



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HASTANEMİZDE CERRAHİ İŞLEMLER ÖNCESİ VEYA
POLİKLİNİKLERDE TARAMA AMACIYLA BAKILAN
ANTI-HCV TESTİ POZİTİF SAPTANAN HASTALARDA
UYGULANMIŞ TIBBİ YAKLAŞIMIN İNCELENMESİ**

Dr. Özgür ÖLMEZ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ocak, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HASTANEMİZDE CERRAHİ İŞLEMLER ÖNCESİ VEYA
POLİKLİNİKLERDE TARAMA AMACIYLA BAKILAN
ANTI-HCV TESTİ POZİTİF SAPTANAN HASTALARDA
UYGULANMIŞ TIBBİ YAKLAŞIMIN İNCELENMESİ**

Dr.Özgür ÖLMEZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ebubekir ŞENATESŞ

İSTANBUL

Ocak, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Özgür ÖLMEZ'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "HASTANEMİZDE CERRAHİ İŞLEMLER ÖNCESİ VEYA POLİKLİNİKLERDE TARAMA AMACIYLA BAKILAN ANTI-HCV TESTİ POZİTİF SAPTANAN HASTALARDA UYGULANMIŞ TIBBİ YAKLAŞIMIN İNCELENMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad
Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

.....

Üyeler

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 22.01.2019

Yazar Bildirimi

“HASTANEMİZDE CERRAHİ İŞLEMLER ÖNCESİ VEYA POLİKLİNİKLERDE TARAMA AMACIYLA BAKILAN ANTİ-HCV TESTİ POZİTİF SAPTANAN HASTALARDA UYGULANMIŞ TIBBİ YAKLAŞIMIN İNCELENMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Özgür ÖLMEZ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2019

Dr. Özgür ÖLMEZ

İmza: _____

Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Dr. Özgür ÖLMEZ



Teşekkür

Uzman hekim olma yolunda, engin bilgisi, tecrübesi, akılcı düşünme ve sorgulama yetisiyle iyi bir hekiminin nasıl olması gerektiğini öğreten Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a; tez konumu belirlemem, olgunlaştırmam, yazmam ve sonlandırmam için fikir, yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ebubekir Şenates'e; bu zor ve sancılı tez sürecinde sabırla yanımda olan teyzem Prof Dr. Nurhan Enginar'a; bana sevgisini ve desteğini eksik etmeyen sabırla arkamda olan kız arkadaşım Sinem Cansever'e; iç hastalıkları asistanlık deneyimimi sıcak bir aile ortamında yaşamamı sağlayan tüm uzman abilerim/ablalarım ve asistan arkadaşlarıma; kötü anımda yanımda olan, bana konforlu bir uzmanlık eğitimi sağlamak için tüm imkanlarını seferber eden, sevgisi ilgisi ve anlayışıyla hakkını ödeyemeyeceğim annem Dr. Perran Ölmez, babam Av. Nejat Ölmez, kardeşim Dr. Önder Ölmez'e ve son olarak da uzmanlık eğitimime başlamadan önce kaybettiğim yerini hiç dolduramadığım anneannem Atiye Beyhan Enginar'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özgür ÖLMEZ

olmez89@hotmail.com

Özet

HASTANEMİZDE CERRAHİ İŞLEMLER ÖNCESİ VEYA POLİKLİNİKLERDE TARAMA AMACIYLA BAKILAN ANTI-HCV TESTİ POZİTİF SAPTANAN HASTALARDA UYGULANMIŞ TIBBİ YAKLAŞIMIN İNCELENMESİ

Amaç: Bu çalışmada, herhangi bir nedenle yapılmış hastane başvurusu sırasında anti-HCV testi pozitif saptanan ve ilgili bölümlerin takibinde olmayan hastalarda retrospektif olarak, uygun tıbbi yaklaşım, ileri inceleme, hastalık farkındalığı ve tedavi durumu ile ilgili veri ve bilgilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi veri tabanından 1 Mayıs 2013 ve 31 Mayıs 2018 tarihleri arasında hastaneye başvuran ve anti-HCV testi pozitif saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların başvurdukları klinikleri, demografik bilgileri, görüntüleme ve biyokimyasal verileri kaydedildi. Anti-HCV pozitif saptanan hastaların HCV-RNA ile değerlendirilip değerlendirilmedikleri incelendi. HCV RNA bakılması ve pozitiflik durumuna göre veriler karşılaştırıldı. HCV RNA bakılmamış olanlar ile iletişim sağlandı ve ilgili bölümlere başvurarak ileri tetkik yapturmaları için bilgilendirildi.

Bulgular: Son beş yıllık sürede başvuran 292883 hastanın 19937'sinde anti-HCV testi yapıldığı saptandı. Hastaların 351'inde (%1,7) anti-HCV pozitif bulundu. Gastroenteroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümü kayıtlarındaki 161 hasta çalışma dışı bırakıldı ve 190 anti-HCV pozitif hastanın (104 kadın, 86 erkek) verileri incelendi. Bu 190 hastadan 86'sına HCV RNA bakılmadığı saptandı. HCV RNA bakılmayan 86 hastanın 44'üne ulaşılabildi. Bunlardan 21'ine, başka merkezlerde ileri inceleme yapıldığı, 10'unun exitus olduğu (exitus olanların 2 sine ileri inceleme yapılmış), 15'inde (%34) ise hastalık farkındalığının bulunmadığı ve herhangi bir ileri inceleme yapılmadığı öğrenildi.

Sonuç: Hastanede farklı nedenlerle HCV taraması yapılmış hastalardan, anti-HCV pozitif saptananlarının ilgili bölümlerin takibinde olmayan veya ileri inceleme yapılmamış üçte birinden fazlasında farkındalık bulunmamaktadır. Bu hastaların uygun zamanda saptanması ve uygun tıbbi bakım alması için hastane bilgi işleminde tıbbi bakım verenlerin uyarılacağı bir sistem oluşturulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: HCV taraması, anti-HCV, HCV RNA, farkındalık

Abstract

THE INVESTIGATION OF MANAGEMENT STRATEGIES IN PATIENTS WITH ANTI-HCV POSITIVE TEST PERFORMED FOR SCREENING IN PATIENTS APPLIED TO OUTPATIENT CLINICS OR PREOPERATIVE PERIOD

Objective: In this retrospective study, we aimed to evaluate the data and information related to appropriate medical approach, advanced medical examination, disease awareness and treatment status in patients who were positive for anti-HCV test during the hospital admission for any reason and were not being followed by relevant medical department.

Material and Methods: The patients who were admitted to Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital between dates 1 May 2013 and 31 May 2018 and were found to be positive for anti-HCV were included in the study. The patients' clinics, demographic information, imaging and biochemical data were recorded. The presence of HCV RNA test in hospital's database was investigated in patients with anti-HCV seropositivity. The patients' datas were compared according to presence of HCV RNA test and if present, HCV RNA test results. Patients without HCV RNA test were contacted to inform them about the anti-HCV seropositivity and to advise them to apply relevant departments about further examination.

Results: Anti-HCV tests were performed in 19937 of 292883 patients admitted to hospital in the last five years. Anti-HCV was positive in 351 (1.7%) of the patients. 161 patients being followed in the Department of Gastroenterology and Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology were excluded from the study and the data of 190 anti-HCV positive patients (104 female, 86 male) were collected. Out of these 190 patients, 86 had no HCV RNA test in hospital's database. Of the 86 patients without HCV RNA, 44 could be reached by telephone. It was learnt that 21 of them had had further examination in other centers, 10 were dead (2 of them had further medical examination before death), 15 (34%) had no awareness of disease and no further examination was made.

Conclusion: More than one third of anti-HCV positive patients screened in our hospital who are not being followed in relevant medical department or who had not undergone further medical examination, had no awareness of their HCV status. A system should be established by computing department in which medical caregivers can be warned to determine these patients at the appropriate time and to give them appropriate medical care.

Keywords: HCV screening, anti-HCV, HCV RNA, awareness

İçindekiler

Şekil Listesi	ix
Tablo Listesi	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEPATİT C VİRÜSÜ	3
2.1.1. Hepatit C Virüsünün Yapısı, Proteinleri ve Genomunun Yapısı.....	3
2.1.2. Hepatit C Virüsünün Replikasyonu.....	5
2.1.3. Hepatit C Virüsü Genotipleri.....	6
2.1.4. Hepatit C Virüsü Bulaş Yolları.....	6
2.1.5. Hepatit C Virüsü Epidemiyolojisi	7
2.2. HEPATİT C ENFEKSİYONU	7
2.2.1 Akut Hepatit C Virüsü Enfeksiyonu	7
2.2.2. Kronik Hepatit C Enfeksiyonu.....	8
2.3. HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA TANI.....	10
2.3.1. HCV Taraması	11
2.4. HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ.....	12
2.4.1. Antiviral İlaçlar.....	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	15
3.2. HASTA KAYITLARININ ANALİZİ	15
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	16

4. BULGULAR	17
4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN ANTI-HCV POZİTİF HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ ve BAŞVURDUKLARI KLİNİKLER	17
4.2. ANTI-HCV POZİTİF HASTALARDA LABORATUVAR ve GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ.....	17
4.3. HCV RNA BAKILMA ORANI ve HASTALIK FARKINDALIĞI .	19
4.4. HCV RNA BAKILAN ve BAKILMAYAN HASTALARDA YAŞ, LABORATUVAR ve GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ	19
4.5. HCV RNA POZİTİF ve NEGATİF HASTALARIN YAŞA ve CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI.....	21
4.6. HCV RNA POZİTİF ve NEGATİF HASTALARDA LABORATUVAR ve GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ	22
4.7. HASTALARIN GENOTİP ÖZELLİKLERİ.....	23
4.8. HCV RNA POZİTİF ve NEGATİF HASTALARDA TEDAVİ ORANLARI	24
4.9. HCV RNA BAKILMAYAN HASTALARDA TETKİK ve TEDAVİ ORANLARI	24
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	25
Kaynaklar	32
Etik Kurul Onay Formu	45

Şekil Listesi

2.1: HCV genomunun proteinleri ve yapısı	6
2-2: HCV enfeksiyonu doğal seyri.....	9
2-3: HCV enfeksiyonu tanı yaklaşımı	10
3.1: Hasta seçimi akış şeması	16
4.1: HCV RNA pozitif ve negatif olan hastalarda yaş gruplarına göre dağılım	22

Tablo Listesi

4.1: Anti-HCV pozitif hastalarda biyokimya, trombosit, koagülasyon ve görüntüleme verileri.....	18
4.2: HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda biyokimya, trombosit ve koagülasyon verileri	20
4.3: HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda görüntüleme verileri	21
4.4: HCV RNA pozitif ve negatif hastalarda yaş ve cinsiyet özellikleri	21
4.5: HCV RNA negatif ve pozitif hastalarda biyokimya, trombosit ve INR değerleri	22
4.6: HCV RNA negatif ve pozitif hastalarda görüntüleme verileri ...	23

Kısaltmalar

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BT.....	Bilgisayarlı tomografi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GİS	Gastrointestinal sistem
HCV.....	Hepatit C virüsü
MR.....	Manyetik rezonans
RNA	Ribonükleik asit
USG	Ultrasonografi



GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV), akut ve kronik hepatit yapması, yüksek oranda kronikleşme göstermesi, siroza, hepatoselüler karsinoma ve ölüme neden olması açısından önemli bir patojendir. Gelişmiş ülkelerde karaciğer naklinin önde gelen nedenidir (1). Her yıl yaklaşık 700 000 kişi HCV ilişkili nedenlerle hayatını kaybetmektedir (2). Mevcut ülke verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü HCV ile enfektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 71 milyon kişinin HCV enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (3). Coğrafi farklılıklara bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte prevalans, Kuzey Avrupa'da %1'in altında, Kuzey Afrika'da %3'ün üzerinde ve Ortadoğuda %1 ile %12 arasındadır (4). Türkiye'de ise prevalans %1'dir (5). DSÖ 2016 yılında tüm olguları saptayarak ve tedavi ederek 2030 yılına kadar başat (major) halk sağlığı tehdidi olarak hepatit C virüs enfeksiyonunu yok edecek hedefler oluşturmuştur. Bu hedefler teşhis konmamış HCV-infeksiyonlarını saptamak, HCV pozitif hastalar arasında aktif enfeksiyonları teşhis etmek ve aktif enfeksiyonların antiviraller ile tedavi etmektir. Hedefler dahilinde 2030'a kadar kronik hepatit enfeksiyonu insidansı %90 mortalite %65 oranında azaltılmış olacak, önleme ve tedavi servislerine evrensel ulaşım sağlanacaktır (6).

