskın genotip olarak ortaya çıkmaktadır. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastaları ile yapılan çalışma sonucunda da;

77 hastanın 62' sinde tespit edilen HCV G1b; %80.5' lik oran ile baskın HCV genotipi olarak tespit edilmiştir. Çalışma ile paralel bir şekilde HCV G1b; Küçüköztaş ve arkadaşlarının çalışmalarında (317) %81.7, Buruk ve arkadaşlarının çalışmalarında (322) %87.5 ve Tüzüner ve arkadaşlarının çalışmalarında (335) %82.6 oranlarında tespit edilerek baskın genotip olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca çalışmanın yapıldığı Erzincan iline komşu iller incelendiğinde; Aktaş ve arkadaşlarının (329) Doğu Anadolu' da 7 ilde, Buruk ve arkadaşlarının (322) Doğu Karadeniz' de 6 ilde, Çelik ve arkadaşlarının (318) Sivas ilinde ve Sönmez ve arkadaşlarının (305) Malatya, Erzurum, Samsun ve Konya illerinde yaptıkları çalışmalar ile uyumlu bir şekilde çalışmada da baskın genotip HCV G1b olarak tespit edilmiştir. Ülkemizin, Ankara (304), İstanbul (317, 325, 333), İzmir (303, 306, 310, 313), Kayseri (319, 320), Konya (312) gibi büyük illerinde yapılan çalışmalara göre ve Gower ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları geniş çaplı çalışmaya göre HCV G1b; ülkemizde olduğu gibi dünyada da baskın genotiptir (7, 9, 11, 12). Ülkemize komşu ülkelerden Gürcistan' da ülkemiz geneli ile uyumlu bir şekilde baskın genotip; HCV G1b' dir. Fakat diğer komşularımız olan; Irak ve Suriye' de HCV G4, İran' da HCV G1a ve Ermenistan ve Yunanistan' da HCV G3 baskın genotiplerdir (7). Hepatit C virus G1b' nin, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve güvenli olmayan terapötik enjeksiyonlar ile yayıldığı kanısı hakimdir (1).

Tablo 5.2' de sunulan, ülkemizde yapılmış olan, HCV genotip ve/veya alt tip çalışmalarına göre; HCV G1a; çalışma yapılan illerin yaklaşık olarak yarısında ve Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastaları ile yapılan çalışmada, %7.8 oranında ikinci sırada ve çalışma ile uyumlu bir şekilde, Erzincan iline komşu illerde, Çelik ve arkadaşlarının (318) ve Aktaş ve arkadaşlarının (329) yaptıkları

çalışmalarda, sırasıyla %8.99 ve %8.3 oranlarında ve yine ikinci sırada ve dünyada yapılan geniş çaplı çalışmaya göre; ülkemizde %8.1 oranında ve ikinci sıklıkta tespit edilmiştir (7). Ülkemizde en yüksek HCV G1a; Zeytinli ve arkadaşları tarafından (333) İstanbul' da %23.1 ve en düşük HCV G1a; Öztürk ve arkadaşları tarafından (324) Antakya' da %0.31 oranlarında saptanmıştır.

Tablo 5.2' de sunulan, ülkemizde yapılmış olan, HCV genotip ve/veya alt tip çalışmalarına göre; en yüksek HCV G3a; Zeytinli ve arkadaşları tarafından (333) İstanbul' da %17.3 oranında ve en düşük HCV G3a; Tüzüner ve arkadaşları tarafından (335) %3.1 oranında tespit edilmiştir. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastaları ile yapılan çalışmada HCV G3a; %3.9 oranı ile üçüncü sırada tespit edilmiştir.



**Tablo 5.2.** Türkiye' de yapılmış olan HCV genotip ve/veya alt tip çalışmaları

Araştırmacı	Yıl	İl	Hasta Sayısı	HCV G1 (%)	HCV G1a (%)	HCV G1b (%)	HCV G2 (%)	HCV G2a (%)	HCV G2b (%)	HCV G3 (%)	HCV G3a (%)	HCV G4 (%)	Karışık (%)	Diğer (%)
Abacıoğlu ve ark. (303)	1995	İzmir	89	-	19.1	75.3	3.4	-	-	-	-	2.2	-	-
Tuncer ve ark. (304)	1996	Ankara	58	-	21	72	5	-	-	-	-	2	-	-
Sönmez ve ark. (305)	1996	Malatya, Samsun, Konya, Erzurum	59	-	-	69.5	-	-	-	-	-	-	5.1	-
Akpınar ve ark. (306)	1998	İzmir	86	-	14.8	81.5	-	-	-	-	-	3.7	-	-
Yalçın ve ark. (307)	1999	Diyarbakır	28	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Türkoğlu ve ark. (308)	1999	İstanbul	239	-	6	70	-	-	-	-	-	-	-	-
Yarkın ve ark. (309)	2000	Adana, Mersin	62	-	14.5	82.2	-	3.3	-	-	-	-	-	-
Özacar ve ark.(310)	2001	İzmir	170	-	10	81.2	2.4	-	-	0.6	-	1.2	-	-

Araştırmacı	Yıl	İl	Hasta Sayısı	HCV G1 (%)	HCV G1a (%)	HCV G1b (%)	HCV G2 (%)	HCV G2a (%)	HCV G2b (%)	HCV G3 (%)	HCV G3a (%)	HCV G4 (%)	Karışık (%)	Diğer (%)
Bozdayı ve ark. (311)	2004		365	-	11	84	3	-	-	1	-	1	-	-
Ural ve ark. (312)	2004	Konya	80	-	-	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Altuğlu ve ark. (313)	2008	İzmir	345	-	9.9	87.2	0.9	-	-	1.4	-	0.6	-	-
Şanlıdağ ve ark.(314)	2009	Manisa	100	-	2	90	2	-	-	-	-	5 (G4a)	-	-
Çiftçi ve ark. (315)	2009	Afyon	34	91.2	-	-	-	-	-	-	-	8.8	-	-
Kalaycı ve ark. (316)	2010	Afyon	30	3.3	20	63.3	-	-	-	-	-	13.3	-	-
Küçüköztaş ve ark. (317)	2010	İstanbul	115	-	5.2	81.7	1.7	-	-	6.1	-	3.5	-	-
Çelik ve ark. (318)	2010	Sivas	178	-	8.99	88.2	-	1.12	-	1.69	-	-	-	-

Araştırmacı	Yıl	İl	Hasta Sayısı	HCV G1 (%)	HCV G1a (%)	HCV G1b (%)	HCV G2 (%)	HCV G2a (%)	HCV G2b (%)	HCV G3 (%)	HCV G3a (%)	HCV G4 (%)	Karışık (%)	Diğer (%)
Kayman ve ark. (319)	2011	Kayseri	375	-	2.4	57.6	3.2	-	-	1.1	-	32	1.3	-
Gökahmetoğlu ve ark. (320)	2011	Kayseri	146	-	5.5	85.5	-	2.7	-	-	-	35.6	-	-
Tezcan ve ark. (321)	2012	Mersin	236	3.8	1.7	84.7	0.4	-	1.3	-	4.2	2 (G4a)	2.5	0.4 (G6)
Buruk ve ark. (322)	2012	Doğu Karadeniz' de 6 il	304	92.8	5.3	87.5	1.6	-	-	4.9	-	0.7	-	-
Ağca ve ark. (323)	2012	Bursa	231	92.6	-	-	0.4	-	-	3.9	-	3.1	-	-
Öztürk ve ark. (324)	2012	Adana	315	-	3.49	55.24	14.60	-	-	26.03	-	0.63	-	-
		Antakya	324	-	0.31	86.73	9.26	-	-	0.93	-	2.78	-	-
Çizmeçi ve ark. (325)	2012	İstanbul	108	-	7	79	6.5	-	-	-	-	1	5.5	1 (G6)
Sağlık ve ark. (326)	2013	Antalya	422	-	14.7	63.3	-	-	0.9	-	11.1	0.2 (G4e)	0.2	-

Araştırmacı	Yıl	İl	Hasta Sayısı	HCV G1 (%)	HCV G1a (%)	HCV G1b (%)	HCV G2 (%)	HCV G2a (%)	HCV G2b (%)	HCV G3 (%)	HCV G3a (%)	HCV G4 (%)	Karışık (%)	Diğer (%)
Borcak ve ark. (327)	2014	Nevşehir	170	45.1	-	37	14.5	-	-	1.2	-	0.6	-	-
Us ve ark. (328)	2014	Eskişehir	203	74.4	2.4	17.7	1.4	-	-	1.9	-	1.9	-	-
Aktaş ve ark. (329)	2014	Doğu Anadolu' da 7 il	108	-	8.3	87	-	-	-	-	3.7	1 (G4d)	-	-
Üçbilek ve ark. (289)	2014	Çukurova	123	11.5	-	-	29.9	-	-	58.6	-	-	-	-
Kirişçi ve ark. (330)	2014	Kahramanmaraş	100	60	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-
Kırdar ve ark. (331)	2016	Aydın	286	90.2	-	-	2.1	-	-	5.9	-	1.4	0.4	-
Akgün ve ark. (290)	2016	Adıyaman	71	4.22	8.45	71.83	-	-	11.27	-	4.22	-	-	-
Balın ve ark. (291)	2016	Elazığ	71	87.3	-	-	2.8	-	-	9.9	-	-	-	-

Araştırmacı	Yıl	İl	Hasta Sayısı	HCV G1 (%)	HCV G1a (%)	HCV G1b (%)	HCV G2 (%)	HCV G2a (%)	HCV G2b (%)	HCV G3 (%)	HCV G3a (%)	HCV G4 (%)	Karışık (%)	Diğer (%)
Karabulut ve ark. (332)	2016	İstanbul	412	82.5	-	-	4.6	-	-	10.7	-	2.2	-	-
Zeytinli ve ark. (333)	2017	İstanbul	554	-	23.1	56.5	-	-	-	-	17.3	-	1	-
Öz ve ark. (334)	2017	Sakarya	235	2.1	5.5	77.4	0.9	-	-	8.5	-	3	2.6	-
Tüzüner ve ark. (335)	2017		480	2.9	3.5	82.6	1.7	-	1.3	0.2	3.1	0.6 (G4a)	1.8	0.2 (G5a), 0.2 (G6)
Bizim çalışmamız	2019	Erzincan	77	1.3	7.8	80.5	2.6	-	-	2.6	3.9	1.3	-	-

Tablo 5.2' de sunulan, HCV genotip ve/veya alt tip çalışmalarına göre; HCV G2; Türkiye' de en yüksek; Öztürk ve arkadaşlarının (324) Adana ve Antakya' da yaptıkları çalışmalarda sırası ile %14.60 ve %9.26 oranlarında ve en düşük; Tezcan ve arkadaşları (321) ile Ağca ve arkadaşlarının (323) sırası ile Mersin ve Bursa' da yaptıkları çalışmalarda %0.4 oranında tespit edilmiştir. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastaları ile yapılan çalışmada HCV G2; %2.6 oranında, 4. sırada tespit edilmiştir. Çalışmada, HCV G2 ile eşit oranda, yine 4. sırada tespit edilen HCV G3; en yüksek ve en düşük oranlarda sırası ile Öztürk ve arkadaşlarının (324) Adana' da yaptıkları çalışmada %26.03, Özacar ve arkadaşları tarafından (310) yapılan çalışmada %0.6 olarak saptanmıştır. Üçbilek ve arkadaşlarının (289), Çukurova Bölgesinde, damar içi madde kullananlar ile yaptıkları çalışmada HCV G2 ve HCV G3 sırasıyla; %29.9 ve %58.6 oranlarında tespit edilmiş; damar içi madde kullananların enfekte enjektörlerini ve diğer malzemelerini ortak kullanmaları sebebi ile bu genotiplerin yüksek oranlarda saptanmış olabileceği belirtilmiştir (289).