Başarılı HCV kontrol programının en önemli öğelerinden biri genişletilmiş HCV testidir (1). Cerrahi işlemler öncesi ülkeler arasında prevalans farklılığından kaynaklanan maliyet etkinliği gibi sorunlar nedeni ile rutin HCV taraması ile ilgili olarak uluslararası bir uzlaşma bulunmamaktadır. Bununla birlikte Türkiye'de (7) ve çoğu ülkede (8,9,10,11) anti-HCV testi kullanılarak HCV taraması yapılmaktadır. Hepatit C pozitif olan enjeksiyon yolu ile madde kullanan kişilerin yaklaşık yarısının enfeksiyonunun farkında olmadığı bildirilmiştir (12). Tarama, hastalığının farkında olmayan bireylerin tanınması ve tedaviye yönlendirilmesi açısından değerlidir. Son zamanlarda doğrudan etkili antiviral kombinasyonları ile tedavi edilen HCV enfeksiyonu olan hastalarda %95'in üzerinde kür sağlanabilmiş olması risk altındaki bireylerin taranmasının önemini artırmaktadır (13). Tarama

testinin pozitif saptandığı bireylerde farkındalığın oluşturulması ile enfeksiyona bağlı uzun dönem komplikasyonların azaltılması ve bulaş oranının en aza indirilmesi mümkün olabilir. Ayrıca bu bireylerde, ileri tetkik ile kronik HCV taşıyıcısı kesin tanısının konulması mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemlidir.

Bu retrospektif çalışmada, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde cerrahi operasyon öncesi veya acil ve dahili bilimlere başvuru sırasında anti-HCV testi pozitif saptanmış olan hastalarda, uygun tıbbi yaklaşımın yapılıp yapılmadığının incelenmesi, ileri inceleme yapılmayan ve hastalık farkındalığının bulunmadığı hastaların belirlenmesi, anti-HCV pozitif oldukları bilgisinin verilmesi ve uygun tıbbi tedaviyi almaları için sağlık kurumuna başvurmalarının sağlanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT C VIRÜSÜ

Non-A non-B hepatitlerinin en önemli nedeni olan HCV parenteral, cinsel ve vertikal yol ile bulaşan, zarflı, tek zincirli, küresel bir RNA virüsüdür (13). İlk kez varlığı 1988 yılında non-A non-B hepatitli insan kanları ile infekte edilen şempanzelerin plazmalarından klonlanarak ortaya konmuştur (14). Flaviviridae ailesindeki Hepacivirus cinsi içinde sınıflandırılmaktadır (15).

2.1.1. Hepatit C Virüsünün Yapısı, Proteinleri ve Genomunun Yapısı

HCV virionu 55-65 nm çapındaki bir lipid membran zarfından oluşur. Zarf içinde 33-40 nm çapında virüsün RNA materyalini içeren ikozahedral çekirdek bulunur (16). HCV kor proteini, E1 ve E2 glikoproteini gibi yapısal ve NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B proteinleri gibi yapısal olmayan proteinleri sentezler (13,17). E1 ve E2 glikoproteinleri lipid zarf içine yerleşik olup konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidir (18). Bu glikoproteinler, HCV'nin bağışıklık sistemi ile olan etkileşimlerinde önemli rol oynar. E2 glikoproteininde virüsün bağışıklık sisteminden korunmasına yardımcı olan "Hyper-Variable Region"1 (HVR1) bulunur (19). E2, E1'i bağışıklık sisteminden koruyabilir (20). E2 geninin önemli bir özelliği ilk 27 amino asidine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu amino asitler HCV genotipleri arasında ve hatta aynı genotipin alt tipleri arasında bile % 80'den fazla değişkenlik göstermektedir. HVR-1 bölgesinin nötralize edici epitoplar taşıyabileceği ve immün seleksiyon için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altında oluştuğu düşünülmektedir. Bir diğer çok değişken bölge HVR-2 genotip 1 ile infekte hastalarda E2 glikoproteininde bulunmuştur (21). HCV kor protein poliprotein N terminal ucunda yer alır ve viral nükleokapsidi oluşturur. Diğer proteinlere göre farklı HCV türleri arasında amino asit sekansları en fazla korunan proteindir. Kor proteini esas olarak sitoplazmada bulunur ve lipid damlacıkları, endoplazmik retikulum ve

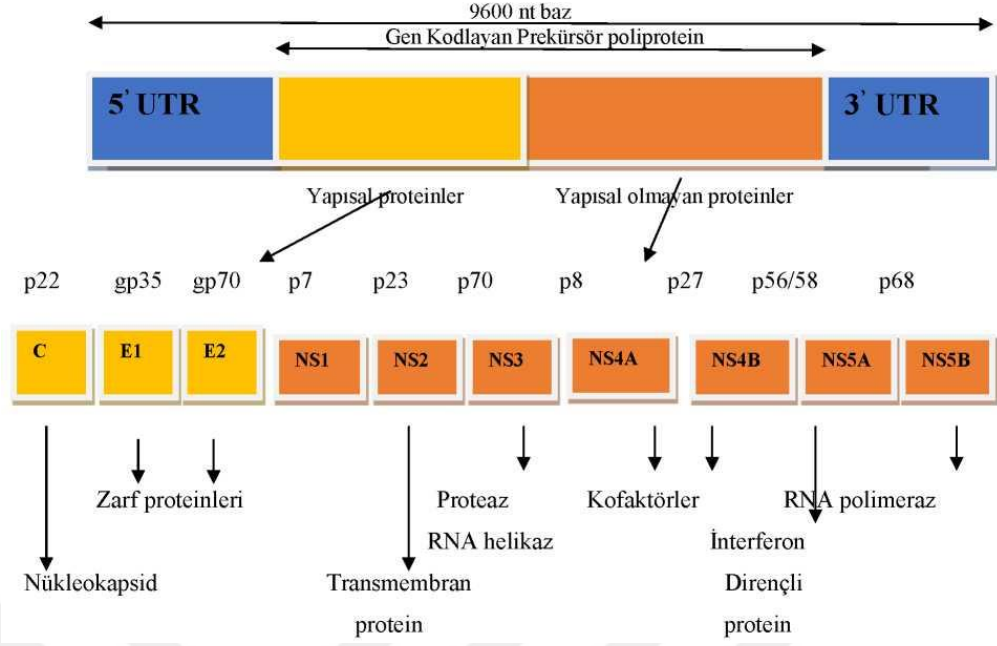
mitokondri ile ilişkilidir. Ökaryotik hücrelerin başlıca protein yıkım yolu olan ubiquitin-proteasome yolu ile 191 amino asitlik öncül proteinin post-translasyonel modifikasyonu oluşur (22). Yapısal veya yapısal olmayan p7 proteini viral genom replikasyonu için zorunlu değildir ancak virüs morfojeninde kritik bir rol oynar. Kendisini endoplazmik retikulum içinde konumlandıran 63 amino asitlik bir proteindir. Bölünmesine endoplazmik retikulumun sinyal peptidazları aracılık eder. İki transmembran bölgesi, bir sitoplazmik halka ile bağlanır ve p7 endoplazmik retikulum lümenine doğru yönlendirilir (23). NS2, biyolojik işlevi kesin olmayan 21-23 kiloDaltonluk serin proteaz aktivitesine sahip transmembran bir proteindir. NS3, N-ucu serin proteaz aktivitesine ve C-ucu NTPaz/helikaz aktivitesine sahip olan 67 kiloDaltonluk bir proteindir. Endoplazmik retikulum içinde yer alır. NS4A, esansiyel kofaktörü olduğu NS3 proteinaz ile bir heterodimerik kompleks oluşturan 54 amino asitlik küçük bir fosfoproteindir (13). Viral replikasyon, hücre sinyal yollarının modülasyonu ve interferon yanıtında önemli bir rol oynar (24). Viral RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz olan NS5B, 4 transmembran alanına sahip küçük (27 kiloDalton) hidrofobik bir integral membran proteindir (25). Endoplazmik retikulum içinde yer alır ve diğer viral proteinlerin alınması için önemli bir rol oynar. Membran ağı olarak adlandırılan bir yapı oluşturan endoplazmik retikulumda (26) morfolojik değişiklikler meydana getirir (27). HCV viral RNA'sının replikasyonunda ribonükleozid trifosfatın polimerizasyonunu katalizleyerek anahtar bir rol oynar (28).

HCV genomu; uzun, tek bir açık okuma bölgesini (open reading frame; ORF) içeren ve yaklaşık 9600 nükleotidden oluşan pozitif sarmallı tek zincirli RNA molekülünden oluşur. ORF, 5' ve 3' uçta ifade edilmeyen bölgeler (untranslated; UTR) arasında bulunur ve yaklaşık 3000 amino asit uzunluğunda büyük bir polipeptidi kodlar. Bu öncül polipeptid daha sonra en az 10 farklı proteine bölünür. Böylece, HCV genomunun yapısal ve yapısal olmayan proteinleri oluşur (13). UTR, proteinlere çevrilmemiş, fakat viral RNA'nın translasyonu ve replikasyonu için önemlidir. 5' UTR, yaklaşık 3000 amino asit içeren çok uzun bir proteinin translasyonunu başlatan bir ribozom bağlama bölgesi veya "internal ribosome entry site"(IRES) sahiptir (29). HCV IRES'in çekirdek alanı, öngörülen bir yalancı kesişme için entegre edilmiş 4 yollu bir sarmal bağlantı içerir (30). Alanın konformasyonu,

ORF'nin 40S ribozomal alt birim üzerine konumlandırılmasını kısıtlar. HCV RNA genomunun yapısı Şekil 2-1'de gösterilmiştir.

2.1.2. Hepatit C Virüsünün Replikasyonu

HCV virüsü reseptör kompleksine bağlandıktan sonra içeri alınır ve nükleokapsid konak hücre sitoplazmasına salınır. Dekapsidasyon sonrasında genomik HCV-RNA poliprotein translasyonu ve konak sitoplazmada replikasyon amacı ile kullanılır. Viral RNA pozitif polariteli olmasından dolayı mRNA gibi davranarak doğrudan translasyona uğrar. HCV-RNA translasyonu diğer hücresel RNA'lar gibi şapka bağımlı değildir. HCV-RNA translasyonu 5'IRES'in ribozoma bağlanması ile başlar ve düz endoplazmik retikulumda yapılır. Ardından oluşan tekil poliprotein, yapısal ve yapısal proteinleri oluşturmak için viral ve hücresel proteazlar tarafından kesilir. HCV diğer pozitif polariteli tek zincirli virüsler gibi zar değişikliğini uyarır. Membrandaki bu değişikliklere membranöz ağ (web) denir (26). NS5B negatif zinciri sentezleyerek genomu replike eder. Negatif zincir, pozitif zincirin sentezi için şablon olarak kullanılır. Replikasyon ve post-translasyonel işlemleri, perinükleer membrana yakın bir konumda bulunan yapısal olmayan proteinler ve konak hücrelerinden oluşan membranöz ağda oluşur. Genom enkapsidasyonu endoplazmik retikulumda olurken, nükleokapsidler, periselüler alana egzozitozla salınmadan önce Golgi cisiminde zarflanır ve olgunlaşır (29,31).



Şekil 2-1. HCV genomunun proteinleri ve yapısı-Dubuisson ve Cosset (2017)'den (17)

2.1.3. Hepatit C Virüsü Genotipleri

HCV'nin 6 ana genotipi (1-7) ve 67 subtipi vardır (32). Dünya çapında epidemik olan genotipler 1-3'tür. Genotipin belirlenmesi, epidemiyolojik çalışmaların doğru yapılması ve doğru antiviral tedavinin seçilmesi için temeldir. Ayrıca genotip ve subtipler antiviral yanıtı öngörmek için iyi bir göstergedir (33,34). HCV genotipi coğrafi farklılık kalıbı gösterir (35). Genotip 1, 2 ve 3 küresel dağılım gösterirken, 4, 5 ve 6 sadece belirli bölgelerde bulunur. Örneğin; genotip 4 Ortadoğu ve Kuzey Afrika, genotip 5 Güney Afrika, genotip 6 Çin ve Güneydoğu Asya, genotip 7 ise sadece Orta Afrika'da bildirilmiştir (36,37). Türkiye'de en yaygın görülen genotipler sırası ile 1a ve 1b'dir (38).

2.1.4. Hepatit C Virüsü Bulaş Yolları

HCV bulaş yolları ile ilgili bilgiler tartışmalıdır. Olguların çok büyük bir bölümünde kan ve kan ürünleri ile olan parenteral maruziyet vardır. Diğer olası bulaş yolları, anneden bebeğe doğum esnasında (vertikal) geçme, ilaç bağımlılığında enjeksiyon kullanımı, korunmasız cinsel ilişki, her türlü kan bulaşı olabilecek cinsel ilişki ve mesleki bulaş olarak sıralanabilir (39,40,41). Gelişmiş ülkelerde bulaşın önde gelen nedeni yasal olmayan intravenöz ilaç bağımlılığı ve enjektörlerin tekrarlayan ve farklı kişiler

arasında kullanımıdır. Bu bulaş yolu Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD'de) HCV enfeksiyonu olgularının %60'ından fazlasının nedeni olarak tanımlanmıştır (42). İrlanda'da 1992 yılında başlayan ardından çoğu ülkelerin benimsediği kan ürünü vericilerinin HCV açısından rutin taraması sonucunda kan ürünü nakli ile bulaş oranı azalmış, 1 milyon kan ürünüde 1 oranına kadar gerilemiştir (43). Rutin tarama ile organ nakillerinde de bulaş önlenmiştir.

2.1.5. Hepatit C Virüsü Epidemiyolojisi

Dünyada HCV prevalansı %2.35'tir (44). Birçok ülkedeki veri eksikliğinden dolayı bölgesel ağırlık ortalamasına göre belirlenmiştir. Bölgeye özgü tahminlere göre prevalans Kuzey Avrupa'da %1'in altında, Kuzey Afrika'da %2,9'un üzerindedir. En düşük prevalansın (%0,1-1) İskandinavya ve Birleşik Krallık'ta, en yüksek prevalansın ise Mısır'da (%15-20) olduğu bildirilmiştir (44,45,46,47).

HCV prevalansında coğrafi ve zaman ilintili örüntüsel farklılıklar mevcuttur. Benzer prevalansı olan ülkelerde, yaşa özel prevalans dağılımında ülkesel farklılıklar dikkat çekmektedir. Örneğin: ABD ve Türkiye benzer prevalans aralığında yer almasına karşın yaşa göre değişkenlik gösteren bir dağılım vardır. ABD'de prevalans 30-39 yaş arası tepe yaparak toplam enfeksiyonun üçte ikisini oluştururken (45), Türkiye'de prevalans yaşla birlikte artarak 50 yaş üzerindeki kişiler enfeksiyon olgularının büyük kısmını oluşturur (48). HCV insidansı ABD'de 1965 öncesinde düşük iken (18/100000), 1960'lardan 1980'lerin başlarına kadar artış göstermiş, 1989'a kadar yüksek seyretmiş (130/100000), sonrasında yeni HCV olguları %80'den fazla azalmıştır (47). Akut enfeksiyon asemptomatik seyrettiğinden, mevcut tetkikler akut enfeksiyonu kronik enfeksiyondan ayıramadığından ve bir çok ülke akut enfeksiyonla ilgili sistematik veri toplamadığından HCV insidansının hesaplanması kolay olmamaktadır (46).

2.2. HEPATİT C ENFEKSİYONU

2.2.1 Akut Hepatit C Virüsü Enfeksiyonu

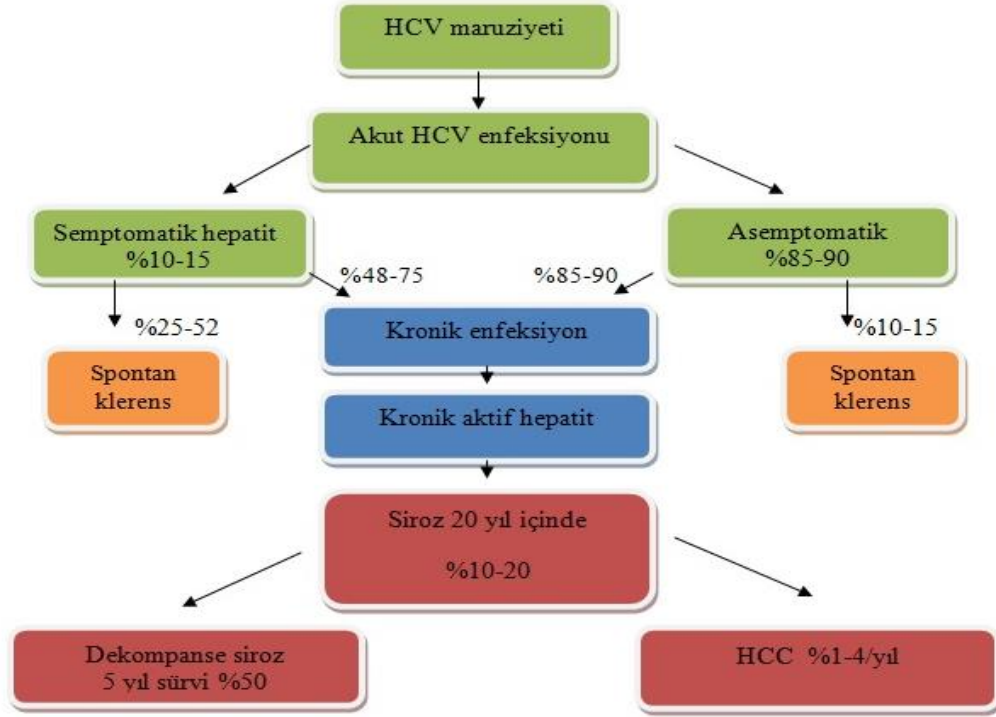
Akut HCV enfeksiyonu bulaş sonrası ilk 6 aylık dönemi içerir (49,50,51). Akut HCV tanımı hastanın klinik bulgu ve semptomlarından bağımsızdır (50). Altı aylık zaman periyodunun seçilmesinin altındaki temel neden,

spontan viral klerensin sağlandığı bireylerde eradikasyonun genellikle 6 ay içinde ortaya çıkmasından kaynaklanmaktadır (52,53,54).

HCV enfeksiyonunun akut dönemde saptanması sık değildir. Klinik manifestasyonlar genellikle HCV maruziyeti sonrası 7-8 hafta içinde görülür. Fakat etkilenen hastaların büyük kısmı, az semptomla ya da semptomsuz bir akut enfeksiyon süreci geçirirler. Bu dönemde fulminan hepatit tanımlanmış olsa bile çok nadir bir klinik seyirdir, fakat öncesinde kronik hepatit B enfeksiyonu bu riski artırır (55,56). İyi tanımlanmış akut hepatit semptomları sarılık, halsizlik, kırıklık ve kusmadır. Bu semptomlar hastaların sadece %15-20'sinde görülür (57). Kronik enfekte bireylerin büyük bir kısmı da ne zaman akut semptomatik olduğu tarihi hatırlamaz. Hastalığın doğal tarihi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde spontan akut HCV enfeksiyonu klerens oranının %25-30 olduğu görülmektedir (58). HIV koenfeksiyonu olan bireylerde bu oran %10-20 azalmıştır (59). Bazı çalışmalarda, semptomatik akut enfeksiyon ve sarılığın yüksek spontan klerensle (%35-50) ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). Özellikle sarılığın, HCV'ye karşı gelişen güçlü başlangıç immun cevaba bağı hepatik enflamasyonu gösterdiğine inanılmaktadır (53). Akut HCV enfeksiyonunda ilk laboratuvar bulgusu HCV-RNA'dır. Kanda 1-2 hafta içinde saptanabilirken, HCV antikoru (anti-HCV) enfeksiyon sonrası 50-60 gün içinde görülebilir (60).

2.2.2. Kronik Hepatit C Enfeksiyonu

Kronik HCV enfeksiyonu, kişide 6 aydan uzun süredir olan ölçülebilir viral replikasyonun olması ile tanımlanır. Virüsa maruziyeti olanların %80'inde kronik HCV enfeksiyonu gelişir (61). Görece küçük viral RNA polyprotein, hızlı viral replikasyon ve yüksek mutasyon oranları virüsün genetik heterojenitesine katkıda bulunur ve konağın immun yanıtından kaçmasına olanak verir ve bu durum hastaların çoğunda kronik enfeksiyon olarak kendini gösterir (62). Hastaların büyük bir kısmı ilk birkaç on yıllık süreci semptomsuz veya az semptomla geçirir (63). En yaygın semptomlar yorgunluk ve hafif bilişsel sorunlar olarak sıralanabilir (64). Kronik enfeksiyon yıllar içinde siroz ve hepatoselüler karsinoma neden olabilir (65). Transaminaz düzeyleri hastaların %7-53'ünde normaldir. Geç nüksler görülebilir fakat bu durumun re-enfeksiyondan ayırdı zordur (66). HCV enfeksiyonu doğal seyri Şekil 2-2'de gösterilmiştir.



Şekil 2-2: HCV enfeksiyonu doğal seyri

Dünya çapında hepatit C, siroz vakalarının %27'si, hepatoselüler karsinom vakalarının %25'inin nedenidir (45). HCV enfekte bireylerin %10-30'u 30 yıl içinde siroz geliştirecektir. Siroz gelişimi ile ilgili risk faktörleri HBV koenfeksiyonu, erkek cinsiyet, alkolizm ve HIV koenfeksiyondur. HCV'ye bağlı siroz geliştirenler 20 kat artmış hepatoselüler karsinoma riski altındadır. Bu dönüşüm yılda %1-3'tür (67).

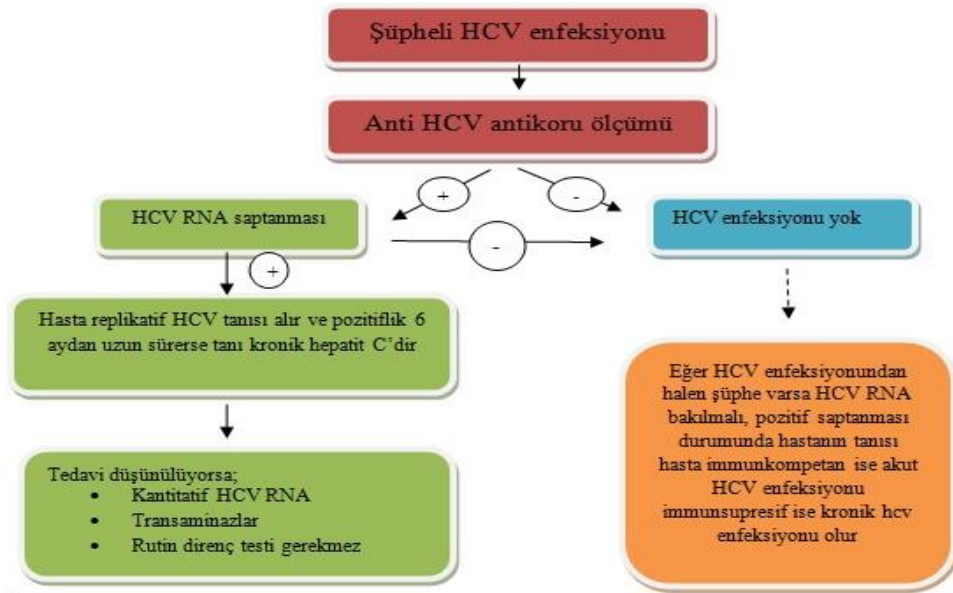
Siroz; portal hipertansiyon, splenomegali, assit, porto-sistemik kolateraller, özefagus ve gastrik varis, kanama diyatezi ve hepatik ensefalopati gibi klinik sonlanımlara neden olabilir. (68). Kronik enfekte bireylerin yarısından fazlasında hastalığın her hangi bir evresinde asit gelişir (69). HCV ile ilgili karaciğer dışı en sık görülen sorun küçük/orta damar vaskülitisi olan mikst kriyoglobulinemidir (70). HCV ayrıca Sjögren sendromu, porfiriya cutanea tarda, liken planus, nekrolitik akral eritem, otoimmün tiroidit, diabetes mellitus, lenfoproliferatif hastalık, membranoproliferatif glomerülonefrit, kardiyomyopati/kardiyak aritmi ile ilişkili bulunmuştur (71,72).

Occult HCV enfeksiyonu, karaciğer veya periferik kan mononükleer hücrelerinde HCV RNA varlığına eşlik eden negatif serolojik ve nükleik asit testi sonuçları ile karakterizedir. Bu klinik durum rutin hemodiyaliz

hastalarında sık görülür ve görüntüde enfekte olmayan kişiden HCV bulaşının gözardı edilmemesi gereken bir nedendir (73).

2.3. HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA TANI

HCV tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar ile konulur. Tanıda HCV açısından yüksek riskli bireylerin laboratuvar testleri ile incelenmesi temeldir. HCV enfeksiyonunun tanısında ve yönteminde iki sınıf laboratuvar testi kullanılmaktadır: Bu testleri HCV'ye karşı antikor ölçen serolojik test (anti-HCV) ve viral nükleik asiti saptayan moleküler test (Nükleik Asit Amplifikasyon Testi; NAT) oluşturur (74). Testlerin hastalık ciddiyeti ya da prognozunda rolü yoktur. Akut veya kronik HCV enfeksiyonu tanısı için anti-HCV ve HCV RNA testleri genellikle gereklidir. HCV enfeksiyonu tanı yaklaşımı Şekil 2-3'de gösterilmiştir.



Şekil 2-3 HCV enfeksiyonu tanı yaklaşımı Manns et al 2017 (85)

Duyarlı kantitatif HCV RNA testi, hastalığın yönetimini kolaylaştıracak virüs düzeyi ile ilgili bilgiler vermesi bakımından önerilmektedir. Anti-HCV testi tarama ve tanıda kullanılır. Plazma veya serumda antikor ölçen iki tip enzim-kenetli immünosorbent tahlil (ELISA testi) klinik kullanımdadır. Güncel anti-HCV için kullanılan testlerin virüsa özgünlüğü (spesifitesi) %99'dan fazladır (75). Yalancı pozitif sonuçlar genellikle HCV prevalansının düşük olduğu bölgelerde olmaktadır. Yalancı negatif sonuçlar ise HIV koenfeksiyonu, solid organ alıcıları, hipo/agamaglobulinemi ya da

hemodiyaliz hastaları gibi ciddi immunsupresyonun olduğu durumlarda olabilir (76,77). Moleküler testler HCV tanısı ve tedavinin monitörizasyonunda anahtar rol oynar. Virüsün hücre kültüründe üretilmesi zor olduğu için HCV saf moleküler tekniklerle tanımlanan ilk patojenlerden biri olmuştur. NAT, aktif HCV replikasyonunu göstermekte altın standart olarak görülmektedir. HCV NAT, maruziyet sonrası ilk bir haftadan itibaren saptanabilmesi ve serokonversiyon öncesi 4-6 hafta gösterilebilmesi nedeni ile akut enfeksiyon tanısında çok kullanışlıdır (78,79,80). HCV enfeksiyonu tanısı anti-HCV testi ile antikör taraması ardından NAT ile HCV RNA varlığı doğrulaması ile konur. Başlangıç viral yük değerlendirmesi, tedaviye yanıt kinetiğinin saptanmasında kritik rol oynar (80).