Tablo 5.2' de sunulmuş olan HCV genotip ve/veya alt tip çalışmalarına göre; Türkiye' de en düşük HCV G4; Sağlık ve arkadaşlarının çalışmalarında (326) %0.2, Altuğlu ve arkadaşları (313) ile Borcak ve arkadaşlarının (327) çalışmalarında %0.6 ve Buruk ve arkadaşlarının çalışmalarında (322) %0.7 oranlarında ve Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastaları ile yapılan çalışmada, %1.3 ile en düşük oranda tespit edilmiştir ve çalışmadan farklı olarak, Kayseri ilinde, Kayman ve arkadaşlarının (319) ve Gökahmetoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (320) HCV G4; sırası ile %32 ve %35.6 olarak ve ülkemizde en yüksek oranlarda tespit edilmiştir.

Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastaları ile yapılan çalışmada, ana genotip dağılımı yönünden, ülkemiz ve dünya geneli ile paralel bir şekilde, birinci sırada HCV G1, sonrasında HCV G3 saptanmıştır (2, 7, 11, 12).

Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastaları ile yapılan çalışma ile uyumlu bir şekilde, Çelik ve arkadaşlarının (318) Sivas' ta, Buruk ve arkadaşlarının (322) Doğu Karadeniz' de 6 ilde, Aktaş ve arkadaşlarının (329) Doğu Anadolu' da 7 ilde yaptıkları çalışmalarda da karışık genotip tespit edilmemiştir fakat çalışmadan farklı olarak Çizmeci ve arkadaşlarının çalışmalarında (325) %5.5 ve Türkiye' de en yüksek oranda karışık genotip tespit edilmiştir.

Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastalarının genotip ve/veya alt tip dağılımının tespit edildiği çalışma ile Abacıoğlu ve arkadaşlarının (303), Altuğlu ve arkadaşlarının (313), Küçüköztaş ve arkadaşlarının (317), Gökahmetoğlu ve arkadaşlarının (320), Kirişçi ve arkadaşlarının (330) çalışmaları ile uyumlu bir şekilde HCV G1b hastaları, diğer genotiplerdeki hastalara göre daha yaşlı hastalar olarak tespit edilmiştir.

Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastalarının genotip ve/veya alt tip dağılımının tespit edildiği çalışma ile Balın ve arkadaşlarının (291), Abacıoğlu ve arkadaşlarının (303), Yarkın ve arkadaşlarının (309), Küçüköztaş ve arkadaşlarının (317), Gökahmetoğlu ve arkadaşlarının (320), Sağlık ve arkadaşlarının (326), Borcak ve arkadaşlarının (327) ve Lee ve arkadaşlarının (336) çalışmaları ile uyumlu bir şekilde farklı genotiplerdeki hastaların ALT seviyeleri ile farklı genotiplerdeki hastaların HCV RNA kantitatif seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tedavide kullanılacak DEA' nın, tedavi şeklinin ve tedavi süresinin belirlenmesi, prognozun öngörülebilmesi ve KVV' nin takip edilebilmesi için bireyin enfekte olduğu HCV genotipinin belirlenmesi gerekmektedir. Dünyada, HCV genotiplerinin dağılımı coğrafyalara göre farklılık göstermektedir ve insan hareketlerinden ve sosyal davranışların farklılaşmasından, sosyo-kültürel çeşitliliğin artmasından, globalleşme ve göçlerden etkilenmektedir. Erzincan, sosyo-kültürel farklılığı çok fazla olmayan ve fazla göç almayan bir ildir. "Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne başvuran Hepatit C hastalarında Genotip dağılımı" isimli çalışma ile hastanemize başvuran Hepatit C hastalarında genotip dağılımının belirlenmesi ilk defa yapılmıştır. Ülkemiz geneli ile uyumlu bir şekilde baskın genotip HCV G1b olarak tespit edilmiştir. Farklı genotiplerdeki hastaların serum ALT seviyeleri ile farklı genotiplerdeki hastaların HCV RNA kantitatif seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastalarının tespit edilmesi ve hastaların genotip dağılımının belirlenmesi ile ilgili çalışma ilk defa yapılmıştır.

Çalışma sonuçları şu şekildedir;

1. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastalarında; 1. sırada; HCV G1b, 2. sırada; HCV G1a, 3. sırada; HCV G3a, 4. sırada; HCV G2 ile HCV G3 ve 5. sırada; HCV G4 ile alt tip belirlenemeyen HCV G1 genotipleri tespit edilmiştir.
2. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastalarında HCV G1b, %80.5 oranında ve baskın genotip olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç ülkemiz ve dünya geneli ile uyumludur.
3. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastaları, HCV G1b genotipi ile homojen denilebilecek şekilde enfektedir.
4. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastalarından yaşlı olanlar; HCV G1b genotipinde ve genç olanlar ise HCV G4, HCV G3, HCV G3a ve HCV G2 genotiplerinde tespit edilmişlerdir.
5. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran Hepatit C hastalarının en sık görüldüğü yaş aralığı; 60-69 ve sonrasında, 70-79 olarak saptanmıştır. Buna göre hastalar; en fazla 60-79 yaş aralığında bulunmaktadırlar. Ülkemiz genelinde olduğu gibi hastanemize başvuran Hepatit C hastaları çoğunlukla 50 yaşın üzerindedir.

6. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran erkek cinsiyetli Hepatit C hastaları ile kadın cinsiyetli Hepatit C hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

7. Erzincan BYÜ, MGEAH' ye başvuran farklı genotiplerdeki Hepatit C hastalarının, ALT seviyeleri ile HCV RNA kantitatif seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Hepatit C virus enfeksiyonunun önlenmesi için aşağıdaki konulara önem verilmelidir;

1. Hepatit C virus genotip dağılımının tespit edilmesine önem verilmelidir,
2. Her ülke kendi tedavi rejimini belirlemelidir,
3. Hepatit C virus enfeksiyonuna karşı koruyucu aşı geliştirilmesi çalışmalarına ağırlık verilmelidir,
4. Uyuşturucu madde kullananlar, bu davranışlarından vazgeçmeleri yönünde tedavi edilmelilerdir ve kullandıkları malzemeleri ortak kullanmamaları konusunda eğitilmelilerdir,
5. Güvenli terapötik enjeksiyonlar uygulanmalıdır,
6. Tıbbi ekipmanların sterilizasyon ve dezenfeksiyonuna önem verilmelidir,
7. Kan ve kan ürünleri taranmalıdır,
8. Hepatit C hastaları, etkeni bulaştırmamaları açısından yapmaları gerekenler konusunda eğitilmelilerdir,

**9.** Yüksek riskli gruplar (uyuşturucu madde kullananlar, karaciğer hastalığı olanlar, sürekli hemodiyalize girenler, ücretli kan bağışlayan insanlar vs) başta olmak üzere taramalar yapılarak hastalar tespit ve tedavi edilmelilerdir,

**10.** Halk sağlığının korunması açısından insanlar bilgilendirilmelilerdir,

**11.** Sağlık hizmeti veren kişiler, HCV ile enfekte olmama konusunda eğitilmelilerdir ve riskli temas geçirenler takip edilmelilerdir,

**12.** Dünyada, HCV enfeksiyonu prevalansının yüksek olduğu coğrafyalarda (Orta Asya, Güney Asya, Kuzey Afrika/Ortadoğu bölgelerindeki ülkelerde) yaşayan insanların eğitimine önem verilmeli ve buralara özel halk sağlığı stratejileri geliştirilmelidir. Bu kapsamda; bu bölge ülkeleri için koruyucu önlemler planlanmalı ve uygulanmalı, tanı ve tedaviye ulaşım kolaylaştırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Le Ngoc, C., Thanh, T. T. T., Lan, P. T. T., Mai, T. N., Hoa, T. N., My, N. N., ... & Thwaites, G. (2019). Differential prevalence and geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in acute and chronic hepatitis C patients in Vietnam. *PloS One*, 14(3).
2. Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A., & Cacciapuoti, C. (2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*, 22(34), 7824-7840.
3. World Health Organization. (09/05/2020). Hepatitis C. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
4. Institute for Health Metrics and Evaluation. (2013). GBD 2010 common questions. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. (2014). GBD 2013 protocol. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation.
6. GBD 2005 Study. (10/12/2019). Global burden of diseases, injuries and risk factors study operations manual. <http://www.globalburden.org>
7. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K. & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 61(1), 45-57.

8. Akçam, F. Z., Uskun, E., Avşar, K., & Songur, Y. (2009). Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalence in rural areas of the southwestern region of Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*, 13(2), 274-284.
9. Tozun, N., Ozdoğan, O., Cakaloglu, Y., Idilman, R., Karasu, Z., Akarca, U. & Ergonul, O. (2015). Seroprevalance of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(11), 1020-1026.
10. International Committee on Taxonomy of HCV genotypes and subtypes. (08/05/2020).  
[https://talk.ictvonline.org/ictv\\_wikis/flaviviridae/w/sg\\_flavi/634/table-1--confirmed-hcv-genotypes-subtypes-may-2019](https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/634/table-1--confirmed-hcv-genotypes-subtypes-may-2019)
11. Gürbüz, Y., Tütüncü, E. E., Tülek, N. E., Kınıklı, S., Tuncer, G., Bulut, C., ... & Yıldırım, T. (2016). Evaluation of Dual Therapy in Real Life Setting in Treatment-Naive Turkish Patients with HCV Infection: A Multicenter, Retrospective Study. *Balkan Medical Journal*, 33(1), 18-26.
12. Altuğlu, I., Sertoş, R., Aksoy, A., Gürsel, D., Tüzüner, U., & Günşar, F. (2013). Possible transmission risks and genotype distribution of hepatitis C virus infection in Western Turkey. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 24(4), 349-355.
13. Murphy, D. G, Sablon, E., Chamberland, J., Fournier, E., Dandavino, R., & Tremblay, C. L. (2015). Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(3), 967-972.

14. Borgia, S. M., Hedskog, C., Parhy, B., Hyland, R. H., Stamm, L. M., Brainard, D. M., ... & Shafran, S. D. (2018). Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *The Journal of Infectious Diseases*, 218(11), 1722-1729.
15. Caruntu, F. A., & Benea, L. (2006). Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 15(3), 249-256.
16. European Association for Study of Liver. (2014). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 60(2), 392.
17. Dore, G. J., Ward, J., & Thursz, M. (2014). Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). *Journal of Viral Hepatitis*, 21(1), 1-4.
18. Choo, Q., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L., Bradley, D., & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science Journal*, 244(4902), 359–362.
19. Bosman, C., Valli, M. B., Bertolini, L., Serafino, A., Boldrini, R., Marcellini, M., & Carloni, G. (1998). Determination of virus-like particles in liver biopsies from HCV-infected patients. *Research in Virology*, 149(5), 311-314.
20. Ishida, S., Kaito, M., Kohara, M., Tsukiyama-Kohora, K., Fujita, N., Ikoma, J., & Watanabe, S. (2001). Hepatitis C virus core particle detected by

- immunolectron microscopy and optical rotation technique. *Hepatology Research*, 20(3), 335-347.
21. Jacob, J. R., Burk, K. H., Eichberg, J. W., Dreesman, G. R., & Lanford, R. E. (1990). Expression of infectious viral particles by primary chimpanzee hepatocytes isolated during the acute phase of non-A, non-B hepatitis. *The Journal of Infectious disease*, 161(6), 1121-1127.
22. Kaito, M., Watanabe, S., Tsukiyama-Kohara, K., Yamaguchi, K., Kobayashi, Y., Konishi, M., ... & Kohara, M. (1994). Hepatitis C virus particle detected byimmunolectrone microscopic study. *Journal of General Virology*, 75(7), 1755-1760.
23. Li, X., Jeffers, L. J., Shao, L., Reddy, K. R., Medina, M., Scheffel, J., ... & Schiff, E. R. (1995). Identification of hepatitis C virus by immunolectron microscopy. *Journal of Viral Hepatitis*, 2(5), 227–234.
24. Petit, J. M., Benichou, M., Duvillard, L., Jooste, V., Bour, J. B., Minello, A., ... & Hillon, P. (2003). Hepatitis C virus-associated hypobetalipoproteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis and liver fibrosis. *The American journal of Gastroenterology*, 98(5), 1150-1154.
25. Tamura, T., Fukuhara, T., Uchida, T., Ono, C., Mori, H., Sato, A., ... & Imamura, M. (2018). Characterization of recombinant Flaviviridae viruses possessing a small reporter tag. *Journal of Virology*, 92(2), e01582-17.

26. Lindenbach, B. D., Thiel, H. J., Rice, C. M. (2007). Flaviviridae: The viruses and Replications, *Fields of Virology*, Philadelphia, 5th Edition. D. M. Knipe and P. M. Howley, Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1103-1113.
27. Chevaliez, S., & Pawlotsky, J. M. (2006). HCV viruses: Genome and life cycle. In *Hepatitis C viruses: genomes and molecular biology*. Horizon Bioscience.
28. Moradpour, D., Penin, F., & Rice, C. M. (2007). Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews Microbiology*, 5(6), 453-463.
29. Morozov, V. A., & Lagaye, S. (2018). Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World Journal of Hepatology*, 10(2), 186-212.
30. Lukavsky, P. J., Otto, G. A., Lancaster, A. M., Sarnow, P., & Puglisi, J. D. (2000). Structures of the two RNA domains essential for hepatitis C virus internal ribosome entry site function. *Nature Structural and Molecular Biology*, 7(12), 1105–1110.
31. Niepmann, M., Shalamova, L. A., Gerresheim, G. K., & Rossbach, O. (2018). Signals involved in regulation of hepatitis C virus RNA genome translation and replication. *Frontiers in Microbiology*, 9, 395.
32. Brown, E. A., Zhang, H., Ping, L. H., & Lemon, S. M. (1992). Secondary structure of 5' untranslated regions of hepatitis C virus and pestivirus genomic RNAs. *Nucleic Acids Research*, 20(19), 5041-5045.
33. Honda, M., Ping, L. H., Rijnbrand, R. C., Amphlett, E., Clarke, B., Rowlands, D., & Lemon, S. M. (1996). Structural requirements for initiation of



- translation by internal ribosome entry within the genome-length hepatitis C virus RNA. *Virology*, 222(1), 31-42.
34. Berry, K. E., Waghray, S., & Doudna, J. A. (2010). The HCV IRES pseudoknot positions the initiation codon on the 40S ribosomal subunit. *Rna*, 16(8), 1559-1569.
35. Kolykhalov, A. A., Feinstone, S. M., & Rice, C. M. (1996). Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of the hepatitis C virus genome RNA. *Journal of Virology*, 70(6), 3363-3371.
36. Shi, G., & Suzuki, T. (2018). Molecular Basis of Encapsidation of Hepatitis C virus genome. *Frontiers in Microbiology*, 9, 396.
37. Tanaka, T., Kato, N., Cho, M. J., Sugiyama, K., & Shimotohno, K. (1996). Structure of the 3' terminus of the hepatitis C virus genome. *Journal of Virology*, 70(5), 3307-3312.
38. Bukh, J. (2016). 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. *Journal of Hepatology*, 65(1), 2-21.
39. Tsukiyama-Kohara, K., & Kohara, M. (2018). Hepatitis C virus: Viral quasispecies and genotypes. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 23.
40. Ashfaq, U. A., Javed, T., Rehman, S., Nawaz, Z., & Riazuddin, S. (2011). An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology Journal*, 8(1), 161.

41. Grakoui, A., Wychowski, C., Lin, C., Feinstone, S. M., & Rice, C. M. (1993). Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *Journal of Virology*, 67(3), 1385–1395.
42. Cerutti, A., Maillard, P., Minisini, R., Vidalain, P. O., Roohvand, F., Pecheur, E. I., ... & Budkowska, A. (2011). Identification of a functional, CRM-1-dependent nuclear export signal in hepatitis C virus core protein. *PLoS One*, 6(10).
43. Harada, S., Watanabe, Y., Takeuchi, K., Suzuki, T., Katayama, T., Takebe, Y., ... & Miyamura, T. (1991). Expression of processed core protein of hepatitis C virus in mammalian cells. *Journal of Virology*, 65(6), 3015-3021.
44. Santolini, E., Migliaccio, G., & La Monica, N. (1994). Biosynthesis and biochemical properties of hepatitis C virus core protein. *Journal of Virology*, 68(6), 3631–3641.
45. Walewski, J. L., Keller, T. R., Guduk, D. D., & Branch, A. D. (2001). Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame. *Rna*, 7(5), 710-721.
46. Yasui, K., Wakita, T., Tsukiyama-Kohara, K., Funahashi, S. I., Ichikawa, M., Kajita, T., ... & Kohara, M. (1998). The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. *Journal of Virology*, 72(7), 6048-6055.

47. McLauchlan, J. (2000). Properties of the hepatitis C virus core protein: a structural protein that regulates cellular processes. *Journal of Viral Hepatitis*, 7(1), 2-14.
48. Barba, G., Harper, F., Harada, T., Kohara, M., Goulinet, S., Matsuura, Y., ... & Brechot, C. (1997). Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(4), 1200-1205.
49. Moriya, K., Yotsuyanagi, H., Shintani, Y., Fujie, H., Ishibashi, K., Matsuura, Y., ... & Koike, K. (1997). The hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *Journal of General Virology*, 78(7), 1527-1531.
50. Moriya, K., Fujie, H., Shintani, Y., Yotsuyanagi, H., Tsutsumi, T., Ishibashi, K., ... & Koike, K. (1998). The core protein of the hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nature Medicine*, 4(9), 1065-1067.
51. Bartosch, B., Dubuisson, J., & Cosset, F. L. (2003). Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1-E2 envelope protein complexes. *The Journal of Experimental Medicine*, 197(5), 633-642.
52. Nielsen, S. U., Bassendine, M. F., Burt, A. D., Bevitt, D. J., & Toms, G. L. (2004). Characterization of the genome and structural proteins hepatitis C virus resolved from infected human liver. *The Journal of General Virology*, 85(6), 1497-1507.

53. Flint, M., & McKeating, J. A. (2000). The role of hepatitis C virus glycoproteins in infection. *Reviews in Medical Virology*, 10(2), 101-117.
54. Rosa, D., Campagnoli, S., Moretto, C., Guenzi, E., Cousens, L., Chin, M., ... & Chien, D. (1996). A quantitative test to estimate neutralizing antibodies to the hepatitis C virus: cytofluorimetric assesment of envelope glycoprotein 2 binding to target cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(5), 1759-1763.
55. Roccasecca, R., Ansuini, H., Vitelli, A., Meola, A., Scarselli, E., Acali, S., ... & Lahm, A. (2003). 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. *Journal of Virology*, 77(3), 1856-1867.
56. Alhammad, Y., Gu, J., Boo, I., Harrison, D., McCaffrey, K., Vietheer, P. T., ... & Drummer, H. E. (2015). Monoclonal antibodies directed toward the hepatitis C virus glycoprotein E2 detect antigenic differences modulated by the N-terminal hypervariable region 1 (HVR1), HVR2 and intergenotypic variable region. *Journal of Virology*, 89(24), 12245-12261.
57. Bankwitz, D., Vieyres, G., Hueging, K., Bitzegeio, J., Doepke, M., Chhatwal, P., ... & Baumert, T. F. (2014). Role of hypervariable region 1 for the interplay of hepatitis C virus with entry factors and lipoproteins. *Journal of Virology*, 88(21), 12644-12655.
58. Penin, F., Combet, C., Germanidis, G., Frainais, P. O., Deleage, G., & Pawlotsky, J. M. (2001). Conservation of the conformation and positive charges of

- Hepatitis C virus E2 envelope glycoprotein hypervariable region 1 points to a role in cell attachment. *Journal of Virology*, 75(12), 5703-5710.
59. Barth, H., Schäfer, C., Adah, M. I., Zhang, F., Linhardt, R. J., Toyoda, H., ... & von Weizsäcker, F. (2003). Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *Journal of Biological Chemistry*, 278(42), 41003-41012.
60. Bartosch, B., Vitelli, A., Granier, C., Goujon, C., Dubuisson, J., Pascale, S., ... & Cosset, F. L. (2003). Cell entry of the hepatitis C virus requires a set-of coreceptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 278(43), 41624-41630.
61. Farci, P., Shimoda, A., Wong, D., Cabezon, T., De Gioannis, D., Strazzera, A., ... & Purcell, R. H. (1996). Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(26), 15394-15399.
62. Carrère-Kremer, S., Montpellier-Pala, C., Cocquerel, L., Wychowski, C., Penin, F., & Dubuisson, J. (2002). Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus. *Journal of Virology*, 76(8), 3720-3730.
63. Gonzalez, M. E., & Carrasco, L. (2003). Viroporins. *FEBS Letters*, 552(1), 28-34.

64. Grakoui, A., Mc Court, D. W., Wychowski, C., Feinstone, S. M., & Rice, C. M. (1993). A second hepatitis C virus-encoded proteinase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(22), 10583-10587.
65. Ivanyi-Nagy, R., Kanevsky, I., Gabus, C., Lavergne, J. P., Ficheux, D., Penin, F. ...& Darlix, J. L. (2006). Analysis of hepatitis C virus RNA dimerization and core-RNA interactions. *Nucleic Acids Research*, 34(9), 2618-2633.
66. Hijikata, M., Shimizu, Y. K., Kato, H., Iwamoto, A., Shih, J. W., Alter, H. J., ... & Yoshikura, H. (1993). Equilibrium centrifugation studies of the hepatitis C virus: evidence of circulating immune complexes. *Journal of Virology*, 67(4), 1953-1958.
67. Dumoulin, F. L., Von dem Bussche, A., Li, J., Khamzina, L., Wands, J. R., Sauerbruch, T., & Spengler, U. (2003). Hepatitis C virus NS2 protein inhibits gene expression from different cellular and viral promoters in hepatic and nonhepatic cell lines. *Virology*, 305(2), 260-266.
68. Erdtmann, L., Franck, N., Lerat, H., Le Seyec, J., Gilot, D., Cannie, I., ... & Guguen-Guillouzo, C. (2003). The hepatitis C virus NS2 protein is an inhibitor of CIDE-B-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(20), 18256-18264.
69. Franck, N., Le Seyec, J., Guguen-Guillouzo, C., & Erdtmann, L. (2005). Hepatitis C virus NS2 protein is phosphorylated by protein kinase CK2 and is targeted for degradation of the proteasome. *Journal of Virology*, 79(5), 2700-2708.