2.3.1. HCV Taraması

HCV taramasının bir kaç potansiyel yararı bulunur. Bunlardan en önemlisi enfeksiyonun erken dönemde saptanması sonucu başlanan antiviral tedavi başarısının, geç döneme göre daha yüksek olmasıdır. İkinci potansiyel yarar, enfeksiyonu erken saptamanın saptanan kişide farkındalık yaratması, kişinin danışmanlık hizmeti alarak ve hayat tarzını değiştirerek başka insanlara bulaştırma ihtimalinin azaltılmasıdır. Rutin HCV taraması için optimal yaklaşım virüs maruziyeti için risk faktörü bulunanları taramaktır. Taraması önerilen kişiler aşağıda sıralanmıştır (74).

- Yakın ya da uzak geçmişte, kendini ilaç bağımlısı olarak görmeyenler de dahil sadece bir kere bile olsa enjeksiyon ile yasadışı ilaç kullanımı öyküsü olanlar
- HCV prevalansının yüksek olduğu durumlara sahip kişiler: HIV enfekte, 1987 öncesi pıhtılaşma faktörü almış hemofili hastaları, herhangi bir zamanda hemodiyaliz öyküsü bulunanlar, açıklanamayan aminotransferaz düzeyleri olan kişiler
- 1992 öncesi kan, kan ürünü ve organ nakli alıcıları ile daha sonra HCV açısından pozitif saptanmış donörden kan nakli olanlar
- HCV enfekte anneden doğan çocuk
- HCV pozitif kan ile mukozal temas ya da iğne ucu batma kazası yaşayan sağlık çalışanları
- HCV enfekte bireylerin güncel cinsel partnerleri

2.4. HEPATİT C ENFEKSİYONUNUN TEDAVİSİ

HCV tedavisinde ana amaç enfeksiyonu tedavi etmektir. Kalıcı viral yanıt tedavi sonlandıktan 12 veya 24 hafta sonra saptanamaz HCV RNA ile tanımlanır. Kalıcı yanıt HCV enfeksiyonunun geç nüks olasılığının çok düşük olduğu iyileşmeye karşılık gelir. Tam viral yanıt genellikle sirozu olmayan hastalarda, transaminazların normale dönmesi, karaciğer nekro-inflamasyonunun ve fibrozisinin düzelmesi veya kaybolması eşlik eder. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin hepatit C tedavisi ile ilgili tavsiyelerine göre tedaviye başlamadan önce karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmek gerekir (81). Özellikle sirozu veya ileri fibrozisi olan hastaların saptanması tedavi rejiminin belirlenmesi ve prognostik değerinden dolayı önemlidir. Sirozun kesin klinik bulguları olan hastalarda fibrozisin evrenmesi zorunlu değildir. Sirozlu hastalar özefageal varis de dahil olmak üzere portal hipertansiyon komplikasyonları açısından değerlendirilmelidir. İleri fibrozisi ve sirozu olanlar tedavi sonrası da hepatoselüler karsinom açısından 6 ayda bir izlenmelidir. Antiviral tedavi alacak hastalarda serum veya plazmada HCV RNA saptanması gereklidir. Hastanın önceki tedavi deneyimi, siroz varlığı HCV genotipi, genotip 1 için subtipinin saptanması tedavi rejiminin ve süresinin belirlenmesinde yararlıdır.

Doğrudan etkili antivirallerle tedavide çok az kontraendikasyon bulunur. Sitokrom P450 indüksiyonu yapan karbamazepin ve fenitoin gibi ilaçlar kan düzeylerini anlamlı olarak azalttığı için tüm tedavi rejimlerinde kontraendikedir.

Tedavi olmaya istekli ve tedaviye hiçbir kontraendikasyonu olmayan tüm tedavi naif ya da deneyimli HCV enfeksiyonu olan hastalar tedavi edilmelidir. Anlamlı fibrozisi olan, dekompanse de dahil olmak üzere siroz olanlar, HCV'nin ciddi ekstrahepatik manifestasyonu olan hastalar gecikmeksizin tedavi edilmelidir. Dekompanse siroz olan ve karaciğer nakli endikasyonu bulunan hastalar öncelikle transplantasyon, takiben antiviral tedaviden yarar görürler. Karaciğer dışı komorbiditeleri yüzünden yaşam beklentisi az olan hastalarda genellikle tedavi tavsiye edilmez (81).

2.4.1. Antiviral İlaçlar

HCV enfeksiyonu olan hastalarda tedavide birincil amaç viral eradikasyondur. Tedaviye yanıtın başarısı karaciğer histolojisinin düzelmesi, son dönem karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma riskinde azalma ve bazen sirozun da gerilemesi ile ilişkilidir. Akut HCV enfeksiyonunda spontan viral klerens ihtimali nedeni ile çoğu hekim tedaviyi enfeksiyon başlangıcından en az 6 ay sonraya erteler. Eğer tedavi ısrarlı HCV RNA viremiye bağlı olarak sonra başlatılırsa tedavi rejimleri uygulanan veya kronik HCV enfeksiyonu ile aynıdır (82).

Doğrudan etkili antiviraller çoğu hastada sürdürülebilir virolojik yanıt sağlayarak yüksek etkililik gösterirler (82,83,84). İlk jenerasyon doğrudan etkili antiviraller ajanlar boseprevir ve telaprevirin gelişi daha önceden interferon-alfa (peglenmiş interferon-alfa ile değişmiştir) ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen kronik HCV enfeksiyonunun optimal tedavisindeki görüntüyü (peyzajı) değiştirmiştir. İnterferon-içeren rejimlere, yüksek oranlardaki ciddi advers etkiler (anemi ve raş), uzun tedavi süreleri, daha sık dozlam ve klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri eşlik etme eğilimi gösterdiğinden onların yerine kademeli olarak doğrudan etkili antivirallerin kombinasyon rejimleri/uygulamaları geçmiştir. İlk jenerasyon HCV proteaz inhibitörleri (boseprevir, telaprevir) peglenmiş alfa-interferon ve ribavirin kombinasyonunun etkinliğini anlamlı olarak artırmışlardır. Son 2 yılda, ağız yolundan kullanılabilen yeni doğrudan etkili antiviraller, ribavirinli veya ribavirinsiz interferon-içermeyen kombinasyonları ile gelişmiş etkililik ve tolerabilite, gelişmiş dozlam programları, daha az genotip özgünlüğü ve daha zayıf potansiyel ilaç etkileşimleri nedeni ile eskilerin yerlerini almıştır. Ancak pahalıdırlar. Eylem mekanizmalarına ve terapötik hedeflerine göre doğrudan etkili antiviraller, yapısal-olmayan protein (NS) 3/4A proteaz inhibitörleri, NS5B nükleozid polimeraz inhibitörleri, NS5B nükleozid-olmayan polimeraz inhibitörleri ve NS5A inhibitörleri olmak üzere 4 sınıfa ayrılır (82).

Hem viral replikasyonda hem de HCV montajında (assembly) rol oynayan NS5A inhibitörlerinin eylem mekanizması belirgin değildir. Bu sınıfta daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir ve velpatasvir bulunur. HCV genotiplerine göre seçimleri değişir. Sofobusvir, grazoprevir, dasabuvir, peritaprevir gibi diğer sınıftaki doğrudan etkililer ile birlikte kullanılırlar. HCV'nin replikasyonu için gerekli olan postranslasyonel işlemlerde yer alan,

RNA'ya bağımlı bir RNA polimerazı olan NS5B'te nükleozid bağlanması için bir katalitik bölge ve nükleozid-olmayan bir bileşiğin bağlanabileceği ve allosterik değişiklik yapacağı en az 4 bölge bulunur. Enzimin yapısı tüm HCV genotiplerinde yüksek oranda korunmuştur. Bu özellik nedeni ile NS5B RNA polimeraz inhibitörleri 6 genotipte NS5B etkililiğini baskırlar. RNA sentezinde farklı evrelere etki eden iki sınıf polimeraz inhibitörü vardır. nükleotid/nükleozid benzerleri (örn. sefosbuvir) NS5B'nin katalitik bölgesini hedeflerler ve hepatosit içinde fosforilasyon ile zincir sonlanması ile sonuçlanan nükleotidler ile yarışmaya giren nükleozid trifosfata aktive olurlar. Nükleozid-olmayan analoglar (örn. dasabuvir) NS5B allosterik inhibitörü olarak etki gösterirler. Bu sınıfta dasabuvir ve sofosbuvir bulunur. Sofosbuvir ileri evre renal yetmezlikte dikkatle kullanılmalıdır. NS3/4A proteaz inhibitörleri, posttranslasyonel işlemlerde ve HCV replikasyonunda yer alan NS3/4A serin proteazı inhibe ederler. Bu sınıfta grazoprevir, paritaprevir ve simeprevir bulunur.

Ribavirin konakçı/konak hücreleri enzimleri tarafından hücre içinde fosforillenen bir guanozin analogudur. Tam olarak eylem mekanizması bilinmemekle birlikte viral mRNA'nın capping'ini inhibe etmek üzere guanozin trifosfatın sentezine karıştığı ve bazı virüslarda viral RNA'ya bağımlı polimerazı inhibe ettiği sanılmaktadır. Bazı virüslar yanı sıra HCV'nin de replikasyonunu inhibe eder (82).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

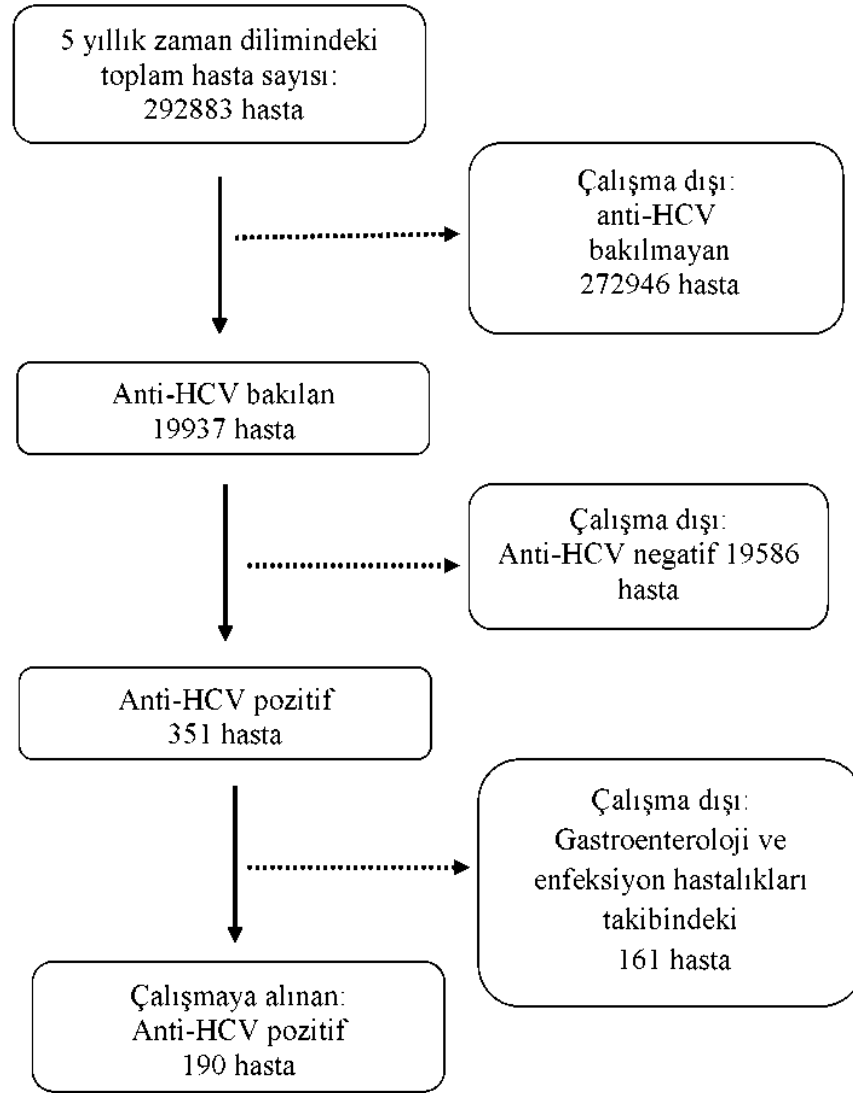
Bu retrospektif çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinin dahili ve cerrahi polikliniklerine ve acil servisine 1 Mayıs 2013 ve 31 Mayıs 2018 tarihleri arasında başvuran hastaların elektronik ortamda kayıtları tarandı. Çalışmaya dahil olma kriteri olarak 18 yaş üstü olma, rutin veya tarama amaçlı anti-HCV testi pozitif olma esas alındı. Çalışmanın etik kurul ilkelerine uygun olduğu, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Klinik Araştırma Yerel Etik Kurulununun 17.05.2018 tarihli ve 2018/0178 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. HASTA KAYITLARININ ANALİZİ

Çalışmada 5 yıllık zaman dilimi kayıtlarındaki 18 yaş ve üstü hasta verileri incelendi. Anti-HCV testi olan hastalar seçildi. Aralarında anti-HCV pozitif olanlar saptandı. Gastroenteroloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bilim dallarında takip edilenler gerekli tıbbi bakım ve ileri tetkiklerinin yapıldığı öngörülerek çalışma dışı bırakıldı. Hasta seçimi akış şeması Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan anti-HCV pozitif olan hastalarda; yaş, cinsiyet, başvuru klinik, HCV RNA, genotip, ALT, AST, INR, trombosit, albumin, total bilirubin, kreatinin, tüm batın ultrasonografi (USG), tüm batın bilgisayarlı tomografi (BT), tüm batın manyetik rezonans (MR) görüntüleme, özefagogastroduodenoskopi ve tedavi verileri kaydedildi. Varsa karaciğer tru-cut biyopsi sonuçlarına bakıldı. Çalışma zaman aralığındaki kronolojik sıraya göre en güncel veriler esas alındı. Laboratuvar, görüntüleme ve tedavi verilerinin dökümü yapıldı. HCV RNA kayıtları yapılırken birden fazla HCV RNA sonucu olan hastalar çalışma tarihine en yakın sonucu ile değerlendirildi. HCV RNA bakılma oranı, hastalık farkındalığı, HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda laboratuvar ve görüntüleme verileri, HCV

RNA pozitif ve negatif hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı, karaciğer işlevi ve görüntüleme verileri ve tedavi oranları değerlendirildi.



Şekil 3.1. Hasta seçimi akış şeması

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler SPSS Programı (versiyon 11,5) kullanılarak analiz edildi. İki'den çok grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı. Grup karşılaştırmalarında Games-Howell testi, Student's t testi veya Chi kare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma (ort±SS), normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ortanca (dağılım) kullanıldı. Kategorik değerler sayı ve yüzde oran olarak sunuldu. Anlamlılık değeri olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

4.1. ÇALIŞMAYA ALINAN ANTI-HCV POZİTİF HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ ve BAŞVURDUKLARI KLİNİKLER

Son beş yıllık sürede (1 Mayıs 2013 ve 31 Mayıs 2018 tarihleri arası) hastanenin poliklinik ve acil servislerine ayaktan başvuran toplam 292883 hastanın anti-HCV testi yapılan 19937'si incelendi. Hastaların 351'inde anti-HCV pozitifliği saptandı. İç hastalıkları gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniklerinden halihazırda takipli olan 161 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 190 hasta alındı. Hastaların 104'ü kadın, 86'sı erkek ve yaş ortalamaları 56 ± 19 , median yaş 58 olarak saptandı. Kadınların yaş ortalaması 55 ± 21 erkeklerin yaş ortalaması 58 ± 18 ve yaş aralığı 18-95 yıl olarak saptandı.

Anti-HCV pozitifliğinin en çok, genel cerrahi, kadın hastalıkları ve doğum, göz hastalıkları, nöroşirurji, üroloji, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, kulak burun boğaz hastalıkları ve ortopedi ve travmatoloji anabilim dallarının oluşturduğu cerrahi bilimlere (%46,8), ardından iç hastalıkları ve kardiyoloji anabilim dalları ve nefroloji, hematoloji ve diğer bilim dallarının oluşturduğu dahili bilimlere (%29,5) ve son olarak acil anabilim dalına (%23,7) başvuran hastalar arasında olduğu görüldü.

4.2. ANTI-HCV POZİTİF HASTALARDA LABORATUVAR ve GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ

Anti-HCV pozitifliği olan tüm hastalarda transaminazlar, INR, albümin, total bilirübin, kreatinin ve trombosit değerleri ve görüntüleme verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Anti-HCV pozitif hastalarda biyokimya, trombosit, koagülasyon ve görüntüleme verileri

ALT (U/L)	AST (U/L)	Trombosit (/mm ³)	Albumin (g/dl)	Total Bilirubin (mg/dl)	INR	Kreatinin (mg/dl)	USG sayısı	BT sayısı	MRG sayısı	Endoskopi sayısı
27±20	29±21	241584±113051	3,8±0,66	0,8±0,57	1,14±0,34	1,36±1,66	70	26	11	24

Ölçüm yapılan hasta sayısı ALT için 187, AST ve trombosit için 185, albumin için 145, total bilirubin için 142, INR için 161 ve kreatinin için 181 olarak saptandı. USG, BT ve MRG batın, endoskopi üst gastrointestinal incelesi olarak yapılmıştır.

4.3. HCV RNA BAKILMA ORANI ve HASTALIK FARKINDALIĞI

Çalışmaya alınan 190 hastanın, cerrahi bilimlere başvuranlarının sayısı 91, dahili bilimlere başvuranlarının sayısı 56 ve acil servise başvuranlarının sayısı 43'tür. Bu hastaların 104'ünde HCV RNA tetkiki istenilmiştir (%54,7). HCV RNA tetkiki istenilmeyen 86 hastanın 38'i cerrahi bilimlere, 18'i dahili bilimlere ve 30'u acil servise başvuran hastalar arasındadır. HCV RNA bakılmama oranı cerrahi bilimlerde %42, dahili bilimlerde %32 ve acil serviste %70'tir. HCV RNA bakılmama oranı, acile servise başvuran hastalarda, dahili ($p<0,001$) ve cerrahi ($p<0,01$) bilimlere başvuran hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir [$F=7,877$, s.d.=2; $p<0,001$].

HCV RNA bakılan hastaların 79'unda negatiflik, 25'inde pozitiflik saptandı. HCV RNA bakılmayan hastalar ile iletişim kurulmaya çalışıldı. Hasta veya yakınlarına anti-HCV pozitifliği bilgisi, HCV-RNA tetkikinin yapıp yapılmadığı ve HCV enfeksiyonu tedavisi veya izlemi kararının olup olmadığı soruldu. Yanlış ve/veya eksik telefon bilgisinin verilmesi, telefona yanıt alınamaması gibi nedenlerle 42 hastaya ulaşılamadı ve bu hastalarda testin yapıp yapılmadığına ilişkin bilgi elde edilemedi. Ulaşılabilen 44 hastanın 19'unda HCV RNA testinin yapıldığı ve hastalık farkındalığının olduğu, 15 hastada (%34) anti-HCV pozitifliği farkındalığının olmadığı, 10 hastanın exitus olduğu, exitus olan 2 hastada testin yapıldığı, 8'inde testin yapıp yapılmadığına ve hastaların bilgilendirilip bilgilendirilmediğine ilişkin kesin bilginin bulunmadığı öğrenildi.

4.4. HCV RNA BAKILAN ve BAKILMAYAN HASTALARDA YAŞ, LABORATUVAR ve GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ

HCV RNA bakılan 104 ve bakılmayan 86 hastada transaminazlar, INR, albumin, total bilirübin, kreatinin ve trombosit değerleri Tablo 4.2'de, görüntüleme verileri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

HCV RNA bakılan hastalar (55 ± 18) ile bakılmayan hastaların (58 ± 21) yaşları arasında fark saptanmadı.

HCV RNA bakılan hastalarda, bakılmayan hastalara göre albumin değeri daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer ölçümlerde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.2. HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda biyokimya, trombosit ve koagülasyon verileri

	ALT (U/L)	AST (U/L)	Trombosit (/mm ³)	Albumin (g/dl)	Total Bilirubin (mg/dl)	INR	Kreatinin (mg/dl)
HCV RNA Bakılan	26±21	28±21	238826 ±120268	3,87±0,60*	0,81±0,63	1,11±0,26	1,37±1,61
HCV RNA Bakılmayan	27±19	31±21	254329 ±132538	3,64±0,71	0,78±0,49	1,17±0,41	1,36±1,72

Toplam ölçüm yapılan hasta sayısı ALT için 187, AST ve trombosit için 185, albumin için 145, total bilirubin için 142, INR için 161 ve kreatinin için 181 olarak saptandı. Hasta sayısı HCV RNA bakılan grupta 104 ve bakılmayan grupta 86'dır.

*p<0,05, HCV RNA bakılmayan hastalara göre

HCV RNA bakılan hastalarda, bakılmayanlara göre batın USG (p<0,001) ve üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopi sayısı (p<0,05) anlamlı derecede yüksek saptandı. Diğer görüntüleme yöntemlerinde anlamlı fark bulunmadı.

Batın USG görüntülemesinde; HCV RNA bakılan 59 hastada kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 13 (%22) ve hepatosteatoz ile uyumlu 15 (%25) görüntü ve 3 kitlesel lezyon (%5), HCV RNA bakılmayan 11 hastada ise kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 4 (%36) ve hepatosteatoz ile uyumlu 4 (%36) görüntü ve 1 kitlesel lezyon (%9) bulgusu saptandı.

Batın BT görüntülemesinde; HCV RNA bakılan 17 hastada kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 4 (%24) ve hepatosteatoz ile uyumlu 3 (%18) görüntü ve 6 kitlesel lezyon (%35), HCV RNA bakılmayan 9 hastada ise kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 2 (%22) ve hepatosteatoz ile uyumlu 1 (%11) görüntü ve 1 kitlesel lezyon (%11) bulgusu saptandı.

Batın MR görüntülemesinde; HCV RNA bakılan 7 hastada kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 4 (%57) ve hepatosteatoz ile uyumlu 1 (%14) ve 3 kitlesel lezyon (%43), HCV RNA bakılmayan 4 hastada ise kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 2 (%50) ve hepatosteatoz ile uyumlu 2 (%50) görüntü ve 2 kitlesel lezyon (%50) bulgusu saptandı.

Üst GİS endoskopik görüntülemesinde; HCV RNA bakılan 19 hastanın 4'ünde (%21) portal hipertansif değişiklik ve özefagus varisi, HCV RNA bakılmayan 5 hastanın 1'inde (%20) portal hipertansif değişiklik ve özefagus varisi bulgusu saptandı.

Tablo 4.3. HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda görüntüleme verileri

	USG sayısı [70]	BT sayısı [26]	MRG sayısı [11]	Endoskopi sayısı [24]
HCV RNA Bakılan [N=104]	59**	17	7	19*
HCV RNA Bakılmayan [N=86]	11	9	4	5

[]: hasta sayısı

*p<0,05, **p<0,001 HCV RNA bakılmayana göre

4.5. HCV RNA POZİTİF ve NEGATİF HASTALARIN YAŞA ve CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

HCV RNA pozitif ve negatif hastaların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4'te, yaş gruplarına göre dağılım Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

HCV RNA pozitif hastalar ile negatif olan hastalar arasında kadın erkek sayısında anlamlı bir fark saptanmadı.

HCV RNA pozitif hastalarda, negatif olanlara göre yaş ortalaması daha fazla bulundu (p<0,001).

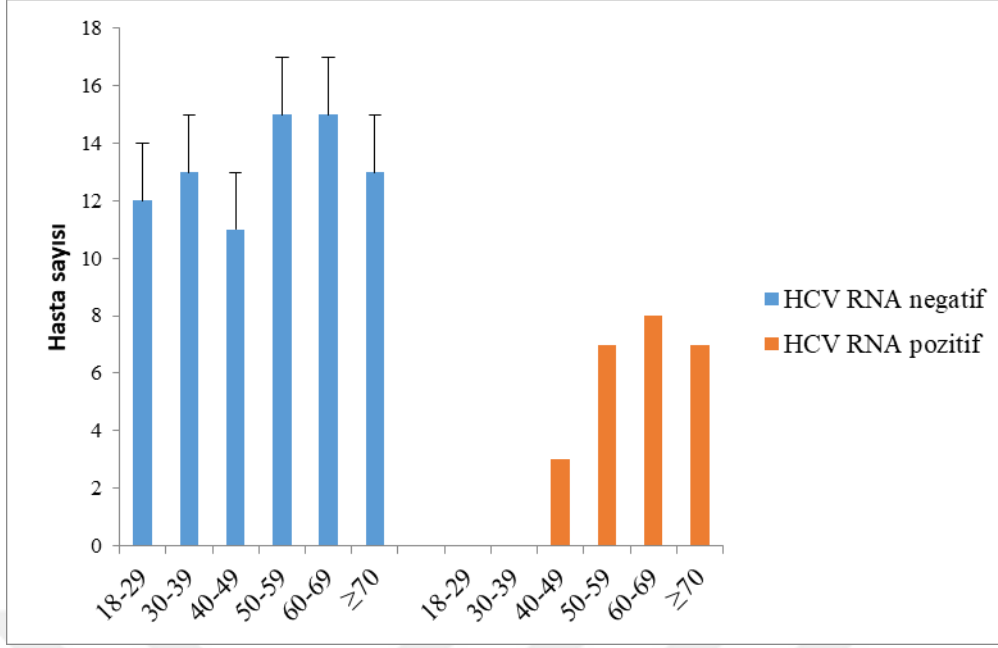
Tablo 4.4. HCV RNA pozitif ve negatif hastalarda yaş ve cinsiyet özellikleri

	HCV RNA pozitif hasta [25]	HCV RNA negatif hasta [79]
Yaş (yıl) ort±SS	64±12*	51±19
Cinsiyet n (%)		
Kadın	12 (48)	44 (55)
Erkek	13 (52)	35 (45)

[]: hasta sayısı

*p<0,001, HCV RNA negatif hastalara göre

HCV RNA pozitif olan hastalarda 18-29 ve 30-39 yaş aralığında hasta olmadığı saptandı. En yüksek oran 60-69 yaş aralığında bulundu. HCV RNA negatif olan hastalarda daha eşit dağılım saptandı.