70. Fujita, T., Ishido, S., Muramatsu, S., Itoh, M., & Hotta, H. (1996). Suppression of Actinomycin D-induced apoptosis by NS3 protein of hepatitis C virus. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 229(3), 825-831.
71. Foy, E., Li, K., Wang, C., Sumpter, R. Jr., Ikeda, M., Lemon, S. M., & Gale, M. (2003). Regulation of interferon regulatory factor-3 by hepatitis C virus serine protease. *Science*, 300(5622), 1145-1148.
72. Pawlotsky, J. M., & McHutchison, J. G. (2004). Hepatitis C, Development of new drugs and clinical trials: promises and pitfalls. *Summary of an AASLD hepatitis single conference*, Chicago, IL, February 27-March 1, 2003, *Hepatology*, 39(2), 554-567.
73. Hügler, T., Fehrmann, F., Bieck, E., Kohara, M., Kräusslich, H. G., Rice, C. M., ... & Moradpour, D. (2001). The hepatitis C virus nonstructural protein 4B is an integral endoplasmic reticulum membrane protein. *Virology*, 284(1), 70-81.
74. Lundin, M., Monné, M., Widell, A., Von Heijne, G., & Persson, M. A. (2003). Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B. *Journal of Virology*, 77(9), 5428-5438.
75. Florese, R. H., Nagano-Fujii, M., Iwanaga, Y., Hidajat, R., & Hotta, H. (2002). Inhibition of protein synthesis by NS4A and NS4B of hepatitis C virus. *Virus Research*, 90(1-2), 119-131.

76. Kato, J., Kato, N., Yoshida, H., Ono-Nita, S. K., Shiratori Y, & Omata, M. (2002). Hepatitis C virus NS4A and NS4B protein suppresses translation in vivo. *Journal of Medical Virology*, 66(2), 187-199.
77. Kadoya, H., Nagano-Fujii, M., Deng, L., Nakazono, N., & Hotta, H. (2005). Nonstructural proteins 4A and 4B of hepatitis C virus transactivate the interleukin 8 promoter. *Microbiology and Immunology*, 49(3), 265-273.
78. Brass, V., Bieck, E., Montserret, R., Wölk, B., Hellings, J. A., Blum, H. E., ... & Moradpour, D. (2002). An amino-terminal amphipathic alpha-helix mediates membrane association of the hepatitis C virus non-structural protein 5A. *Journal of Biological Chemistry*, 277(10), 8130-8139.
79. Elazar, M., Cheong, K. H., Liu, P., Greenberg, H. B., Rice, C. M., & Glenn, J. S. (2003). Amphipathic helix-dependent localization of NS5A mediates hepatitis C virus RNA replication. *Journal of Virology*, 77(10), 6055-6061.
80. Penin, F., Brass, V., Appel, N., Ramboarina, S., Montserret, R., Ficheux, D., ... & Moradpour, D. (2004). Structure and function of the membrane anchor domain of Hepatitis C virus non-structural protein 5A. *Journal of Biological Chemistry*, 279(39), 40835-40843.
81. Tellinghuisen, T. L., Marcotrigiano, J., Gorbalenya, A. E., & Rice, C. M. (2004). The NS5A protein of the hepatitis C virus is a zinc metalloprotein. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48576-48587.
82. Gale Jr, M. J., Korth, M. J., & Katze, M. G. (1998). Repression of the PKR protein kinase by the hepatitis C virus NS5A protein: a potential



- mechanism of interferon resistance. *Clinical and Diagnostic Virology*, 10(2-3), 157-162.
83. Pellerin, M., Lopez-Aguirre, Y., Penin, F., Dhumeaux, D., & Pawlotsky, J. M. (2004). Hepatitis C virus quasispecies variability modulates non-structural protein 5A transcriptional activation, pointing to cellular compartmentalization of virus-host interactions. *Journal of Virology*, 78(9), 4617-4627.
84. Polyak, S. J., Khabar, K. S., Paschal, D. M., Ezelle, H. J., Duverlie, G., Barber, G. N.,... & Gretch, D. R. (2001). Hepatitis C virus non-structural 5A protein induces interleukin-8, leading to partial inhibition of the interferon-induced antiviral response. *Journal of Virology*, 75(13), 6095-6106.
85. Tan, S. L., & Katze, M. G. (2001). How hepatitis C virus counteracts interferon response: the jury is still on NS5A. *Virology*, 284(1), 1-12.
86. Tellinghuisen, T. L., & Rice, C. M. (2002). Interaction between hepatitis C virus proteins and host cell factors. *Current Opinion in Microbiology*, 5(4), 419-427.
87. Ivashkina, N., Wölk, B., Lohmann, V., Bartenschlager, R., Blum, H. E., Penin, F., & Moradpour, D. (2002). The hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase membrane insertion sequence is a transmembrane segment. *Journal of Virology*, 76(24), 13088-13093.
88. Schmidt-Mende, J., Bieck, E., Hügle, T., Penin, F., Rice, C. M., Blum, H. E., & Moradpour, D. (2001). Determinants for membrane association of the

- hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Journal of Biological Chemistry*, 276(47), 44052-44063.
89. Gao, L., Aizaki, H., He, J. W., & Lai, M. M. (2004). Interactions between viral nonstructural proteins and host protein hVAP-33 mediate the formation of the hepatitis C virus RNA replication complex on the lipid raft. *Journal of Virology*, 78(7), 3480-3488.
90. Bouchardeau, F., Cantaloube, J. F., Chevaliez, S., Portal, C., Razer, A., Lefrère, J. J.,... & Laperche, S. (2007). Improvement of hepatitis C virus (HCV) genotype determination with the new version of the INNO-LiPA HCV assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 45(4), 1140-1145.
91. Di Marco, S., Volpari, C., Tomei, L., Altamura, S., Harper, S., Narjes, F., ... & Carfi, A. (2005). Interdomain communication in hepatitis C virus polymerase abolished by small molecule inhibitors bound to a novel allosteric site. *Journal of Biological Chemistry*, 280(33), 29765-29770.
92. Ma, H., Leveque, V., De Witte, A., Li, W., Hendricks, T., Clausen, S. M., ... & Klumpp, K. (2005). Inhibition of native hepatitis C virus replicase by nucleotide and non-nucleoside inhibitors. *Virology*, 332(1), 8-15.
93. M. Patil, V., P Gupta, S., Samanta, S., & Masand N. (2011). Current Perspective of HCV NS5B Inhibitors:a review, *Current Medicinal Chemistry*, 18(36), 5564-5597.
94. Bressanelli, S., Tomei, L., Roussel, A., Incitti, I., Vitale, R. L., Mathieu, M., ... & Rey, F. A. (1999). Crystal structure of RNA-dependent RNA

- polymerase of hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(23), 13034-13039.
95. Lesburg, C. A., Cable, M. B., Ferrari, E., Hong, Z., Mannarino, A. F., & Weber, P. C. (1999). The crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from hepatitis C virus reveals a fully encircled active site. *Nature Structural and Molecular Biology*, 6(10), 937-943.
96. International Committee on Taxonomy of Viruses. (25/03/2020). [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_online\\_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/362/genus-hepacivirus](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/362/genus-hepacivirus)
97. Andre, P., Komurian-Pradel, F., Deforges, S., Perret, M., Berland, J. L., Sodoyer, M., ... & Lotteau, V. (2002). Characterization of low and very low density hepatitis C virus RNA containing particles. *Journal of Virology*, 76(14), 6919-6928.
98. Dubuisson, J., & Cosset, F. L. (2014). Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *Journal of Hepatology*, 61(1), 3-13.
99. Agnello, V., Abel, G., Elfahal, M., Knight, G. B., & Zhang, Q. X. (1999). Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(22), 12766-12771.
100. Hsu, M., Zhang, J., Flint, M., Logvinoff, C., Cheng-Mayer, C., Rice, C. M., & McKeating, J. A. (2003). Hepatitis C virus glycoproteins mediate the pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(12), 7271-7276.

101. Bartenschlager, R., Frese, M., & Pietschmann, T. (2004). Novel insights into hepatitis C virus replication and persistence. *Advances in Virus Research*, 63, 71-180.
102. Egger, D., Wölk, B., Gosert, R., Bianchi, L., Blum, H. E., Moradpour, D., & Bienz, K. (2002). Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *Journal of Virology*, 76(12), 5974-5984.
103. Lohmann, V. (2013). Hepatitis C virus RNA replication. In *Hepatitis C virus: from Molecular Virology to Antiviral Therapy* (pp. 167-198). Springer, Berlin, Heidelberg.
104. Niepmann, M. (2013). Hepatitis C virus RNA translation. In *Hepatitis C Virus: from Molecular Virology to Antiviral Therapy* (pp. 143-166). Springer, Berlin, Heidelberg.
105. Maggi, F., Focosi, D., & Pistello, M. (2017). How current direct-acting antiviral and novel cell culture systems for HCV are shaping therapy and molecular diagnosis of chronic HCV infection? *Current Drug Targets*, 18(7), 811-825.
106. Paul, D., Madan, V., & Bartenschlager, R. (2014). Hepatitis C virus RNA replication and assembly: living on the fat of the land. *Cell Host and Microbe*, 16(5), 569-579.
107. Lam, B. P., Jeffers, T., Younoszai, Z., Fazel, Y., & Younossi, Z. M. (2015). The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 8(5), 298-312.

108. Jiménez-Pérez, M., González-Grande, R., Contreras, P. E., Martínez, I. P., de la Cruz Lombardo, J., & Martín, R. O. (2016). Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. *World Journal of Gastroenterology*, 22(29), 6573.
109. Blight, K. J., Kolykhalov, A. A., & Rice, C. M. (2000). Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science*, 290(5498), 1972-1974.
110. Wakita, T., Pietschmann, T., Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Zhao, Z., ... & Bartenschlager, R. (2005). Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature Medicine*, 11(7), 791-796.
111. Chigbu, D. I., Loonawat, R., Sehgal, M., Patel, D., & Jain, P. (2019). Hepatitis C Virus infection: Host-virus interaction and mechanisms of viral persistence. *Cells*, 8(4), 376.
112. Lindenbach, B. D., Evans, M. J., Syder, A. J., Wölk, B., Tellinghuisen, T. L., Liu, C. C., ... & Rice, C. M. (2005). Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*, 309(5734), 623-626.
113. Argentini, C., Genovese, D., Dettori, S., & Rapicetta, M. (2009). HCV genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiology*, 4(3), 359-373.
114. Echeverría, N., Moratorio, G., Cristina, J., & Moreno, P. (2015). Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World Journal of Hepatology*, 7(6), 831.

115. Burke, K. P., & Cox, A. L. (2010). Hepatitis C virus evasion of adaptive immune responses: a model for viral persistence. *Immunologic Research*, 47(1-3), 216-227.
116. 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*, 59(1), 318-327.
117. Messina, J. P., Humphreys, I., Flaxman, A., Brown, A., Cooke, G. S., Pybus, O. G. & Barnes, E. (2015). Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 61(1), 77-87.
118. Welzel, T. M., Bhardwaj, N., Hedskog, C., Chodavarapu, K., Camus, G., McNally, J., ... & Jacobson, I. (2017). Global epidemiology of HCV subtypes and resistance-associated substitutions evaluated by sequencing-based subtypes analyses. *Journal of Hepatology*, 67(2), 224-236.
119. Rehman, I. U., Idrees, M., Ali, M., Ali, L., Butt, S., Hussain, A. ...& Afzal, S. (2011). Hepatitis C virus genotype 3a with phylogenetically distinct origin is circulating in Pakistan. *Genetic Vaccines and Theraphy*, 9(1), 2.
120. Kamal, S. M., & Nasir, I. A. (2008). Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know. *Hepatology*, 47(4), 1371-1383.
121. Tanaka, Y., Agha, S., Saady, N., Kurbanov, F., Orito, E., Kato, T., ... & Mizokami, M. (2014). Exponential spread of hepatitis C virus genotype 4a in Egypt. *Journal of Molecular Evolution*, 58(2), 191-195.

122. Pybus, O. G., Barnes, E., Taggart, R., Lemey, P., Markov, P. V., Rasachak, B., ... & Lu, L. (2009). Genetic history of hepatitis C virus in East Asia. *Journal of Virology*, 83(2), 1071-1082.
123. Lim, S. G., Aghemo, A., Chen, P. J., Dan, Y. Y., Gane, E., Gani, R., ... & Piratvisuth, T. (2017). Management of hepatitis C virus infection management in the Asia-Pacific region: an update. *Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 2(1), 52-62.
124. Pham, V. H., Nguyen, H. D., Ho, P. T., Banh, D. V., Pham, H. L., Pham, P. H., ... & Abe, K. (2011). Very high prevalence of hepatitis C virus Genotype 6 variants in Southern Vietnam: large-scale survey based on sequence determination. *Jpn. Japanese Journal of Infectious Disease*, 64(6), 537-539.
125. World Health Organization. (15/01/2020). Global Hepatitis Report 2017. <http://https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
126. Alter, M. J. (2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 13(17), 2436-2441.
127. Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2014). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set (Vol. 2). Elsevier Health Sciences.
128. Busch, M. P., Glynn, S. A., Stramer, S. L., Strong, D. M., Caglioti, S., Wright, D. J. & NHLBI-REDS NAT Study Group. (2005). A new strategy for

- estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*, 45(2), 254-264.
129. Shalmani, H. M., Ranjbar, M., & Alizadeh, A. H. M. (2013). Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *Jornal of Liver*, 3(147), 2167-0889.
130. Fabrizi, F., & Martin, P. (2010). Health care-associated transmission of hepatitis B and C viruses in hemodialysis units. *Clinics in Liver Disease*, 14(1), 49-60.
131. Pozzetto, B., Memmi, M., Garraud, O., Roblin, X., & Berthelot, P. (2014). Health care-associated hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(46), 17265.
132. Hauri, A. M., Armstrong, G. L., & Hutin, Y. J. (2004). The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *International Journal of STD & AIDS*, 15(1), 7-16.
133. Kouyoumjian, S. P., Chemaitelly, H., & Abu-Raddad, L. J. (2018). Characterizing hepatitis C virus epidemiology in Egypt: systematic reviews, meta-analyses, and meta-regressions. *Scientific Reports*, 8(1), 1-17.
134. Westbrook, R. H., & Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 61(1), 58-68.
135. Webster, D. P., & Klenerman, P. (2015). Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*, 385(9973), 1124-1135.



136. Jafari, S., Copes, R., Baharlou, S., Etminan, M., & Buxton, J. (2010). Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 14(11), e928-e940.
137. Tumminelli, F., Marcellin, P., Rizzo, S., Barbera, S., Corvino, G., Furia, P., ... & Erlinger, S. (1995). Shaving as potential source of hepatitis C virus infection. *Lancet*, 345(8950), 658.
138. Alter, M. J. (2002). Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*, 36(5B), 93-98.
139. Shepard, C. W., Finelli, L., & Alter, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Disease*, 5(9), 558-567.
140. Yildirim, B., Tahan, V., Ozaras, R., Aytekin, H., Mert, A., Tabak, F., & Senturk, H. (2005). Hepatitis C virus risk factors in the Turkish community. *Digestive Disease and Sciences*, 50(12), 2352-2355.
141. Work, I. G. O. K. H. C. (2018). KDIGO 2018 Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*, 8(3), 91-165.
142. Siegel, J. D., Rhinehart, E., Jackson, M., & Chiarello, L. (2007). 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *American Journal of Infection Control*, 35(10 suppl 2), 65-164.
143. Des Jarlais, D. C., Diaz, T., Perlis, T., Vlahov, D., Maslow, C., Latka, M., ... & Williams, I. (2003). Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection

- among young injecting drug users in New York City. *American Journal of Epidemiology*, 157(5), 467-471.
144. Karaca, Ç., Çakaloğlu, Y., Demir, K., Özdil, S., Kaymakoglu, S., Badur, S., & Ökten, A. (2006). Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Digestive Diseases and Sciences*, 51(2), 365-369.
145. Williams, I. T., Perz, J. F., & Bell, B. P. (2004). Viral hepatitis transmission in ambulatory health care settings. *Clinical Infectious Diseases*, 38(11), 1592-1598.
146. Hagan, H., Thiede, H., Weiss, N. S., Hopkins, S. G., Duchin, J. S., & Alexander, E. R. (2001). Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *American Journal of Public Health*, 91(1), 42.
147. Puro, V., Petrosillo, N., & Ippolito, G. (1995). Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. *American journal of Infection Control*, 23(5), 273-277.
148. Yazdanpanah, Y., De Carli, G., Miguères, B., Lot, F., Campins, M., Colombo & C. Tarantola, A. (2005). Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 41(10), 1423-1430.
149. Beltrami, E. M., Kozak, A., Williams, I. T., Saekhou, A. M., Kalish, M. L., Nainan, O. V. ... & Cardo, D. M. (2003). Transmission of HIV and hepatitis C virus from a nursing home patient to a health care worker. *American Journal of Infection Control*, 31(3), 168-175.

150. Ramachandran, P., Fraser, A., Agarwal, K., Austin, A., Brown, A., Foster, G, R. ... & Multimer, D. J. (2012). UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 35(6), 647-662.
151. Gibb, D. M., Goodall, R. L., Dunn, D. T., Healy, M., Neave, P., Cafferkey, M. & Butler, K. (2000). Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, 356(9233), 904 – 907.
152. Mast, E. E., Hwang, L. Y., Seto, D. S., Nolte, F. S., Nainan, O. V., Wurtzel, H. & Alter, M. J. (2005). Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *The Journal of Infectious Diseases*, 192(11), 1880-1889.
153. Prasad, M. R. (2016). Hepatitis C virus screening in pregnancy: is it time to change our practice?. *Obstetrics and Gynecology*, 128(2), 229.
154. Mert, A., Ozaras, R., Tabak, F., Tahan, V., Akdogan, M., & Senturk, H. (1998). Spouses of HCV carriers are not at serious risk. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 30(6), 644.
155. Ghany, M. G., Strader, D. B., Thomas, D. L., & Seeff, L. B. (2009). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49(4), 1335-1374.
156. Rehermann, B. (2013). Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nature Medicine*, 19(7), 859.

157. Yoon, J., C., Yang, C., M., Song, Y., & Lee, J., M. (2016). Natural killer cells in hepatitis C: Current progress. (2016). *World Journal of Gastroenterology*, 22(4), 1449-1460.
158. Dustin, L. B. (2012). Too low to measure, infectious nonetheless. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119(26), 6181-6182.
159. Dustin, L. B., Cashman, S. B., & Laidlaw, S. M. (2014). Immune control and failure in HCV infection-tipping the balance. *Journal of Leukocyte Biology*, 96(4), 535-548.
160. Bertoletti, A., & Ferrari, C. (2013). Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology*, 38(1), 4-13.
161. Dustin, L. B. (2017). Innate and adaptive immune responses in chronic HCV infection. *Current Drug Targets*, 18(7), 826-843.
162. Farci, P., Shimoda, A., Coiana, A., Diaz, G., Peddis, G., Melpolder, J. C., ... & Purcell, R. H. (2000). The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*, 288(5464), 339-344.
163. Zhang, S., Kodys, K., Li, K., & Szabo, G. (2013). Human type 2 myeloid dendritic cells produce interferon- $\lambda$  and amplify interferon- $\alpha$  in response to hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*, 144(2), 414-425.
164. Zhang, S., Saha, B., Kodys, K., & Szabo, G. (2013). IFN- $\gamma$  production by human natural killer cells in response to HCV-infected hepatoma cells is dependent on accessory cells. *Journal of Hepatology*, 59(3), 442-449.
165. Ahlenstiel, G., Titerence, R. H., Koh, C., Edlich, B., Feld, J. J., Rotman, Y. & Reherman, B. (2010). Natural killer cells are polarized to cytotoxicity in

- chronic hepatitis C in an interferon alpha-dependent manner. *Gastroenterology*, 138(1), 325-335.
166. Tong, M. J., El-Farra, N. S., Reikes, A. R., & Co, R. L. (1995). Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *New England Journal of Medical Biochemistry*, 332(22), 1463-1466.
167. Dienstag, J. L., Ghany, M. G., Morgan, T. R., Di Bisceglie, A. M., Bonkovsky, H. L., Kim, H. Y., & Everson, G. T. (2011). A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*, 54(2), 396-405.
168. Di Bisceglie, A. M., Stoddard, A. M., Dienstag, J. I., Shiffman, M. L., Seeff, L. B., Bonkovsky, H. L., ... & Fontana, R. J. (2011). Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology*, 53(4), 1100-1108.
169. Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F., Tremolada, F., Diodati, G., Almasio, P., ... & Thomas, H. (1997). Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, 112(2), 463-472.
170. Hu, K. Q., & Tong, M. J. (1999). The long-term outcomes of patients with compensated Hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology*, 29(4), 1311-1316.
171. Lingala, S., & Ghany, M. G. (2015). Natural history of hepatitis C. *Gastroenterology Clinics*, 44(4), 717-734.

172. Kau, A., Vermehren, J., & Sarrazin, C. (2008). Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *Journal of Hepatology*, 49(4), 634-651.
173. Chen, S. L., & Morgan, T. R. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*, 3(2), 47.
174. Bellentani, S., & Tiribelli, C. (2001). The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *Journal of Hepatology*, 35(4), 531-537.
175. Li, C., & Hu, J. (2018). A case report of sofosbuvir and daclatasvir to treat a patient with acute hepatitis C virus genotype 2 monoinfection. *Medicine*, 97(15).
176. Thomas, D. L., Thio, C. L., Martin, M. P., Qi, Y., Ge, D., O'huigin, C., ... & Goedert, J. J. (2009). Genetic variation in IL 28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 461(7265), 798-801.
177. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel, Chung, R. T., Davis, G. L., Jensen, D. M., Masur, H., Saag, M. S., ... & Fontana, R. J. (2015). Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*, 62(3), 932-954.
178. Lieber, C. S. (2003). Hepatitis C and alcohol. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 36(2), 100-102.
179. Monto, A., Alonzo, J., Watson, J. J., Grunfeld, C., & Wright, T. L. (2002). Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*, 36(3), 729-736.

180. Yu, M. L., Chuang, W. L., Dai, C. Y., Lee, L. P., Hsieh, M. Y., Lin, Z. Y., ... & Tsai, S. L. (2006). Different viral kinetics between hepatitis C virus genotype 1 and 2 as on-treatment predictors of response to a 24-week course of high-dose interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *Translational Research*, 148(3), 120-127.
181. Yu, M. L., & Chuang, W. L. (2009). Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24(3), 336-345.
182. Hepatitis C Online. (14/04/2020). <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/screening-diagnosis/acute-diagnosis/core-concept/all>
183. Yau, A. H. L., Marquez-Azalgara, V., & Yoshida, E. M. (2015). Hepatitis C (chronic). *BMJ Clinical Evidence*, 1-20.
184. Cox, A. L., Netski, D. M., Mosbruger, T., Sherman, S. G., Strathdee, S., Ompad, D., ... & Thomas, D. L. (2005). Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, 40(7), 951-958.
185. Thomson, E. C., Fleming, V. M., Main, J., Klenerman, P., Weber, J., Eliahoo, J., ... & Karayiannis, P. (2011). Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut*, 60(6), 837-845.
186. Syriopoulou, V., Nikolopoulou, G., Daikos, G. L., Theodoridou, M., Pavlopoulou, I., Nicolaidou, P., & Manolaki, N. (2005). Mother to child

- transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 37(5), 350-353.
187. Wang, T. Y., Kuo, H. T., Chen, L. C., Chen, Y. T., Lin, C. N., & Lee, M. M. (2002). Use of polymerase chain reaction for early detection and management of hepatitis C virus infection after needle stick injury. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 32(2), 137-141.
188. Yano, M., Kumada, H., Kage, M., Ikeda, K., Shimamatsu, K., Inoue, O., ... & Okuda, K. (1996). The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 23(6), 1334-1340.
189. Poantă, L., & Albu, A. (2007). Chronic hepatitis C with extrahepatic manifestations. *Romanian Journal of Internal Medicine=Revue Roumaine de Medecine Interne*, 45(1), 85-88.
190. Galossi, A., Guarisco, R., Bellis, L., & Puoti, C. (2007). Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 16(1), 65-73.
191. Loomba, R., Rivera, M. M., McBurney, R., Park, Y., Hayney-Williams, V., Rehermann, B., ... & Heller, T. (2011). The natural history of acute hepatitis laboratory findings and treatment outcomes clinical presentation. *Aliment Pharmacology and Therapeutics*, 33(5), 559-565.
192. Yu, M. L., Hou, N. J., Dai, C. Y., Chang, W. Y., & Chuang, W. L. (2005). Successful treatment of fulminant hepatitis C by therapy with alpha interferon and ribavirin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(9), 3986-3987.



193. Farci, P., Alter, H. J., Shimoda, A., Govindarajan, S., Cheung, L. C., Melpolder, J. C., ... & Purcell, R. H. (1996). Hepatitis C virus–associated fulminant hepatic failure. *New England Journal of Medicine*, 335(9), 631-634.
194. Firdaus, R., Saha, K., Biswas, A., & Sadhukhan, P. C. (2015). Current molecular methods for the detection of hepatitis C virus in high risk group population: A systematic review. *World Journal of Virology*, 4(1), 25.
195. Hepatitis C Online. (04/05/2020). <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/screening-diagnosis/diagnostic-testing/core-concept/all>
196. Warkad, S. D., Song, K. S., Pal, D., & Nimse, S. B. (2019). Developments in the HCV Screening Technologies Based on the Detection of Antigens and Antibodies. *Sensors*, 19(19), 4257.
197. Gupta, E., Bajpai, M., & Choudhary, A. (2014). Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian Journal of Transfusion Science*, 8(1), 19.
198. Barrera, J. M., Francis, B., Ercilla, G., Nelles, M., Achord, D., Darner, J., & Lee, S. R. (1995). Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sanguinis*, 68(1), 15-18.
199. Morishima, C., & Gretch, D. R. (1999). Clinical use of hepatitis C virus tests for diagnosis and monitoring during therapy. *Clinics in Liver Disease*, 3(4), 717-740.
200. Colin, C., Lanoir, D., Touzet, S., Meyaud-Kraemer, L., Bailly, F., Trepo, C., & HEPATIS Group. (2001). Sensitivity and specificity of third-generation

- hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *Journal of Viral Hepatitis*, 8(2), 87-95.
201. Alter, H. J. (1992). New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepatology*, 15(2), 350-353.
202. Griffin, J. F. T., Spittle, E., Rodgers, C. R., Liggett, S., Cooper, M., Bakker, D., & Bannantine, J. P. (2005). Immunoglobulin G1 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Johne's disease in red deer (*Cervus elaphus*). *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 12(12), 1401-1409.
203. Swellam, M., Mahmoud, M. S., & Ali, A. A. F. (2011). Diagnosis of hepatitis C virus infection by enzyme-linked immunosorbent assay and reverse transcriptase-nested polymerase chain reaction: A comparative evaluation. *IUBMB Life*, 63(6), 430-434.
204. Porcelli, B., Ferretti, F., Vindigni, C., & Terzuoli, L. (2016). Assessment of a Test for the Screening and Diagnosis of Celiac Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 30(1), 65-70.
205. Cano, H., Candela, M. J., Lozano, M. L., & Vicente, V. (2003). Application of a new enzyme-linked immunosorbent assay for detection of total hepatitis C virus core antigen in blood donors. *Transfusion Medicine*, 13(5), 259-266.
206. Contreras, A. M., Tornero-Romo, C. M., Toribio, J. G., Celis, A., Orozco-Hernández, A., Rivera, P. K., ... & Alvarado, M. A. (2008). Very

- low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion*, 48(12), 2540-2548.
207. Dufour, D. R., Talastas, M., Fernandez, M. D., & Harris, B. (2003). Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clinical Chemistry*, 49(6), 940-944.
208. Beer, N. R., Wheeler, E. K., Lee-Houghton, L., Watkins, N., Nasarabadi, S., Hebert, N., ... & Colston, B. W. (2008). On-chip single-copy real-time reverse-transcription PCR in isolated picoliter droplets. *Analytical Chemistry*, 80(6), 1854-1858.
209. Mani, V., Chikkaveeraiah, B. V., Patel, V., Gutkind, J. S., & Rusling, J. F. (2009). Ultrasensitive immunosensor for cancer biomarker proteins using gold nanoparticle film electrodes and multienzyme-particle amplification. *ACS Nano*, 3(3), 585-594.
210. Lu, L., Liu, B., Li, S., Zhang, W., & Xie, G. (2011). Improved electrochemical immunosensor for myeloperoxidase in human serum based on nanogold/cerium dioxide-BMIMPF<sub>6</sub>/l-Cysteine composite film. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86(2), 339-344.
211. Zhang, Y., Zhang, Z., Zhao, Y., Cheng, S., & Ren, H. (2013). Identifying health effects of exposure to trichloroacetamide using transcriptomics and metabonomics in mice (*Mus musculus*). *Environmental Science & Technology*, 47(6), 2918-2924.
212. Roh, C., Lee, H. Y., Kim, S. E., & Jo, S. K. (2010). Quantum-dots-based detection of hepatitis C virus (HCV) NS3 using RNA aptamer on

- chip. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 85(8), 1130-1134.
213. Roh, C., Lee, H. Y., Kim, S. E., & Jo, S. K. (2010). A highly sensitive and selective viral protein detection method based on RNA oligonucleotide nanoparticle. *International Journal of Nanomedicine*, 5, 323.
214. Bukh, J., Miller, R. H., & Purcell, R. H. (1995). Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *In Seminars in Liver Disease* (Vol. 15, No. 01, pp. 41-63). © 1995 by Thieme Medical Publishers, Inc..
215. Moradpour, D., & Penin, F. (2013). Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *In Hepatitis C virus: from Molecular Virology to Antiviral Therapy* (pp. 113-142). Springer, Berlin, Heidelberg.
216. Colucci, G., & Gutekunst, K. (1997). Development of a quantitative PCR assay for monitoring HCV viraemia levels in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 4, 75-78.
217. Saha, K., Firdaus, R., Biswas, A., Mukherjee, A., & Sadhukhan, P. C. (2014). A novel nested reverse-transcriptase polymerase chain reaction method for rapid hepatitis C virus detection and genotyping. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 32(2), 130.
218. Shawky, S. M., Guirgis, B. S., & Azzazy, H. M. (2014). Detection of unamplified HCV RNA in serum using a novel two metallic nanoparticle platform. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(4), 565-572.

219. Li, X., Wang, L., & Gao, P. (2019). Chronic hepatitis C virus infection: Relationships between inflammatory marker levels and compensated liver cirrhosis. *Medicine*, 98(39).
220. de Lucca Schiavon, L., Narciso-Schiavon, J. L., & de Carvalho-Filho, R. J. (2014). Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(11), 2854.
221. Ghany, M. G., Nelson, D. R., Strader, D. B., Thomas, D. L., & Seeff, L. B. (2011). An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54(4), 1433-1444.
222. Rockey, D. C., Caldwell, S. H., Goodman, Z. D., Nelson, R. C., & Smith, A. D. (2009). Liver biopsy. *Hepatology*, 49(3), 1017-1044.
223. Goodman, Z. D. (2007). Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 47(4), 598-607.
224. Sharma, S., Khalili, K., & Nguyen, G. C. (2014). Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(45), 16820.
225. Chou, R., & Wasson, N. (2013). Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 158(11), 807-820.
226. van Katwyk, S., Coyle, D., Cooper, C., Pussegoda, K., Cameron, C., Skidmore, B., ... & Thavorn, K. (2017). Transient elastography for the diagnosis of

- liver fibrosis: a systematic review of economic evaluations. *Liver International*, 37(6), 851-861.
227. Carlson, J. J., Kowdley, K. V., Sullivan, S. D., Ramsey, S. D., & Veenstra, D. L. (2009). An evaluation of the potential cost-effectiveness of non-invasive testing strategies in the diagnosis of significant liver fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24(5), 786-791.
228. Kalafateli, M., Buzzetti, E., Thorburn, D., Davidson, B. R., Tsochatzis, E., & Gurusamy, K. S. (2018). Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
229. Wiegand, J., Buggisch, P., Boecher, W., Zeuzem, S., Gelbmann, C. M., Berg, T., ... & Wedemeyer, H. (2006). Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology*, 43(2), 250-256.
230. Santantonio, T., Fasano, M., Sagnelli, E., Tundo, P., Babudieri, S., Fabris, P., ... & Angarano, G. (2014). Acute hepatitis C: A 24-week course of pegylated interferon alpha-2b versus a 12-week course of pegylated interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology*, 59(6), 2101-2109.
231. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Viral Hepatitle Savaşım Derneği. (22/04/2019).  
<https://www.vhsd.org/tr/article/desc/54379/hepatit-c-tedavi-kilavuzu-guncellemesi.html>

232. Zeuzem, S., & Mensa, F. J. (2013). Concordance between sustained virologic response week 12 (SVR12) and SVR24 in genotype 1 hepatitis C virus patients receiving interferon-free treatment in the SOUND-C2 study. *Hepatology*, 58(4), 1516.
233. Manns, M. P., Pockros, P. J., Norkrans, G., Smith, C. I., Morgan, T. R., Häussinger, D., ... & Bárcena, R. (2013). Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon  $\alpha$ -2b or peginterferon  $\alpha$ -2b, alone or in combination with ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis*, 20(8), 524-529.
234. Mölleken, C., Ahrens, M., Schlosser, A., Dietz, J., Eisenacher, M., Meyer, H. E., ... & Sitek, B. (2019). Direct-acting antivirals-based therapy decreases hepatic fibrosis serum biomarker microfibrillar-associated protein 4 in hepatitis C patients. *Clinical and Molecular Hepatology*, 25(1), 42.
235. Peng, Y., Qi, X., & Guo, X. (2016). Child–Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine*, 95(8).
236. Fortune, B. E., Garcia-Tsao, G., Ciarleglio, M., Deng, Y., Fallon, M. B., Sigal, S., ... & Abrams, G. (2017). Child-Turcotte-Pugh Class is best at stratifying risk in variceal hemorrhage: analysis of a US multi-center prospective study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 51(5), 446.
237. Nacif, L. S., Paranagua-Vezozzo, D. C., Matsuda, A., Alves, V. A. F., Carrilho, F. J., Farias, A. Q., ... & Andraus, W. (2018). Higher values in liver elastography and meld score are mortality predictors on liver transplant

- waiting list. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 31(1).
238. Shanta, S., Thyagarajan, S. P., Premavathy, R. K., Sukumar, R. G., Mohan, K. V. K., Palanisamy, K. R., & Rajasambandam, P. (2002). Correlation of autoimmune reactivity with hepatitis B and C virus (HBV and HCV) infection in histologically proven chronic liver diseases. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 20(1), 12-15.
239. Lin, C. Y., Sheen, I. S., Chen, Y. J., Huang, C. H., Jeng, W. J., & Chen, W. T. (2013). Various predictors of sustained virologic response in different age groups of patients with genotype-1 chronic hepatitis C. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 47(9), 794-799.
240. Naing, C., Mark, J. W., Ahmed, S. I., & Maung, M. (2012). Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 18(14), 1642-1651.
241. Kim, M. S., Lee, H. K., Kim, S. Y., & Cho, J. H. (2015). Analysis of the relationship between liver regeneration rate and blood levels. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31(1), 31.
242. Holmber, S. D., Lu, M., Rupp, L. B., Lamerato, L. E., Moorman, A. C., Vijayadeva, V., ... & Holmberg, S. D. (2013). Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. *Clinical Infectious Diseases*, 57(2), 240-246.
243. Martinot-Peignoux, M., Stern, C., Maylin, S., Ripault, M. P., Boyer, N., Leclere, L., ... & Moucari, R. (2010). Twelve weeks posttreatment



follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Journal of Hepatology*, 51(4), 1122-1126.

244. Altunok, E. S., Sayan, M., Akhan, S., Aygen, B., Yildiz, O., Koruk, S. T., ... & Aynioğlu, A. (2016). Protease inhibitors drug resistance mutations in Turkish patients with chronic hepatitis C. *International Journal of Infectious Disease*, 50, 1-5.
245. Ahmed, A., & Felmle, D. J. (2015). Mechanisms of hepatitis C viral resistance to direct acting antivirals. *Viruses*, 7(12), 6716-6729.
246. European Association for the Study of Liver. (2017). EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*, 66(1), 153-194.
247. Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., Rodriguez-Torres, M., Hassanein, T., Gordon, S. C., ... & Jacobson, I. M. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*, 368(20), 1878-1887.
248. Pawlotsky, J. M. (2016). Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*, 151(1), 70-86.
249. Wilke, Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M. (2002). Hepatit C virus, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 1096.
250. Righi, E., Londero, A., Carnelutti, A., Baccarani, U., & Bassetti, M. (2015). Impact of new treatment options for hepatitis C virus infection in liver

- transplantation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(38), 10760.
251. Hauser, G., Awad, T., Brok, J., Thorlund, K., Štimac, D., Mabrouk, M., ... & Gluud, L. L. (2014). Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
252. Chung, R. T., Gale, M., Jr., Polyak, S. J., Lemon, S. M., Liang, T. J., & Hoofnagle J.H. (2008). Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: Summary of a Workshop. *Journal of Hepatology*, 47(1), 306-320.
253. Pawlotsky, J. M. (2013). Hepatitis C virus: standard-of-care treatment. *In Advances in Pharmacology*, 67, pp. 169-215.
254. Carrier, P., Essig, M., Debette-Gratien, M., Sautereau, D., Rousseau, A., Marquet, P., ... & Loustaud-Ratti, V. (2016). Anti-hepatitis C virus drugs and kidney. *World Journal of Hepatology*, 8(32), 1343-1353.
255. Baumert, T. F., Berg, T., Lim, J. K., & Nelson, D. R. (2019). Status of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection and remaining challenges. *Gastroenterology*, 156(2), 431-445.
256. Keating, G. M., & Vaidya, A. (2014). Sofosbuvir: first global approval. *Drugs*, 74(2), 273-282.
257. Geddawy, A., Ibrahim, Y. F., Elbahie, N. M., & Ibrahim, M. A. (2017). Direct acting anti-hepatitis C virus drugs: clinical pharmacology and future direction. *Journal of Translational Internal Medicine*, 5(1), 8-17.

258. Falade-Nwulia, O., Suarez-Cuervo, C., Nelson, D. R., Fried, M. W., Segal, J. B., & Sulkowski, M. S. (2017). Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 166(9), 637-648.
259. Gritsenko, D., & Hughes, G. (2015). Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni): Improving options for hepatitis C virus infection. *Pharmacy and Therapeutics Journal*, 40(4), 256-259, 279.
260. Suda, G., Ogawa, K., Kimura, M., Nakai, M., Sho, T., Morikawa, K., & Sakamoto, N. (2016). Novel treatment of hepatitis C virus infection for patients with renal impairment. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(4), 320-327.
261. Ferenci, P. (2015). Treatment of hepatitis C in difficult-to-treat patients. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 12(5), 284-292.
262. Gentile, I., Zappulo, E., Buonomo, A. R., Maraolo, A. E., & Borgia, G. (2015). Beclabuvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 24(8), 1111-1121.
263. Huisman, M. T., Snoeys, J., Monbaliu, J., Martens, M. A., Sekar, V. J., & Raouf, A. (2010). In vitro studies investigating the mechanism of interaction between TMC435 and hepatic transporters. *Hepatology*, 52(Suppl 1), 278.
264. Ouwerkerk-Mahadevan, S., Snoeys, J., Peeters, M., Beumont-Mauviel, M., and Simion, A. (2016). Drug-drug interactions with the NS3/4A protease inhibitor simeprevir. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(2), 197-208.

265. Zhang, X. (2016). Direct anti-HCV agents. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(1), 26-31.
266. Zeuzem, S., Foster, G. R., Wang, S., Asatryan, A., Gane, E., Feld, J. J., ... & Pol, S. (2018). Glecaprevir–pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *New England Journal of Medicine*, 378(4), 354-369.
267. Deterding, K., Höner Zu Siederdisen, C., Port, K., Solbach, P., Sollik, K., Kirschner, J., ... & Manns, M. P. (2015). Improvement of liver function parameters in advanced HCV associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 42(7), 889-901.
268. European Association for The Study of Liver. (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 67(2), 370-398.
269. Terrier, B., & Cacoub, P. (2013). Renal involvement in HCV-related vasculitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 37(4), 334-339.
270. European Association for Study of Liver. (2015). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*, 63(1), 199-236.
271. Loggi, E., Galli, S., Vitale, G., Di Donato, R., Vukotic, R., Grandini, E., ... & Re, M. C. (2017). Monitoring the treatment of hepatitis C with directly acting antivirals by serological and molecular methods. *PloS One*, 12(11).

272. American TAAftSoLDataIDSo. (14/04/2019). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org).
273. Omata, M., Kanda, T., Wei, L., Yu, M. L., Chuang, W. L., Ibrahim, A., ... & Sharma, B. C. (2016). APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatology International*, 10(5), 702-726.
274. Maheshwari, A., Ray, S., & Thuluvath, P. J. (2008). Acute hepatitis C. *Lancet*, 372(9635), 321-332.
275. Orland, J. R., Wright, T. L., & Cooper, S. (2001). Acute hepatitis C. *Hepatology*, 33(2), 321-327.
276. Fanning, L., Kenny-Walsh, E., Levis, J., Choudhury, K. R., Cannon, B., Sheehan, M., ... & Shanahan, F. (2000). Natural fluctuations of the hepatitis C viral load in a homogeneous patients population: a prospective study. *Hepatology*, 31(1), 225-229.
277. Bailey, J. R., Barnes, E., & Cox, A. L. (2019). Approaches, progress, and challenges to hepatitis C vaccine development. *Gastroenterology*, 156(2), 418-430.
278. Wilkins, T., Akhtar, M., Gititu, E., Jalluri, C., & Ramirez, J. (2015). Diagnosis and Management of Hepatitis C. *American Family Physician*, 91(12), 835-842.
279. Osburn, W. O., Fisher, B. E., Dowd, K. A., Urban, G., Liu, L., Ray, S. C., ... & Cox, A. L. (2010). Spontaneous control of primary hepatitis C virus

- infection and immunity against persistent reinfection. *Gastroenterology*, 138(1), 315-324.
280. Sacks-Davis, R., InC3 study group, Grebely, J., InC3 Study Group, Dore, G. J., InC3study group, ... & Rice, T. M. (2015). Hepatitis C virus reinfection and spontaneous clearance of reinfection-the InC3 study. *The Journal of Infectious Diseases*, 212(9), 1407-1419.
281. Campos-Outcalt, D. (2012). Hepatitis C: new CDC screening recommendations: screen everyone born between 1945 and 1965-regardless of risk level. *Journal of Family Practice*, 61(12), 744-747.
282. Centers for Diseases Control and Prevention. (1998). Morbidity and Mortality Weekly Report, 47(19), 1-39.
283. Centers for Disease Control and Prevention. (15/11/2019). Information for healthcare personnel potentially exposed to hepatitis C virus (HCV). <https://www.cdc.gov/hepatitis/pdfs/testing-followup-exposed-hc-personnel-3d.pdf>
284. Şanlıdağ, T., Akçalı, S., Ecemiş, T., Süer, K., Erbay, P. D., Arıkan, A., ... & Güler, E. (2016). Investigation of the correlation between anti-HCV levels (S/Co) with HCV-RNA in the diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 50(3), 508-510.
285. Alp, A., & Haşçelik, G. (2008). Comparison of Cobas Amplicor and Cobas Taqman systems for the quantitation of hepatitis C virus RNA in clinical samples. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 42(4), 627-634.

286. Derek, L., Unic, A., & bolnica Dubrava, K. (2010). Analytical evaluation of the clinical chemistry analyzer Olympus AU2700 plus. *Biochemia Medica*, 20(3), 334-40.
287. Mohanraj, U., Chavan, Y. G., Pawar, S. R., & Raut, A. D. (2015). Identification of hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients from Maharashtra based on 5'UTR sequencing and analysis: a retrospective study. *International Journal of Bioassays*, 4, 4601-4607.
288. Aktaş, E., Ogedey, E. D., Külah, C., & Cömert, F. C. (2010). Hepatitis C virus Genotypes in a province of western Black-Sea region, Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 44(4), 647-650.
289. Üçbilek, E., Abaylı, B., Koyuncu, M. B., Mıdıklı, D., Gözüküçük, S., Akdağ, A., ...& Sezgin, O. (2016). Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in Çukurova region of Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46(1), 66-71.
290. Akgün, S., Tarhan, G., Sayiner, H. S., Akgün, İ., & Kök, S. (2017). Adıyaman ilinde hepatit C virusu genotip dağılımının belirlenmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9(1), 1-5.
291. Balın, Ş. Ö., Tartar, A. S., Akbulut, A., & Toraman, Z. A. (2017). Elazığ ilinde Hepatit C virus genotip dağılımı ve genotipin HCV RNA ve serum alanin aminotransferaz düzeyleri ile ilişkisi. *ANKEM Dergisi*, 31(2), 48-52.
292. Guss, D., Sherigar, J., Rosen, P., & Mohanty, S. R. (2018). Diagnosis and management of hepatitis C infection in primary care settings. *Journal of General Internal Medicine*, 33(4), 551-557.

293. Gondeau, C., Pageaux, G. P., & Larrey, D. (2015). Hepatitis C virus infection: are there still specific problems with genotype 3?. *World Journal of Gastroenterology*, 21(42), 12101.
294. Popping, S., Bade, D., Boucher, C., van der Valk, M., El-Sayed, M., Sigurour, O., ... & Deuffic-Burban, S. (2019). The global campaign to eliminate HBV and HCV infection: International Viral Hepatitis Elimination Meeting and core indicators for development towards the 2030 elimination goals. *Journal of Virus Eradication*, 5(1), 60.
295. Chung, R. T., Ghany, M. G., Kim, A. Y., Marks, K. M., Naggie, S., Vargas, H. E., ... & Fontana, R. J. (2018). Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, 67(10), 1477-1492.
296. Heffernan, A., Cooke, G. S., Nayagam, S., Thursz, M., & Hallett, T. B. (2019). Scalingup prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *The Lancet*, 393(10178), 1319-1329.
297. Pepin, J., Chakra, C. N. A., Pepin, E., Nault, V., & Valiquette, L. (2014). Evolution of the globalburden of viral infections from unsafe medical injections, 2000–2010. *PloS One*, 9(6).
298. Qureshi, H., Bile, K. M., Jooma, R., Alam, S. E., & Afrid, H. U. R. (2010). Prevalence of hepatitis B and C viral infections in Pakistan: findings of a



- national survey appealing for effective prevention and control measures. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 16 (Supp.), 15-23.
299. Reeler, A. V. (2000). Anthropological perspectives on injections: a review. *Bulletin of the World Health Organization*, 78, 135-143.
300. Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., & Wiersma, S. T. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57(4), 1333-1342.
301. World Health Organization. (10/11/2019). Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines/en/>
302. Liu, L., Zhang, M., Hang, L., Kong, F., Yan, H., Zhang, Y., ... & Liu, X. (2020). Evaluation of a new point-of-care oral anti-HCV test for screening of hepatitis C virus infection. *Virology Journal*, 17(1), 1-11.
303. Abacioglu, Y. H., Davidson, F., Tuncer, S., Yap, P. L., Ustacelebi, S., Yulug, N., & Simmonds, P. (1995). The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *Journal of Viral Hepatitis*, 2(6), 297-301.
304. Tuncer, S., Özkuyumcu, C. & Arıkan, S. (1996). PCR ve hepatit C virus genotipi ile serolojik reaktivite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 1, 10-18.
305. Sönmez, E, Taşyaran, M. A., Kızılkaya, N., Korkut, H., Tombul, Z., & Akçam, Z. (1996). Hepatit C virus ile infekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı: Çok merkezli bir çalışma. *Flora Journal*, 2(1), 92-95.

306. Akpınar, A., Abacıoğlu, Y. H., Tankurt, E., ŐimŐek, I., Yuluğ, N., & Ersöz, G. (1998). Non-A Non-B hepatitine bağlı kronik karaciğer hastalığı olan Türk hastalardaki hepatit C virus prevelansı ve genotipleri. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 9(3), 208-212.
307. Yalçın, K., Değertekin, H., & Akkız, H. (1999). HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 10, 249-252.
308. Türkoğlu, S., Bozacı, M., & Çakaloğlu, Y. (1999). İkinci kuşak "core genotiplemesi" ile hepatit C virus genotiplerinin araŐtırılması. 3. *Ulusal Hepatoloji Kongresi Kongre Kitabı. İstanbul, 41.*
309. Yarkın, F., & Hafta, A. (2000). Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus (HCV) genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi*, 3, 164-167.
310. Özacar, T., Altuğlu, İ., Zeytinoğlu, TürkeŐ, A., Sayıner, A. A., Akarca, U. S., & Erensoy, M. S. (2001). Kronik C hepatitinde HCV genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 35, 451-458.
311. Bozdayı, G., Verdi, H., Rota, S., Derici, Ü., Őindel, Ő., & Bali, M. (2002). Hemodiyaliz hastalarında hepatit C virus enfeksiyon varlığının araŐtırılması ve HCV genotip dağılımının belirlenmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 36(3), 291-304.
312. Ural, O., Arslan, U., & Fındık, D. (2007). Konya Bölgesinde Hepatit C Virusu Genotip Dağılımı. *Turkish Journal of Infection*, 21(4), 175-181.

313. Altuglu, I., Soyler, I., Ozacar T., & Erensoy, S. (2008). Distribution of hepatitis C virus genotypes inpatients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *International journal of Infectious Diseases*, 12(3), 239-244.
314. Şanlıdağ, T., Akçalı, S., Özbakkaloğlu, B., Ertekin, D., & Akduman, E. (2009). Manisa bölgesinde hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 43(4), 613-618.
315. Çiftçi, İ. H., Er, H., Aşık, G., Aktepe, O. C., & Altındış, M. (2009). The distribution of genotype of the hepatitis C virus (HCV) RNA positive patients. *Kocatepe Medical Journal*, 10, 21-24.
316. Kalayci, R., Altındış, M., Gülamber, G., Demirtürk, N., Akcan, Y., & Demirdal, T. (2010). Genotype distribution of chronic hepatitis B and hepatitis C patients and investigation of the resistance patterns in hepatitis B cases. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 44(2), 237-243.
317. Küçüköztaş, M. F., Özgünes, N., & Yazıcı, S. (2010). Investigation of the relationship between hepatitis C virus (HCV) genotypes with HCV-RNA and alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis C patients. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 44(1), 111-115.
318. Çelik, C., Bakıcı, M. Z., Kaygusuz, R., & Ertürk, R. (2010). The Searching of HCV Genotyping Distributions in the region of Sivas. *Viral Hepatitis Journal*, 16, 106-110.
319. Kayman, T., Karakükçü, Ç., Karaman, A., & Gözütok, F. (2012). Kayseri bölgesinde Hepatit C virus enfeksiyonunun genotip dağılımı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 42(1), 21-26.

320. Gökahmetoğlu, S., Atalay, M. A., & Kılınç, A. (2011). Determination of the Hepatitis C Virus Genotypes With "Pyrosequencing" Method. *Erciyes Medical Journal*, 33(2), 99-102.
321. Tezcan, S., Ulger, M., Aslan, G., Yaraş, S., Altıntaş, E., Sezgin, O., ... & Sungur, M. A. (2013). Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Mersin province, Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 47(2), 332-338.
322. Buruk, C. K., Bayramoğlu, G., Reis, A., Kaklıkkaya, N., Tosun, İ., & Aydın, F. (2013). Doğu Karadeniz bölgesi Hepatit C virusu genotiplerinin belirlenmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 47(4), 650-657.
323. Ağca, H., Mıstık, R., & Kazak, E. (2013). Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in the South Marmara Region. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 4, 7.
324. Öztürk, A. B., Doğan, Ü. B., Akçaeer, Öztürk, N., Özyazıcı, G., Demir, M., Akın, M. & Bingöl, A. S. (2014). Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 44(4), 661-665.
325. Çizmeçi, Z. (2016). Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda Hepatit C Virus Genotiplerinin Dağılımı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 46(1), 27-32.
326. Sağlık, İ., Mutlu, D., Öngüt, G., İnan, D., Ögünç, D., Can, S., Sarınoğlu, R., ... & Çolak, D. (2014). Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda Hepatit C Virus genotipleri: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 48(3), 429-437.


327. Borcak, D., Çağır, Ü., & Yalçın, A. (2015). Nevşehir ilinde Hepatit C virus genotip dağılımı ile serum alanin aminotransferaz ve kantitatif serum HCV RNA düzeyleri ilişkisi. *ANKEM Dergisi*, 29(1), 36-40.
328. Us, T., Kasifoğlu, N., Aslan, F. G., Aslan, M., Akgün, Y., & Durmaz, G. (2017). The Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes of patients with Chronic Hepatitis C Infection in the Eskişehir Region of Turkey. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 8(2), 88-91.
329. Aktaş, O., Özbek, A., Aydın, H., & Özkülekci, M. B. (2014). Distribution of HCV Genotypes in Patients of with Chronic Hepatitis C in the Eastern Anatolia Region. *Viral Hepatitis Journal*, 20(3), 91-94.
330. Kirişçi, Ö., Çalışkan, A., Koçtürk, S. A., Erdoğan, P., & Gül, M. (2013). Kahramanmaraş İli Hepatit C Virus ile Enfekte Bireylerde Genotip Dağılımı ve Genotipin HCV-RNA Yükü ve ALT-AST İlişkisi. *Viral Hepatit Dergisi*, 19(2), 67-70.
331. Kırdar, S., Yaşa, M. H., Aydın, N., Korkmazgil, B. G., Öztürk, Ş. B., & Ömürlü, İ. K. (2015). The distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection. *Meandros Medical And Dental Journal*, 16(3), 108-113.
332. Karabulut, N., Alacam, S., Yolcu, A., Onel, M., & Agacfidan, A. (2018). Distribution of hepatitis C virus genotypes in Istanbul, Turkey. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 36(2), 192.
333. Zeytinli, Ü. O., Yücel, F. M., Dinçer, Ş. D., Yanılmaz, Ö., Aksaray, S., & Özdil K. (2017). Distribution of hepatitis C virus genotypes in the region of

Istanbul Northern Anatolian Association of Public Hospitals. *ViralMHepatit Dergisi*, 23(1), 10.

334. Öz, S., Köroğlu, M., Özbek, A., Demiray, T., Karabay, O., Trak, G., & Altındış, M. (2019). Sakarya İlinde Hepatit C Virus Genotip Dağılımı; Üç Yıllık Retrospektif Çalışma. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(4), 444-453.
335. Tüzüner, U., Gülçen, B. S., Özdemir, M., Feyzioğlu, B., & Baykan, M. (2018). Seven year genotyp distribution among Hepatitis C patients in a city in the central Anatolia Region of Turkey. *Viral Hepatitis Journal*, 24(1), 12-17.
336. Lee, Y. S., Yoon, S. K., Chung, E. S., Bae, S. H., Choi, J. Y., Han, J. Y., ... & Kim, B. K. (2001). The relationship of histologic activity to serum ALT, HCV genotype and HCV RNA titers in chronic hepatitis C. *Journal of Korean Medical Science*, 16(5), 585.

## EKLER

### EK 1. Etik Kurul Onay sayfası



T.C.  
**ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ**  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 33216249-604.01.02-E.38678  
Konu : Etik Kurul Kararı 12/09/2018

Sayın Aysun YILMAZ  
Temel Tıp Bilimleri Bölümü  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üniversitemiz Etik Kurul Başkanlığının 11/09/2018 tarih ve 30 sayılı oturumunda alınan 30/05 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

**Dr. Öğr. Üyesi Talat EZMECİ**  
Klinik Etik Kurul Başkanı

**KARAR:30/05**

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi – Sağlık Bakanlığı Mengücek gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görev yapan Doktora Öğrencisi Aysun YILMAZ ' a ait "Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran Hepatit C hastalarında Genotip dağılımı " konulu çalışması görüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen öğretim üyesinin değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Adres: 5070 sayılı Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Rektörlüğü, 39100, Erzincan - imzalanmıştır  
Telefonu: <http://www.eyu.edu.tr> Belge Gözetim: 01446224181831007 Belge Gözetim: 01446224181831007 Ayrıntılı Bilgi İçin: DİTİRCUT  
Dahili:31007

## ÖZGEÇMİŞ

Erzincan' da doğdu, ilkokul eğitimini Ankara'da, ortaokul ve lise eğitimini Erzincan' da tamamladı. 1996 yılında, Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesinden 7. olarak mezun oldu. 1997-1998 yılları arasında Milli Eğitim Bakanlığı' nda, 1998-2005 yılları arasında Tarım ve Orman Bakanlığı' nda görev yaptı. Halen Milli Eğitim Bakanlığı' nda görev yapmaktadır. 2014 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı' nda doktora başladı, 2020 yılında bitirdi. İyi derecede İngilizce bilmektedir. Evli ve Efe Kerem ve Ömer Alp isminde 2 erkek çocuk annesidir.

**Aysun YILMAZ**