Şekil 4.1. HCV RNA pozitif ve negatif olan hastalarda yaş gruplarına göre dağılım

4.6. HCV RNA POZİTİF ve NEGATİF HASTALARDA LABORATUVAR ve GÖRÜNTÜLEME VERİLERİ

HCV RNA pozitif ve negatif hastalarda transaminazlar, INR, albumin, total bilirubin, kreatinin ve trombosit değerleri Tablo 4.5’de, görüntüleme verileri Tablo 4.6’de gösterilmiştir.

HCV RNA pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre ALT düzeyi ($p<0,05$) ve kreatinin değeri ($p<0,05$) anlamlı olarak yüksek, trombosit sayısı ($p<0,01$) anlamlı olarak düşük bulundu.

Tablo 4.5. HCV RNA negatif ve pozitif hastalarda biyokimya, trombosit ve INR değerleri

	ALT (U/L)	AST (U/L)	Trombosit (/mm ³)	Albumin (g/dl)	Total Bilirubin (mg/dl)	INR	Kreatinin (mg/dl)
HCV RNA Negatif	23±18	24±13	254708 ±127578	3,9±0,61	0,79±0,70	1,11±0,30	1,0±0,90
HCV RNA Pozitif	36±26*	38±34	188640 ±75664**	3,75±0,54	0,84±0,40	1,12±0,17	2,3±2,70*

Toplam ölçüm yapılan hasta sayısı ALT ve AST için 103, trombosit için 104, albumin için 80, total bilirubin için 75, INR için 88 ve kreatinin için 100 olarak saptandı. Hasta sayısı HCV RNA negatif olan grupta 79 ve pozitif olan grupta 25’tir.

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ HCV RNA negatif olan hastalara göre

HCV RNA pozitif hastalar ile negatif hastalar arasında görüntüleme sayısında anlamlı fark saptanmadı.

Batın USG görüntüleme; HCV RNA negatif olan 41 hastada kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 6 (%15) ve hepatosteatoz ile uyumlu 14 (%34) görüntü ve 1 kitlesel lezyon (%2), HCV RNA pozitif 18 hastada ise kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 7 (%39) ve hepatosteatoz ile uyumlu 1 (%5) görüntü ve 2 kitlesel lezyon (%11) bulgusu saptandı.

Batın BT görüntüleme; HCV RNA negatif olan 10 hastada kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 1 ve hepatosteatoz ile uyumlu 1 (%10) görüntü ve 2 kitlesel lezyon (%20), HCV RNA pozitif 7 hastada ise kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 3 (%43) ve hepatosteatoz ile uyumlu 2 (%29) görüntü ve 4 kitlesel lezyon (%57) bulgusu saptandı.

Batın MR görüntüleme; HCV RNA negatif olan 4 hastada kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 2 (%50) görüntü ve 1 kitlesel lezyon (%25), HCV RNA pozitif 3 hastada ise kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu 2 (%66) ve hepatosteatoz ile uyumlu 1 (%33) görüntü ve 2 kitlesel lezyon (%66) bulgusu saptandı.

Üst GiS endoskopik görüntüleme; HCV RNA negatif olan 14 hastanın 2'sinde (%14) portal hipertansif değişiklik ve özefagus varisi, HCV RNA pozitif olan 5 hastanın 2'sinde (%40) portal hipertansif değişiklik ve özefagus varisi bulgusu saptandı.

Tablo 4.6. HCV RNA negatif ve pozitif hastalarda görüntüleme verileri

	USG sayısı	BT sayısı	MRG sayısı	Endoskopi sayısı
HCV RNA Negatif [N=79]	41	10	4	14
HCV RNA Pozitif [N=25]	18	7	3	5

[]: hasta sayısı

4.7. HASTALARIN GENOTİP ÖZELLİKLERİ

HCV-RNA pozitif olan 25 hastanın 10'unda (%40), negatif olan 79 hastanın pozitif olduğu dönemde 8'inde (%10) genotip bilgisi saptandı. Hastaların 16'sında genotip 1 (%89), 2'sinde genotip 3 (%11) bulundu.

4.8. HCV RNA POZİTİF ve NEGATİF HASTALARDA TEDAVİ ORANLARI

Hastane ilaç rapor kayıtlarından HCV RNA pozitif saptanan 25 hastanın 2'sinin tedavi aldığı bilgisine ulaşıldı. HCV RNA negatif saptanan 79 hastanın 8'inin çalışmanın kapsadığı zaman aralığında en az bir kez HCV RNA testinin pozitif olduğu ve 6'sının bir tedavi rejimi aldığı ve sonrasında HCV RNA'nın negatifleştiği, 2'sinin ise kayıtlarda ilaç raporu bilgisi olmamasına karşın negatifleştiği saptandı.

4.9. HCV RNA BAKILMAYAN HASTALARDA TETKİK ve TEDAVİ ORANLARI

HCV RNA bakılmayan 44 hastaya ulaşıldığında exitus olan hastalardan 1'inin tedavi aldığı öğrenildi. Kalan 34 hastada anti-HCV pozitif olduğunu bilen 19 hastanın 6'sının tedavi aldığı, 1'inin tedaviyi reddettiği, 2'sinin tedaviye ulaşamadığı ve 10'unun tedavisiz izlemde olduğu bilgisine ulaşıldı. Anti-HCV pozitifliğinden haberdar olmayan 15 hastaya en yakın sağlık kuruluşuna ileri inceleme için başvurmaları uyarısı yapıldı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik HCV enfeksiyonu Türkiye’de ve dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. HCV enfeksiyonu ile ilgili tarama ve tanı süreci HCV’ye karşı gelişen antikorların saptanması ile başlar. Antikorun negatif olması ciddi immunsupresyon ve yakın zamanlı maruziyet olmaması durumunda enfeksiyonu dışlar. Anti-HCV antikorunun pozitif saptanması durumunda güncel tıbbi yaklaşım HCV RNA veya HCV kor antijeni bakılması ile aktif enfeksiyonun doğrulanmasıdır. Bu doğrulanmanın yapılmaması hastanın tanı almaması ve tedavinin yapılmaması, kronikleşme ve bulaş gibi sonuçlara yol açabilir (85).

Bulgulara göre son beş yıllık sürede hastanenin poliklinik ve acil servislerine ayaktan başvuran hastalarda %1,7 oranında anti-HCV pozitifliği saptandı. Türkiye HCV enfeksiyonu açısından düşük endemik grupta yer almaktadır. Prevalans 2007 verilerine göre %1-1,9 (45), 2014 verilerine göre %0-1 (4) arasındadır. Türkiye’de anti-HCV seropozitifliğinin araştırıldığı çalışmalarda anti-HCV pozitiflik oranı preoperatif hasta grubunda 12 aylık dönemde 4367 hastada %2,3 (6) ve 6 aylık dönemde 486 hastada %1,6 (86) ve çeşitli kliniklere başvuran 2 yıllık dönemde 455 hastada %65,9 (87) olarak bulunmuştur. Sonuçlar arasındaki farklar, çalışma süresine, hasta sayısına, hastanenin hizmet niteliğine, hasta popülasyonuna veya coğrafi dağılıma (88) bağlı olabilir.

Anti-HCV pozitif hastaların demografik verilerine göre kadın oranı %55, erkek oranı %45, yaş ortalaması 56 ± 19 olarak bulundu. Yakın tarihli benzer nitelikteki başka çalışmada da yakın değerler saptanmıştır (89). Anti-HCV seropozitifliğinin cinsiyet ile ilişki göstermediği (90,91), yaş ile arttığı (91,92) bildirilmiştir. Anti-HCV pozitifliği en çok cerrahi bilimlere başvuran hastalarda bulundu. Sağlık çalışanlarında kan ve vücut sıvıları ile temasa bağlı olarak enfekte olma olasılığı yüksek olup anti-HCV seroprevalansı %0-2,1 bulunmuştur (93). HCV bulaş riskinin kontamine enjektör iğnesi batmasında %6 (94) ve %4-10 (95), perkütan yaralanma sonrası %0,9 (96) olduğu bildirilmiştir. Evrensel olarak kabul görmüş bir kural olmamakla birlikte bazı ülkelerde (10) olduğu gibi Türkiye’de de olası

bulaşları önlemek amacı ile cerrahi operasyon planlanan tüm hastalara anti-HCV taraması sıklıkla uygulanmaktadır. Bu durum, cerrahi bilimlerin diğer bilimlere göre daha fazla anti-HCV pozitif hastaya sahip olmasının nedeni olarak görünmektedir.

Anti-HCV pozitif olan hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde serum transaminazlar, koagülasyon parametreleri, albumin, bilirubin ve kreatin değerlerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Hepatit C'ye karşı antikor saptanan hastaların yaklaşık yarısında (87) veya anlamlı bir bölümünde (97) serum transaminazları normal bulunmuştur. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların ise 1/3'ünde ALT değerlerinin normal olduğu saptanmıştır (98). Çalışmaya alınan 190 hastanın sadece 25'inde HCV RNA pozitif bulunduğundan, bir diğer deyişle hastaların çoğunda viremi olmadığından, laboratuvar sonuçlarının ortalaması normal aralıkta saptanmış olabilir.

Anti-HCV pozitif saptanıp HCV RNA testi yapılan hasta oranı %54,7 bulundu. Bu oran, Türkiye'de yapılan benzer büyüklükteki 158 preoperatif hastanın incelendiği çalışmada saptanan orana (%52,5) yakındır (99). Ancak, Türkiye'de 409 hastanın alındığı bir başka çalışmada HCV RNA testi yapılma oranı %85,5 bulunmuştur (100). Prevalans çalışmalarında olduğu gibi HCV RNA testi ile ilgili çalışmalardaki farklı oranlar, hastanelerin hizmet niteliği ve tetkik ve tedavi ile ilgili bölümlerin bulunup bulunmamasına veya çalışmaya alınan hasta profilinin farklılığına bağlı olabilir. Ayrıca hastaların başvurduğu kliniklerin farklı olması da oranları değiştirebilir. HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalar ilk başvuru kliniklerine göre değerlendirildiğinde acil servise başvuran hastalarda, izleyen dönemde HCV RNA bakılma oranının dahili ve cerrahi bilimlere başvuranlara göre daha düşük olduğu saptandı. Acil servis yoğunluğuna veya akut tablonun tedavisinin ön planda olmasına bağlı olarak HCV enfeksiyonu gibi kronik bir hastalık için ileri tetkik yaptırma konusunda hastanın uyarılması göz ardı edilmiş olabilir. Yine de anti-HCV testi istenen hastada, sonuçların pozitif saptanması durumunda başvuru şikayetinden bağımsız olarak hastanın bilgilendirilmesi akılcıdır.

HCV RNA bakılmayan 86 hastanın 42'sine (%48) telefon bilgilerinin yetersiz veya eksik olması nedeni ile ulaşılamadı. Preoperatif hastalarda yapılmış benzer çalışmada ulaşılamama oranı daha düşük (%23) olarak bulunmuştur (99). İki çalışma arasındaki farkın nedenleri, preoperatif hastalarda iletişim bilgileri ile ilgili kayıtların daha nizami tutulması, acil

serviste hasta yoğunluğu nedeni ile kayıtlarda aksama yaşanması ve acil ve ayaktan poliklinik hastalarının telefon bilgilerini doğru vermenin önemini gözardı etmeleri olabilir.

HCV RNA bakılmayan hastaların 15'inde (%34) farkındalığın olmadığı saptandı. Bu oran, Türkiye'de 58 hastanın 52'sinde (%89) farkındalığın olmadığını gösteren çalışmanın verilerine göre hayli düşüktür (99). Ancak fark, çalışmamızın preoperatif yanı sıra dahili bilimlere ve acil servise başvuran hastaları da içermesi ile ilişkili olabilir. ABD'de intravenöz ilaç kullanan 540 kişide yapılan bir çalışma, anti-HCV pozitif saptanan 145 kişinin 99'unda (%68) farkındalık olmadığını göstermiştir (101). Tayvan'da HCV prevalansının yüksek olduğu köylerde yapılan bir çalışmada da farkında olmayan kişi oranı %35 olarak bulunmuştur (102). DSÖ verilerine göre HCV enfekte bireylerin %20'sinden azı enfekte olduğunun farkındadır (103). Bu farklar, verilerin genel popülasyon taraması sonucu veya önceden hastanede taraması yapılmış hastaların sorgulanması ile elde edilme ve/veya epidemiyolojik, coğrafi farklılıklar ve demografik özelliklerdeki değişkenlikler ile ilişkili olabilir (104).

HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda yaş ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında HCV RNA bakılan grupta albumin değeri yüksek bulundu. Yaş ortalamasında, transaminaz, total bilirubin, INR, kreatinin ve trombosit değerlerinde fark ortaya çıkmadığından, anti-HCV pozitif saptanan hastaların ileri tetkik için yönlendirilmelerinde laboratuvar değerlerinin ve yaş parametrelerinin belirleyici olmadığını göstermektedir. Bu durum, HCV RNA bakılan hastalarda, çalışmada değerlendirilmeyen fizik muayene, hasta şikayetleri ve anamnez bilgilerinin kullanılmış olabileceğini düşündürmektedir.

HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda görüntüleme verileri karşılaştırıldığında, batın USG ve üst GİS endoskopi sayıları HCV RNA bakılan grupta daha fazla bulundu. Batın MR görüntüleme ve BT sayılarında fark ortaya çıkmadı. HCV RNA bakılan hastalarda USG veya endoskopide olası kronik karaciğer hastalığı ya da portal hipertansiyon ile uyumlu olabilecek bulguların ileri tetkik istenmesinde kullanılmış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, anti-HCV pozitifliğinin saptanılmasının mı yoksa görüntüleme yöntemlerinin yapılmasının mı daha önce yapıldığına ilişkin kayıt olmadığından, hangisinin HCV RNA bakılmasında belirleyici olduğu ile ilgili bir yorum yapabilmek mümkün

görünmemektedir. Öte yandan, HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda görüntüleme verileri incelendiğinde; USG görüntülemesinde HCV RNA bakılan hastaların %22'sinde ve bakılmayanların ise %36'sında kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu bulgu saptandı. HCV RNA bakılan hastaların %25'inde ve bakılmayanların ise %36'sında hepatosteatoz bulundu. MR görüntülemesinde HCV RNA bakılan hastaların %57'sinde ve bakılmayanların %50'sinde kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu bulgu, bakılanların %14'ünde ve bakılmayanların ise %50'sinde hepatosteatoz, bakılanların %43'ünde ve bakılmayanların %50'sinde kitlesel lezyon bulundu. Endoskopi verilerine göre HCV RNA bakılan hastaların %21'inde ve bakılmayanların %20'sinde portal hipertansif değişiklik ve/veya özefagus varisi saptandı. Bu oranlar, HCV RNA bakılan ve bakılmayan hastalarda görüntüleme patolojik bulguların ileri tetkik istenmesinde belirleyici rolüne ilişkin iddiayı desteklememektedir. HCV RNA bakılmayan hastalarda patolojik radyolojik bulgunun daha az olmaması, hastaların anti-HCV pozitifliğinin göz ardı edildiği ve ileri incelemeye yönlendirmede eksikliklerin olduğunu düşündürse de hastanın başka bir sağlık kuruluşunda takipli olduğu bilgisi ve hekiminin uyarı ve ileri tetkik önerisi ile ilgili bilgiler çalışma kapsamında olmadığından bu çıkarıma varmak zordur. HCV seropozitifliği ile ilgili başka merkezde takipte olup görüntüleme ve/veya cerrahi işlemler nedeni ile hastanemize başvuran hastaların HCV RNA bilgisinin hastane sisteminde olmamasına dayanarak, hastaların başka sağlık merkezlerinde daha önce incelenmediği ve takip veya kontrolde olmadığı yanlış yargısına varılmamalıdır.

HCV RNA bakılan 104 hastanın 79'u negatif (%76) ve 25'i pozitif (%24) olarak saptandı. Kadın ve erkek dağılımı fark göstermedi. HCV RNA pozitif olan hastalarda yaş ortalaması HCV RNA negatif olanlara göre daha fazla bulundu. Bu bulgular mevcut literatür ile kısmen uyum gösterdi. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 83 hastanın 37'sinde (%44) (87), İtalya'da yapılan iki ayrı çalışmada (91,105) 112 hastanın 83'ünde (%74) ve 25 hastanın 10'unda (%40), Çin'de yapılan bir çalışmada (106) 2685 hastanın 496'sında (%18) ve Tayvan'da yapılan bir çalışmada (102) 194 hastanın 119'unda (%61) HCV RNA pozitif saptanmıştır. HCV RNA pozitifliğinin ileri yaş ile ilişkisinin olduğu ve cinsiyet farkı göstermediği bildirilmiştir (102,107). Yaş ile ilişkili olarak cinsiyete bağlı değişikliklerin araştırıldığı bir çalışmada da kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda 60 yaş altı

popülasyonda kadınların, 60 yaş üstü popülasyonda erkeklerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (106). Yaş ile beraber anti-HCV seropozitifliğinin ve HCV RNA pozitifliğinin artması, 1992'den önce kan ürünü ve organ donörlerinde rutin HCV taramasının yapılmamasına ve hemodiyaliz hastalarında HCV pozitifitesine göre kullanılan cihazların ayrılmamasına bağlı olabilir.

HCV RNA pozitif olan hastalarda 18-39 yaş aralığında hiç hastanın olmadığı, hastaların çoğunun 50-70 yaş üstü aralığında olduğu ve en çok hastanın 60-69 yaş diliminde yer aldığı, HCV RNA negatif olan hastalarda ise yaş dağılımının yakın olduğu görüldü. Hırvatistan'da yapılan bir çalışma, HCV RNA pozitifliği oranının hastalar 20-50 ve 50 yaş üzeri olarak ayrıldıklarında 50 yaş üstünde olanlarda daha fazla olduğunu göstermiştir (107).

HCV RNA pozitif ve negatif olan hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde, pozitif olanlarda ALT düzeyi ve kreatinin değeri daha yüksek, trombosit sayısı daha düşük bulundu, diğer ölçümlerde bir fark saptanmadı. HCV RNA pozitifliği hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğundan, ALT düzeyinin yüksek saptanması beklenen bir bulgudur (87,108,109). Kreatininin yüksek olması ise hastaların 3'ünün hemodiyaliz hastası olmasına bağlı olabilir. Her ne kadar hastalığın renal manifestasyonları olsa (110) da RNA pozitif hastalarda kreatinin yükselmesi görülmeyebilmektedir (109). Trombosit sayısındaki azalma da HCV RNA pozitif hastalarda saptanan bir bulgu olup (109) portal hipertansiyon, otoimmün yıkım, kronik hepatite bağlı kemik iliği baskılanması, trombopoetin üretiminin azalması ile ilişkilidir (111).

HCV RNA pozitif hastalarla negatif hastalar arasında görüntüleme sayısı arasında anlamlı fark saptanmadı. Buna karşın, HCV RNA pozitif olan hastalarda USG, BT ve MR görüntülemelerinde birbirlerini doğrular biçimde kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu bulgu oranı beklendiği gibi HCV RNA negatif olanlara göre fazladır. BT ve MR görüntülemede HCV RNA pozitif olan hastalarda kitlezel lezyon bulgusu oranı benzer şekilde fazla bulundu. Endoskopik görüntülemede de beklendiği üzere HCV RNA pozitif olan hastalarda portal hipertansif değişiklik ve özefagus varisi bulgusu oranı fazla saptandı.

HCV-RNA pozitif olan hastaların %40'ında ve negatif olanların pozitif olduğu dönemde %10'unda genotip değerlendirme bilgisi saptandı. Hastaların

16'sında genotip 1 (%89) ve 2'sinde genotip 3 (%11) olduğu, 7 hastada genotip 1b ve 2 hastada genotip 1a bulunduğu görüldü. HCV genotip 1 tüm HCV olgularının yaklaşık yarıya yakınında bulunmaktadır (35). Genotipler coğrafi farklılık gösterir (112). Türkiye'de en çok HCV 1b genotipi saptandığından bulgular uyumludur (4).

HCV RNA pozitif saptanan 25 hastanın 2'sinin, HCV RNA negatif saptanan 79 hastanın 8'inin çalışmanın kapsadığı zaman aralığında en az bir kez HCV RNA testinin pozitif olduğu ve 6'sının, HCV RNA bakılmayan 44 hastada 7 hastanın tedavi rejimi aldığı saptandı. Kronik hepatit C olgularının yaklaşık %25'in interferon ile tedavi edilirken (113), doğrudan etkili antiviral ilaçların tedaviye girmesinden 1 yıl sonra tedavi oranlarının önceki yıllara göre %20 arttığı bildirilmektedir (114). ABD'de %16 (115), Türkiye'de ise yaklaşık %12'dir (100). Bu verilere göre tedavi oranları düşüktür. Doğrudan etkili antivirallerin 2014 yılında kullanıma girmesi ile özellikle Türkiye'de sık görülen genotiplerin tedavi başarısı %95'in üzerine çıkmıştır. Bu nedenle, tedavi endikasyonu bulunan hastaların saptanması ve ilgili uzmanlık alanına yönlendirilmesinin önemi artmıştır.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olması, hastane sistemi dışındaki resmi hasta kayıtlarına ulaşılamaması, tetkik ve tedavi bilgilerinin bir bölümünün hasta veya yakının beyanına dayanması, hasta-hekim arasındaki hastalık ile ilgili görüşmenin bilinmemesi, ileri tetkik yapılmamış ve tedavi almamış görünen hastalarda bu durumun kendi seçimlerine mi yoksa gerekli uyarının yapılmamış olmasına mı bağlı olduğunun anlaşılamamasıdır.

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2013 ve 2018 yılları arasında dahili ve cerrahi polikliniklerine ve acil servisine başvuran hastaların % 1,7'sinde anti-HCV pozitifliği olduğu, hastaların yaklaşık yarısında HCV RNA bakıldığı saptandı. Hasta gruplarında yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikler, laboratuvar verileri, genotip ve tedavi oranları genel olarak dünya ve Türkiye verileri ile uyum gösterdi. Hastalık farkındalığının, ilgili bölümlerin takibinde olmayan ve ileri inceleme yapılmamış hastaların üçte birinden fazlasında olmadığı saptandı. Bu oran dünya genel tarama çalışmalarındaki oranlara yakındır. Ancak hastaneye başvurmuş hastalarda daha az olması beklenir. HCV RNA bakılma oranı da güncel tıbbi yaklaşıma göre düşüktür. Yeni antiviraller ile yüksek tedavi başarısı hepatit C enfeksiyonunun tanı ve tedavisinin

önemini artırmıştır. Bulgular hepatit C enfeksiyonu farkındalığında, tanı ve tedavi oranlarında sorunların olduğunu göstermektedir. Sorunları giderecek etkin uygulamaların geliştirilmesi ile hasta kişi sayısı, hastalık seyri ve bulaş riski önemli oranda azaltılabilir.



Kaynaklar

1. Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nature Medicine*. 2013;19(7):850-858.
2. World Health Organization. Hepatitis C infection. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>. Access 7 January, 2019.
3. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet. Infectious Diseases*. 2005;5(9):558-567.
4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Virology*. 2015;21(11):1020-1026.
5. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. June 2016. Geneva: http://www.who.int/hepatitis/strategy_2016-2021/ghss-hep/en/
6. Uzun BK, Er H, Gngr S, Pektař B, Demirci M. Preoperatif hastalarda HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV pozitifliği. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(4):449-452.
7. Mohan M, Sharma M, Pandey CP, Agarwal AM. Preoperative screening of HIV, HBV, HCV essential for surgical team and patients both: a research study in Department of Surgery, Tertiary Care Institute of North India, Rohilkhand Medical College and Hospital, Bareilly (U.P.) India. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 2018;5(7):G1-G4.
8. Weber P, Eberle J, Bogner JR, Schrimpf F, Jansson V, Huber-Wagner S. Is there a benefit to a routine preoperative screening of infectivity

for HIV, hepatitis B and C virus before elective orthopaedic operations. *Infection*. 2013;41(2):479-483.

9. Gańczak M, Szych Z. Rationale for the implementation of pre-operative testing for HCV in the light of anti-HCV and HBsAG tests results in surgical patients from a teaching hospital. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2009;63(3):387-392.
10. Ahmed R, Bhattacharya S. Universal screening versus universal precautions in the context of preoperative screening for HIV, HBV, HCV in India. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2013;31(3):219-225.
11. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. *Hepatology*. 2012; 55(6):1652-1661.
12. Asselah T, Marcellin P, Schinazi RF. Treatment of hepatitis C virus infection with-direct acting antiviral agents: 100% cure? *Liver International*. 2018;38(Suppl 1):7-13.
13. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004;39(1):5-19.
14. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-362.
15. Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T, et al. ICTV virus taxonomy profile: flaviviridae. *The Journal of General Virology*. 2017;98(1):2-3.
16. Kaito M, Ishida S, Tanaka H, Horiike S, Fujita N, Adachi Y, et al. Morphology of hepatitis C and hepatitis B virus particles as detected by immunogold electron microscopy. *Medical Molecular Morphology*. 2006;39(2):63-71.

17. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *Journal of Hepatology*. 2014;61 (1 Suppl): S3-S13.
18. Op De Beeck A, Dubuisson J. Topology of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *Reviews in Medical Virology*. 2003;13(4):233-241.
19. Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, Richman KH, Tung J, Crawford K, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology*. 1991;180(2):842-848.
20. Castelli M, Clementi N, Pfaff J, Sautto GA, Diotti RA, Burioni R, et al. A biologically-validated HCV E1E2 heterodimer structural model. *Scientific Reports*. 2017;7(1):214.
21. Chambers TJ, Fan X, Droll DA, Hembrador E, Slater T, Nickells MW, et al. Quasispecies heterogeneity within the E1/E2 region as a pretreatment variable during pegylated interferon therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Virology*. 2005;79(5):3071-3083.
22. Shirakura M, Murakami M, Ichimura T, Suzuki R, Shimoji T, Fukuda K, et al. E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein. *Journal of Virology*. 2007;81(3):1174-1185.
23. Sakai A, Claire MS, Faulk K, Govindarajan S, Emerson SU, Purcell RH, et al. The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionally important genotype-specific sequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*. 2003;100(20):11646-11651.
24. Tan SL, Katze MG. How hepatitis C virus counteracts the interferon response: the jury is still out on NS5A. *Virology*. 2001;284(1):1-12.

25. Lundin M, Monné M, Widell A, Von Heijne G, Persson MAA. Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B. *Journal of Virology*. 2003;77(9):5428-5438.
26. Egger D, Wölk B, Gosert R, Bianchi L, Blum HE, Moradpour D, Bienz K. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *Journal of Virology*. 2002;76(12):5974-5984.
27. Gretton SN, Taylor AI, McLauchlan J. Mobility of the hepatitis C virus NS4B protein on the endoplasmic reticulum membrane and membrane-associated foci. *The Journal of General Virology*. 2005;86(Pt 5):1415-1421.
28. Cheng JC, Chang MF, Chang SC. Specific interaction between the hepatitis C virus NS5B RNA polymerase and the 3' end of the viral RNA. *Journal of Virology*. 1999;73(8):7044-7049.
29. Suzuki T, Ishii KI, Aizaki H, Wakita T. Hepatitis C viral life cycle. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;59(12):1200-1212.
30. Berry KE, Waghray S, Mortimer SA, Bai Y, Doudna JA. Crystal structure of the HCV IRES central domain reveals strategy for start-codon positioning. *Structure*. 2011;19(10):1456-1466.
31. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews Microbiology*. 2007;5(6):453-463.
32. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-327.
33. Cuypers L, Ceccherini-Silberstein F, Van Laethem K, Li G, Vandamme AM, Rockstroh JK. Impact of HCV genotype on treatment regimens and drug resistance: a snapshot in time. *Reviews in Medical Virology*. 2016; 26(6):408-434.

34. Saludes V, Bracho MA, Valero O, Ardèvol M, Planas R, Gonzáles-Candelas F, et al. Baseline prediction of combination therapy outcome in hepatitis C virus 1b infected patients by discriminant analysis using viral and host factors. *PLoS One*. 2010;5(10):e14132.
35. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
36. Fu Y, Wang Y, Xia W, Pybus OG, Qin W, Lu L, et al. New trends of HCV infection in China revealed by genetic analysis of viral sequences determined from first-time volunteer blood donors. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011;18(1):42-52.
37. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;53(3):967-972.
38. Kabakçı Alagöz G, Karataylı SC, Karataylı E, Çelik E, Keskin O, Dinç B, et al. Hepatitis C virus genotype distribution in Turkey remains unchanged after a decade: performance of phylogenetic analysis of the NS5B, E1, and 5'UTR regions in genotyping efficiency. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2014;25(4):405-410.
39. Tibbs CJ. Methods of transmission of hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 1995;2(3):113-119.
40. Pradat P, Trépo C. HCV: epidemiology, modes of transmission and prevention of spread. , *Bailliere's Best Practise & Research. Clinical Gastroenterology*. 2000;14(2):201-210.
41. Aceijas C, Rhodes T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *The International Journal on Drug Policy*. 2007;18(5):352-358.
42. Williams IT, Alter MJ. Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982-2006. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(3):242-248.

43. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, Foster GA, Krysztof DF, Musavi F, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion*. 2010;50(7):1495-1504.
44. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(2):107-115.
45. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(17):2436-2441.
46. Guerra J, Garenne M, Mohamed MK, Fontanet A. HCV burden of infection in Egypt results from a nationwide survey. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012;19(8):560-567.
47. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Annals of Internal Medicine*. 2006;144(10):705-714.
48. Aydemir Ö, Demiray T, Köroğlu M, Çiftçi İH, Özbek A, Altındiş M. Farklı yaş gruplarında hepatit C sıklığı; 50 yaş üstü bireyler anti-HCV yönünden bir kez taranabilir. *Viral Hepatit Dergisi*. 2015;21(2):0-0.
49. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clinics in Liver Disease*. 2005;9(3):383-398.
50. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Shrman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology*. 2008;47(1):3213-331.
51. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: a systematic review. *Journal of Hepatology*. 2012;57(6):1349-1360.
52. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with

acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003;37(1):60-64.

53. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(5):1283-1297.
54. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59(1):109-120.
55. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LJ, Melpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(9):631-634.
56. Chu CM, Yeh CT, Liaw YW. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut*. 1999;45(4):613-617.
57. Busch MP, Kimberly KA. Acute-phase hepatitis C virus infection: implications for research, diagnosis, and treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;140(7):959-961.
58. Chung RT. Acute hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(Suppl 1):S14-S17.
59. Newsum AM, Schinkel J, van de Laar TJW, van der Meer JTM, Prins M. Spontaneous clearance of hepatitis C virus infection among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;42(29):ofx090.
60. Glynn S, Wright DJ, Kleinmann SH, Hirschorn D, Tu Y, Heldebrandt C, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C infection. *Transfusion*. 2005;45(6):994-1002.
61. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-583.

62. Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *British Medical Journal*. 2006;332(7548):1013-1017.
63. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 1999; 31(Suppl 1):17-24.
64. Forton DM, Allsop JM, Cox IJ, Hamilton G, Wesnes K, Thomas HC, et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS*. 2005;19(Suppl 3):S53-S63.
65. Rosen HR. Clinical practise. Chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2429-2438.
66. Pham TN, Coffin CS, Michalak TI. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? *Liver International*. 2010;30(4):502-511.
67. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2010;81(11):1351-1357.
68. Ozaras R, Tahan V. Acute hepatitis C: prevention and treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2009;7(3):351-361.
69. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection. Epidemiological and clinical relevance. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12(Suppl 2):S2.
70. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus related-cryoglobulinemic vasculitis. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369(11):1035-1045.
71. Matsumori A. Role of hepatitis C virus in cardiomyopathies. *Ernst Schering Research Foundation Workshop*. 2006;55:99-120.
72. Zignego AL, Ferri C, Pleri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and Liver Disease*. 2007;39(1):2-17.

73. Castillo I, Pardo M, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Rodríguez-Iñigo E, de Lucas S, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *The Journal of Infectious Diseases*. 2004;189(1):7-14.
74. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-1374.
75. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *Journal of Viral Hepatitis*. 2001;8(2):87-95.
76. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(2):575-577.
77. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;46(2):290-300.
78. Glenn SA, Wright DJ, Klienman SH, Hirschhorn D, Tu Y, Helderbrant C, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion*. 2005;45(6):994-1002.
79. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C infection. *Lancet*. 2008;372(9635):321-322.
80. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus: screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assay. *Asian Journal of Transfusion Science*. 2014;8(1):19-25.
81. Pawlotky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. 2018.

82. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 14. Baskı, Mc Graw Hill, New York. s. 887-891, 2018.
83. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(16):1483-1493.
84. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem Z, Agarwal K ve ark. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1973-1982.
85. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2017;3:17006.
86. Girgin S, Temiz H, Gedik E, Gül K. Genel cerrahi hastalarında preoperatif HBsAg, anti-HCV, anti-HIV seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi*. 2009;36(4):283-287.
87. Kaşifoğlu N, Us T, Akgün Y. Comparison of hepatitis C virus (HCV) RNA and anti-HCV results and evaluation of the relationship between transaminase levels. *Microbiyoloji Bülteni*. 2007;41(4):557-563.
88. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Seminars in Liver Disease*. 2000;20(1):1-16.
89. Luma HN, Halle MP, Eloumou SAFB, Azingala F, Kandem F, Donfack-Sontsa O, et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses among haemodialysis patients in two newly opened centres in Cameroon. *The Pan African Medical Journal*. 2017;27:235.
90. Cheng YL, Wang YC, Lan KH, Huo TI, Huang YH, Su CW, et al. Anti-hepatitis C virus seropositivity is not associated with metabolic syndrome irrespective of age, gender, and fibrosis. *Annals of Hepatology*. 2015;14(2):181-189.

91. Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rassu M, Trivello L, et al. Changing epidemiology of HCV and HVB infections in Northern Italy: a survey in the general population. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008;42(5):527-532.
92. Li WC, Lee YY, Chen IC, Wang SH, Hsiao CT, Loke SS. Age and gender differences in the relationship between hepatitis C infection and all stages of chronic kidney disease. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;21(10):706-715.
93. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi: yayınların irdelenmesi. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. F Tabak, İ Balık, E Tekeli (ed.), s. 9-50, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007.
94. Lanphear BP, Linnemann CC Jr, Cannon CG, DeRonde MM, Pender L, Kerley LM. Hepatitis C virus infection in healthcare workers: risk of exposure and infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1994;15(12):745-750.
95. Kargı E, Sit M, Erkol MH, Yaman S. Evaluation of ratio of positivity of HBs-Ag, anti-HCV, and antiHIV in patients admitted surgery. *Acta Medica Anatolia*. 2015; 3(3):99-101.
96. Ryoo SM, Kim WY, Kim W, Lim KS, Lee CC, Woo JH. Transmission of hepatitis C virus by occupational percutaneous injuries in South Korea. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2012;111(2):113-117.
97. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, Pham BN, Gervais A, Le Breton V, et al. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology*. 2001;34(5):1000-1005.
98. Jamal MM, Soni A, Quinn PG, Wheeler DE, Arora S, Johnston DE. G, 1999 Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. *Hepatology*. 1999;30(5):1307-1311.

99. Akarca US, Danis N, Altuglu I, Arslan A, Buyruk M, Gulsar F, et al. Anti-HCV screening before surgical prodedures, to protect the surgical team or to detect new treatable patients. 20th ESCV Annual Meeting, Abstract Book p. 140, 2017.
100. Gülmez A, Avcu A, Topalak ÖS, Sayiner AA. Anti HCV antikoru pozitif bulunup izlemiden çıkan hastaların laboratuvar verileri ile yeniden değerlendirilmesi. 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, PS-293, Antalya, 2017.
101. Collier MG, Bhauria SK, Cuevas-Mota J, Armenta RF, Teshale EH, Garfein RS. Awareness of HCV infection among persons who inject drugs in San Diego, California. *American Journal of Public Health*. 2015;105(2):302-303.
102. Cheng PN, Chiu YC, Chiu HC, Chien SC. The characteristics of residents with unawareness of hepatitis C virus infection in community. *PLoS One*. 2017;13(2):e0193251.
103. Easterbrook PJ. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection - 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. *Journal of Hepatology*. 2016;65(1 Suppl):S46-S66.
104. Juanbeltz R, Pérez-García A, Aguinaga A, Martínez-Baz I, Casado I, Burgui C, et al. Progress in the elimination of hepatitis C virus infection: a population-based cohort study in Spain. *PLoS One*. 2018;13(12): e0208554.
105. Angelo Andriulli, Stroffolini T, Mariano A, Valvano MR, Grattagliano I, Ippolito AM, et al. The declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: a population based-survey in five metropolitan areas. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;53:79-84.
106. Niu Z, Zhang P, Tong Y. Age and gender distribution of hepatic C prevalence and genotypes of individuals of physical examinations inWhuHan, Central China. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1557.

107. Perić M, Bošniak S, Džijan S, Šarkani B, Barbić J, Rokzandić Križan I, et al. Most common HCV genotypes in patients from north-eastern Croatia. *Acta Medica Academica*. 2014;43(1):10-18.
108. Zechini P, Pasquazzi C, Aceti A. Correlation of serum aminotransferases with HCV RNA levels and histological findings in patients with chronic hepatitis C: the role of serum aspartate transaminase in the evaluation of disease progression. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2004;16(9):891-896.
109. Lin ON, Chang C, Lee J, Do A, Martin M, Martin A, et al. HCV prevalence in Asian Americans in California. *Journal of Immigrant and Minority Health*. 2017;19(1):91-97.
110. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *The American Journal of Medicine*. 1999;106(3):347-354.
111. Olariu M, Olariu C, Olteanu D. Thrombocytopenia in chronic hepatitis C. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2010;19(4):381-385.
112. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology*. 1994;19(1):13-18.
113. Vutien P, Jin M, Le MH, Nguyen P, Trinh S, Huang JF, et al. Regional differences in treatment regimens for patients with chronic hepatitis C infection: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):e183851.
114. Cuomo G, Puzzolante C, Lazzaretti C, Gauraldi G, Borghi V, Mussini C. Treatment rate for HCV in the direct-acting antivirals era in HIV co-infected patients: data from an Italian cohort. *Minerva Medica*. 2018;109(3):203-210.
115. Yeih BR, Schranz AJ, Umscheid CA, Lo Re V 3rd. The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e101554.

ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.05.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hastanemizde Cerrahi İşlemler Öncesi veya Polikliniklerde Tarama Amacıyla Bakılan Anti-HCV Testi Pozitif Saptanan Hastalarda Uygulanmış Tıbbi Yaklaşımın İncelenmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ebubekir Şenates			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteriyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	FAZ 2 <input type="checkbox"/>	FAZ 3 <input type="checkbox"/>	FAZ 4 <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0178	Tarih: 17.05.2018			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza:

ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.05.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hastanemizde Cerrahi İşlemler Öncesi veya Polikliniklerde Tarama Amacıyla Bakılan Anti-HCV Testi Pozitif Saptanan Hastalarda Uygulanmış Tıbbi Yaklaşımın İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza: