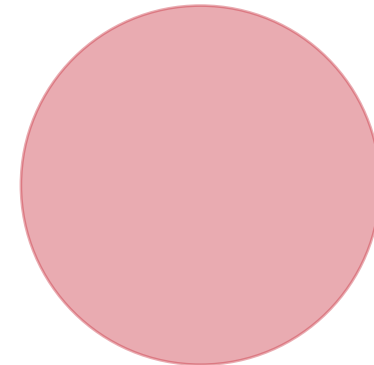


Hepatit C Tedavisinde Neredeyiz?

Kür Sonrası Hepatoselüler Kanser Riski Artıyor mu?

Dr Güle ÇINAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



Küresel HCV Yüğü

HCV küresel olarak 50 milyon kronik enfeksiyona ve yılda yaklaşık 1 milyon yeni vakaya yol açmaktadır.

50 milyon

Kronik HCV ile yaşayan kişi

WHO 2024

1 milyon

Yıllık yeni HCV enfeksiyonu

2022 verileri

1.3 milyon

Yıllık viral hepatit ölümü

HCV %17 pay



Yükün üçte ikisi yalnızca 10 ülkede toplanmıştır

Bangladeş · Çin · Etiyopya · Hindistan · Endonezya · Nijerya · Pakistan · Filipinler · Vietnam · Rusya

Kaynak: WHO Global Hepatitis Report 2024 · Hepatology 2024–2025 Global HCV Elimination Report

Türkiye'de HCV

Anti-HCV pozitiflik

Erişkinde %0.5 – %1.0 (TURHEP)

Tahminî kronik infekte hasta sayısı

250.000 – 400.000

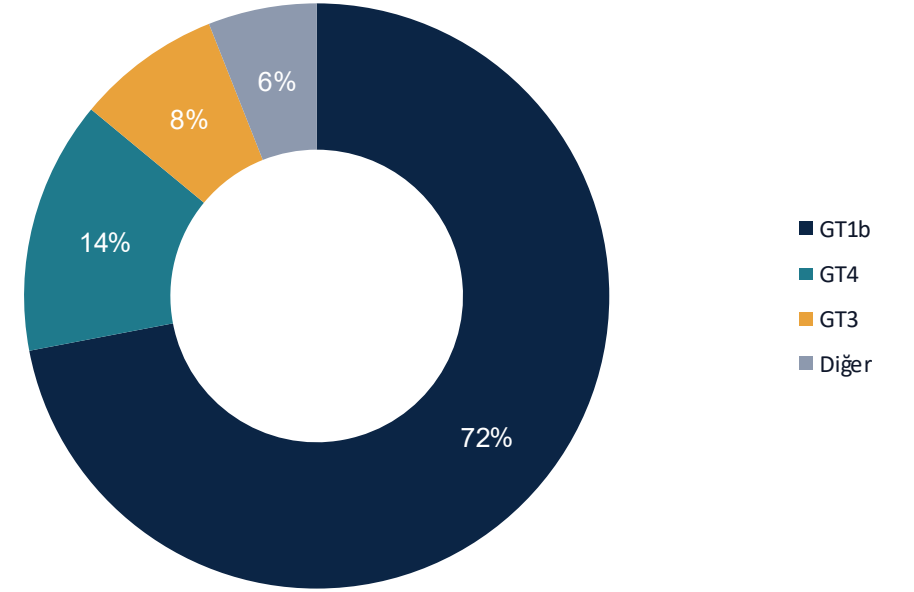
Genotip dağılımı

GT1b baskın (>%70); GT4 ikinci sıra

Göçmen popülasyon

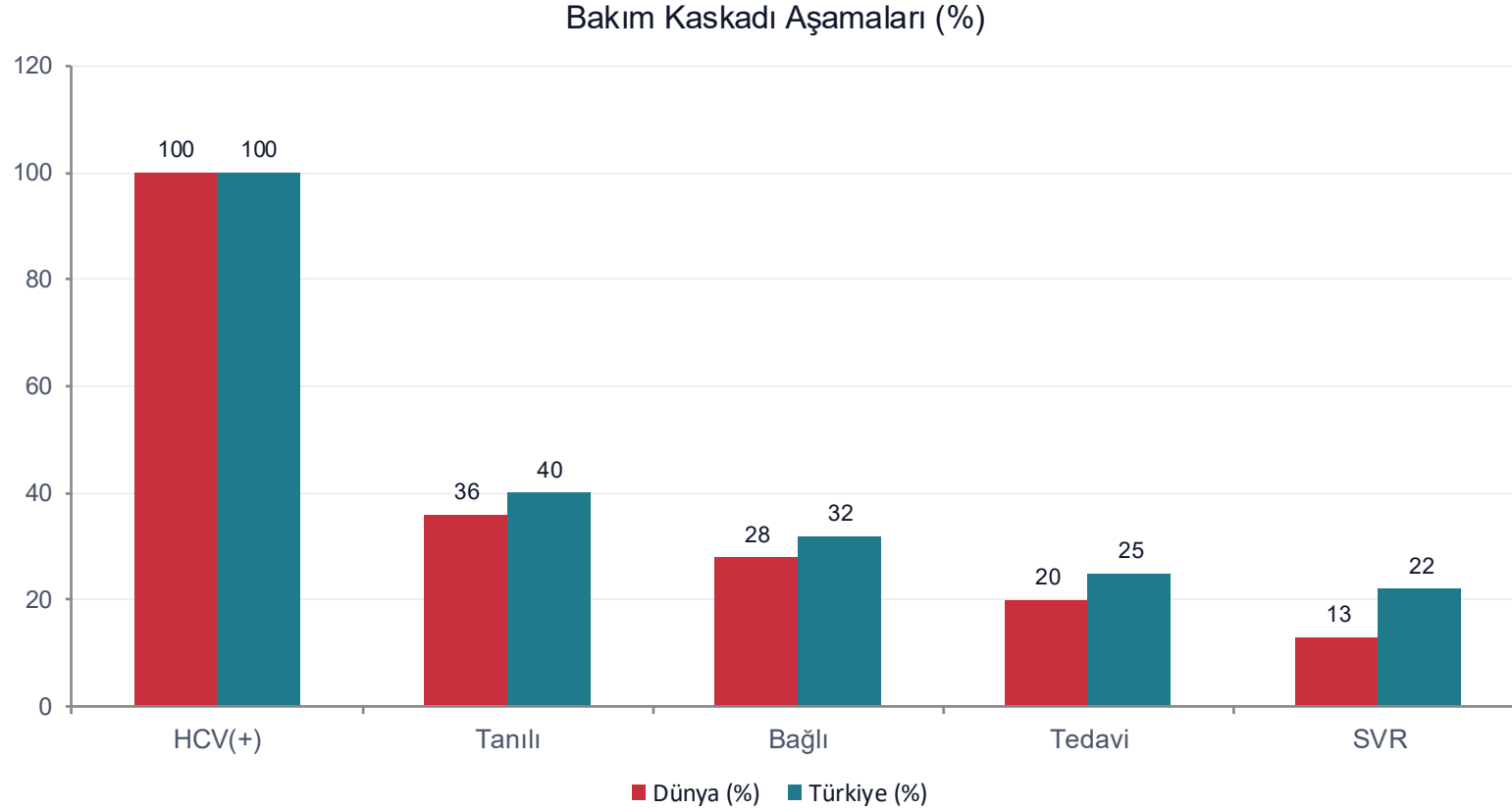
Yeni surveyans gereksinimi

Türkiye Genotip Dağılımı (%)



DSÖ tahminlerine göre Türkiye'de HCV hastalarının yaklaşık %60'ının tanısı henüz konmamış — tarama açığı büyük.

HCV Bakım Kaskadı: Türkiye vs Dünya



KAYIP NOKTALARI

1. Tarama → Tanı

En büyük kayıp

2. Tanı → Takibe bağlanma

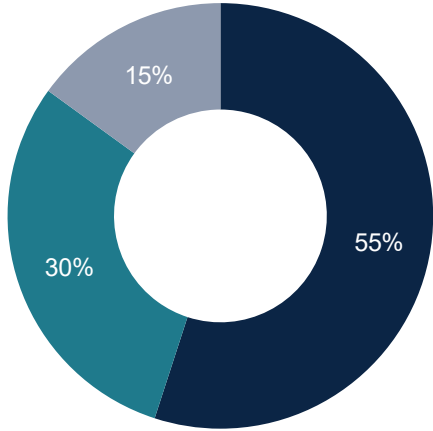
Sosyal/sistemik engeller

3. Tedavi → KVV

Az kayıp (>%95 başarı)

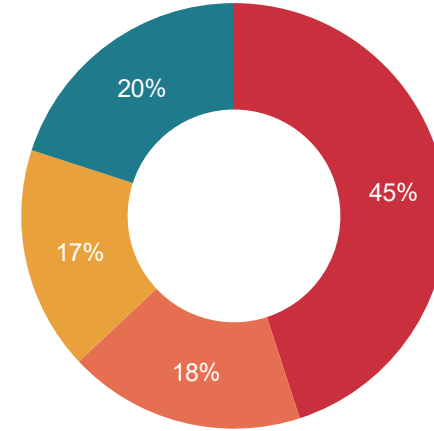
Bulaş Yollarında Değişen Profil

ESKİ PROFİL



■ Transfüzyon ■ Medikal aletler ■ Diğer

YENİ PROFİL (2023-2026)



■ PWID ■ MSM ■ Dövme/Piercing ■ Göçmen rotaları

TÜRKİYE NOTU DiİK popülasyonunda anti-HCV %30-60. Dikey geçiş: anne viremisinde ~%5-6, HIV koinfeksiyonunda %10-15. Mikroeliminasyon stratejisini zorunlu kılıyor.

Mikroeliminasyon: Strateji Deęiřiyor



MİKROELİMİNASYON

Belirli alt gruplarda HCV'yi tamamen ortadan kaldırma yaklaşımı.

HEDEF GRUPLAR

- DiİK merkezleri
- Hapishaneler
- Hemodiyaliz üniteleri
- HIV(+) hastalar
- Göçmen ve sığınmacı popülasyon

AVANTAJLAR

- ✓ Daha hızlı sonuç
- ✓ Ölçülebilir hedef
- ✓ Yüksek maliyet-etkinlik

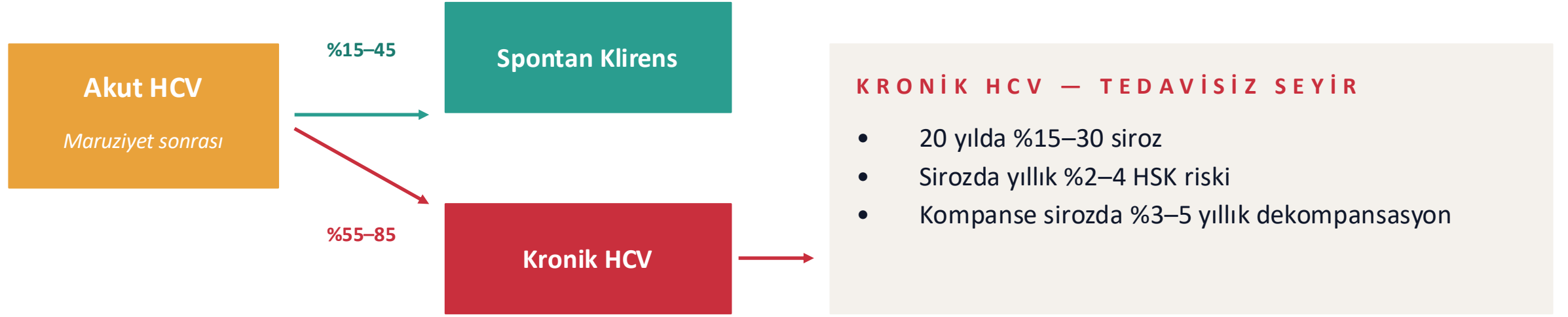
BAŞARI ÖRNEKLERİ

İskoçya

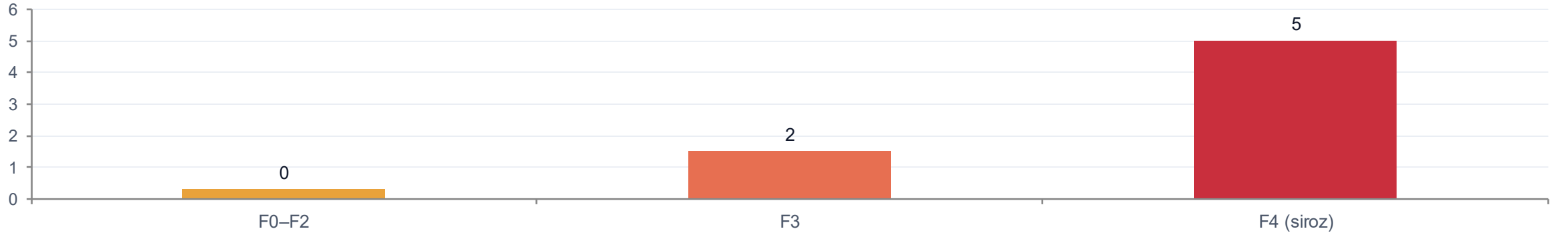
İzlanda

Avustralya

Akuttan Kroniğe — Dođal Seyir

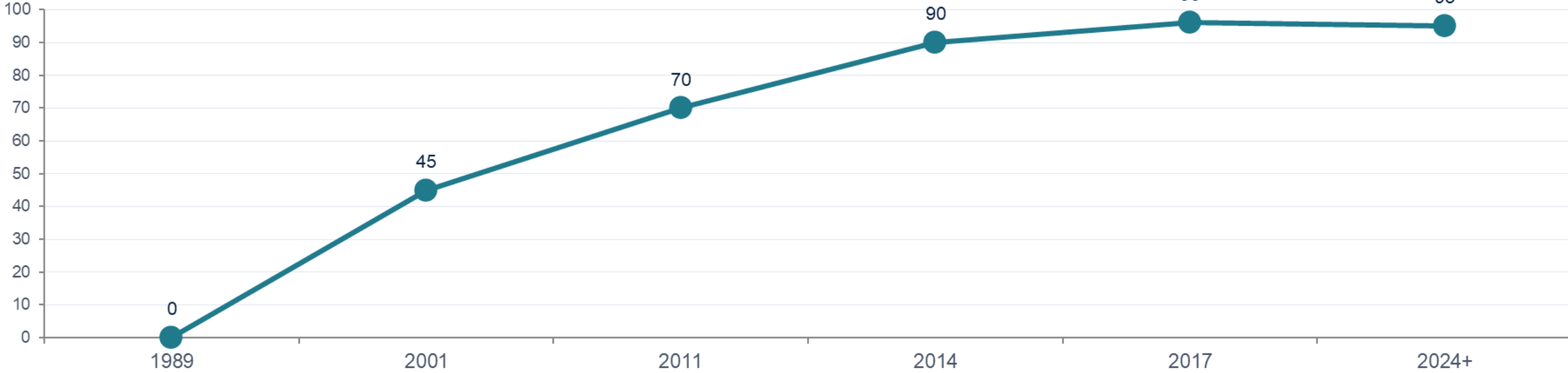


Tedavisiz HCV — Fibrozis Evresine Göre Yıllık HSK İnsidansı (%)



Tedavinin 30 Yıllık Dönüşümü — %5'ten %98'e

HCV Tedavisinde KVV Oranlarının Tarihsel Seyri (%)



İNTERFERON ÇAĞI

1991 — 2010

GEÇİŞ DÖNEMİ

2011 — 2013

DAA / PANGENOTİPİK ÇAĞ

2014 — Bugün

Pangenotipik Rejim Kavramı — Niçin Devrim?

ANAHTAR MESAJ

WHO pangenotipik rejimi tüm major HCV genotiplerinde KVV > %85 olarak tanımlar.
Bu kavram genotiplemeyi gereksiz kıldı, tedaviyi basitleştirdi.

TÜM GENOTİPLERDE KVV > %95



Genotipleme artık zorunlu değil

- Tedavi basitleşti .
- Tek tablet, günde tek doz, 8–12 hafta
- Tüm fibroz evrelerinde aynı yaklaşım uygulanabilir

İKİ ANA PANGENOTİPİK REJİM

Sofosbuvir / Velpatasvir

12 hafta · Tüm genotipler · Tüm fibroz evreleri

Dekompanse sirozda + ribavirin ile kullanılabilir

Glecaprevir / Pibrentasvir

8 hafta · Sirozsuz veya kompanse sirozda

2025 — akut HCV ve ≥3 yaş pediatrik onay genişlemesi

Basitleştirilmiş Tedavi Yaklaşımı

Tedavi-naive sirozsuz veya kompanse sirotik erişkinde tedavi son derece basittir: tek pangenotipik rejim, 8–12 hafta, minimum izlem.

1 BAŞLANGIÇ

HCV-RNA pozitif erişkin
Fibrosis değerlendirme

2 REJİM SEÇ

GLE/PIB 8 hf
veya
SOF/VEL 12 hf

3 TAKİP

Tedavi sırasında
HCV-RNA
GEREKLİ DEĞİL

4 KVV12

Tedavi bitiminden
12 hf sonra HCV-RNA (–)



UZMAN KONSÜLTASYONU GEREKEN DURUMLAR

Dekompense siroz (Child-Pugh B/C) · Gebelik · Prior DAA başarısızlığı · Karaciğer/böbrek transplant adayı

Bu hastalarda tedaviye başlamadan önce hepatoloji/EHKM uzmanı ile konsültasyon önerilir.

Hangi Hastaya Hangi Rejim?

HASTA PROFİLİ	TERCİH EDİLEN REJİM	SÜRE
Sirozsuz, naive	GLE/PIB veya SOF/VEL	8 vs 12 hafta
Kompanse siroz, naive	GLE/PIB veya SOF/VEL	8 vs 12 hafta
Dekompanse siroz (Child B/C)	SOF/VEL + RBV	12 hf (RBV intoleransında 24 hf)
Akut HCV	GLE/PIB (FDA 2025 onayı)	8 hafta
Renal yetmezlik / hemodiyaliz	GLE/PIB (doz ayarı gerekmez)	8–12 hafta
Prior DAA başarısızlığı	SOF/VEL/VOX	12 hafta



Tedaviye başlamadan önce: [Liverpool HEP Drug Interaction Checker](#) → her hastada açın.

Pangenotipik Rejimler: Gerçek Yaşam Verileri

The Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients and the Impact of the COVID-19 Pandemic: Multicenter Real-Life Data

Yunus Çiftçi^{1*}, Ayuel Kocagül-Qalibay², Nefise Örsenok³, Bilgehan Aygün⁴, Ayşe Batır⁵, Arif Doğan Habiboğlu⁶, Nadim Akbulut-Demir⁷, Sabahat Çetmiş⁸, Neşe Demirelçik⁹, Mehmet Reyhan Çaylak¹⁰, Şengül Uğur¹¹, Faruk Karademir¹², Serpil Akar¹³, Nevris İncir¹⁴, Arif Akça¹⁵, İzzet Günay¹⁶, Duru Mustafa-Bu-Dozan¹⁷, Güler Çelik¹⁸, Sami Kırak¹⁹, Orhan Yeter²⁰, Feriye Şarkışık-Konyalı²¹, Sui Nirmal²², Elif Yılmaz²³, Mehmet Dülger²⁴, Umud Devrim Şimşek²⁵, Zehra Ayta-Özkan²⁶

%97

Global ortalama KVV12

23,774

Tayvan TACR kohortu (n)

%98.8

HSK olmayan KVV12

DÜNYA GENELİNDE GERÇEK YAŞAM KVV12 (%)



SONUÇ Karmaşık popülasyonda da yüksek başarı: HSK olan hastalarda bile KVV %96.6

"Difficult-to-Treat" Kavramı — Hâlâ Geçerli mi?

DAA çağında "zor hasta" tanımı dramatik biçimde daralmıştır. Çoğu "zor" grup artık standart rejimlerle yüksek KVV'ye ulaşır.

ARTIK "ZOR" DEĞİL

Standart rejimlerle yüksek KVV

HIV koinfeksiyonu

ART–DAA etkileşim tablosu yeterli

Hemodiyaliz hastaları

GLE/PIB doz ayarı gerekmez

Kompense siroz (Child A)

Sirozsuz hasta ile aynı yaklaşım

HÂLÂ ÖZEL DİKKAT

Uzman konsültasyonu önerilir

Dekompanse siroz (Child B/C)

PI'lar kontraendike — SOF/VEL+RBV

Çoklu DAA başarısızlığı

SOF/VEL + RBV, RAS testi

Post-transplant alıcı

Kalsinörin inhibitörü etkileşimi

Gebelik & GT3+siroz+Y93H

Bireyselleştirilmiş yaklaşım

Tedavi Başarısızlığı ve Kurtarma

%2–5

İlk DAA başarısızlık oranı

%95+

Kurtarma KVV (SOF/VEL/VOX)

12 hf

Standart kurtarma süresi

Triple

İkinci başarısızlıkta

BAŞARISIZLIK NEDENLERİ

RAS

Direnç ilişkili substitüsyonlar

Uyumsuzluk

Tedavi kompliyans sorunları

Etkileşim

İlaç-ilaç etkileşimleri

İKİNCİ BAŞARISIZLIK SONRASI SOF + G/P + RBV gibi triple kombinasyonlar; RAS testi sonrası.

WHO 2030 Hedefleri — Globalde Neredeyiz?

WHO 2030 viral hepatit eliminasyon hedeflerinde dünya geride. Ülkelerin sadece ~%14–15'i hedef yolundadır.

%90

İnsidansta azalma

≤ 5 yeni HCV / 100.000

%65

Mortalitede azalma

≤ 2 ölüm / 100.000

%90

Tanı oranı

Hedef

%80

Tedavi oranı

Hedef

AASLD THE LIVER MEETING 2025 · CHOI VE ARK.

Güncel Durum — 167 Ülke Analizi

%15

Mortalite hedefini karşılayan ülke

%14

İnsidans hedefini karşılayan ülke

10

Her iki hedefe ulaşan ülke (toplam %6)

Türkiye'nin Yol Haritası

Türkiye 2018'de WHO hedeflerini benimsedi. DAA erişimi mükemmel olmasına rağmen TANI ZİNCİRİNDEKİ kayıplar hedefi tehdit ediyor.

AVANTAJLAR

DAA'lar SGK güvencesinde
Finansal engel yok

KLİMİK Konsensus 2023
TKAD vb ile çok kurumlu yaklaşım

Düşük genel prevalans
%0.5–1 anti-HCV pozitiflik

EKSİKLER

Sınırlı ulusal tarama
Fırsatçı tarama hâkim

Tanı–tedavi kopukluğu
Tanı alıp tedaviye ulaşamayan hastalar

Mikroeliminasyon yetersiz
DiİK, mahkum, göçmen popülasyonları

ÖNERİLER

Acil servis tabanlı tarama

AMATEM entegre tedavi
Aile hekimliği DAA yetkisi

Mahkum sağlık taraması
Sistemik HCV testi

Eliminasyona Doğru – Boşluklar ve Fırsatlar

~271k

Tahmini viremik HCV (2017)

%0,5–1

Toplum prevalansı aralığı

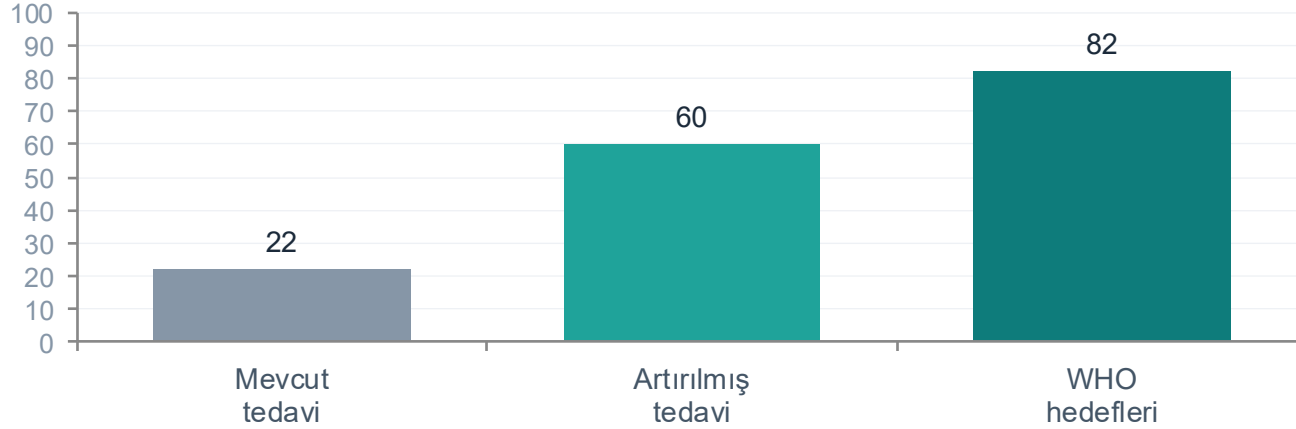
2018

Ulusal Viral Hepatit Eylem Planı

2030

WHO eliminasyon hedef yılı

Türkiye Senaryo Modellemesi: 2030'a Kadar HSK Azalması (%)



Türkiye'nin Eksik Halkaları

- Tanı sonrası sevk zincirinde boşluklar
- DAA tedavisi sonrası standart sürveyans yetersiz
- Ulusal post-KVY kayıt sistemi henüz yok
- Mikro-eliminasyon (hemodiyaliz, YB, HIV+) güçlendirilmeli

Kaynak: Lazarus JV ve ark., BMC Health Serv Res 2020 · IntechOpen 2025 (Türkiye eliminasyon güncellemesi)

HCV – HSK'nın En Önemli Etkenlerinden Biri

~50M

Dünyada kronik HCV enfeksiyonu (WHO)

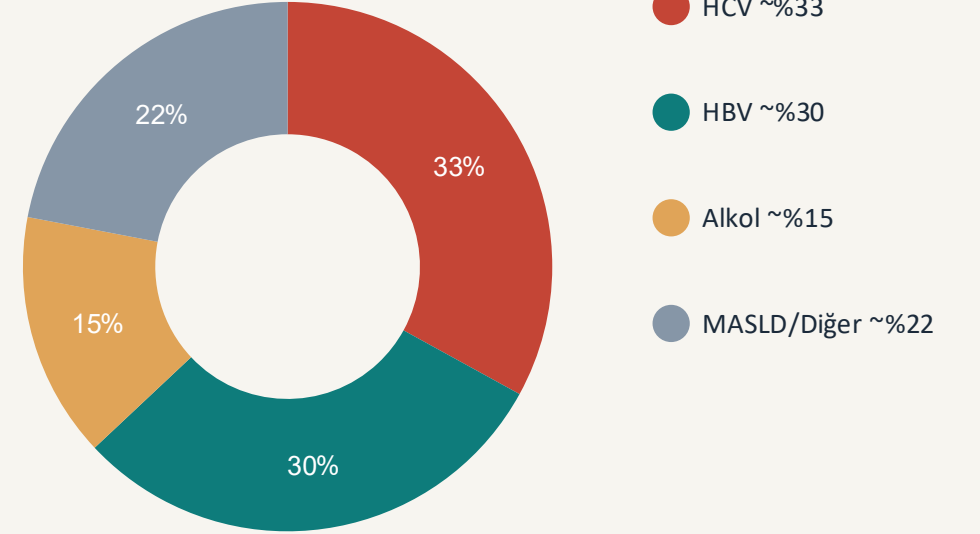
1/3

Dünyada HSK olgularının HCV'ye atfedilen oranı

%50+

HSK insidansı 2040'a kadar öngörülen artış

HSK Etiyolojik Pay (Yaklaşık)



Eliminasyon ≠ Eradikasyon ≠ HSK Riskinin Sıfırlanması

%90

YENİ HCV ENFEKSİYONUNDA
AZALMA

WHO Global Hedef · 2030

%65

HCV İLİŞKİLİ MORTALİTEDE
AZALMA

WHO Global Hedef · 2030

ANCAK ...

- Eliminasyon nüfus düzeyinde — bireyde HSK riski farklı bir denkleme bağlı
- 'Hastalık bitti' söylemi sürveyans devamlılığını zayıflatabilir

Halk sağlığı zaferi ≠ klinik takipten kurtuluş



DAA çağında neden hâlâ endişe?

Tedavi sayısı artıyor — ama tedavi sonrası izlenmesi gereken havuz da büyüyor.

DAA sonrası HSK insidansındaki azalma, öngörülen hızdan daha yavaş seyrediyor.

KVY Nereye Kadar Koruma Sağlar?



VİROLOJİK KÜR

KVY12: Tedavi bitiminden 12 hafta sonra HCV-RNA negatifliği

Kanıtlanmış yararlar:

- Dekompansasyon riski azalır
- Karaciğer ilişkili mortalite azalır
- Fibrozis regresyonu mümkün



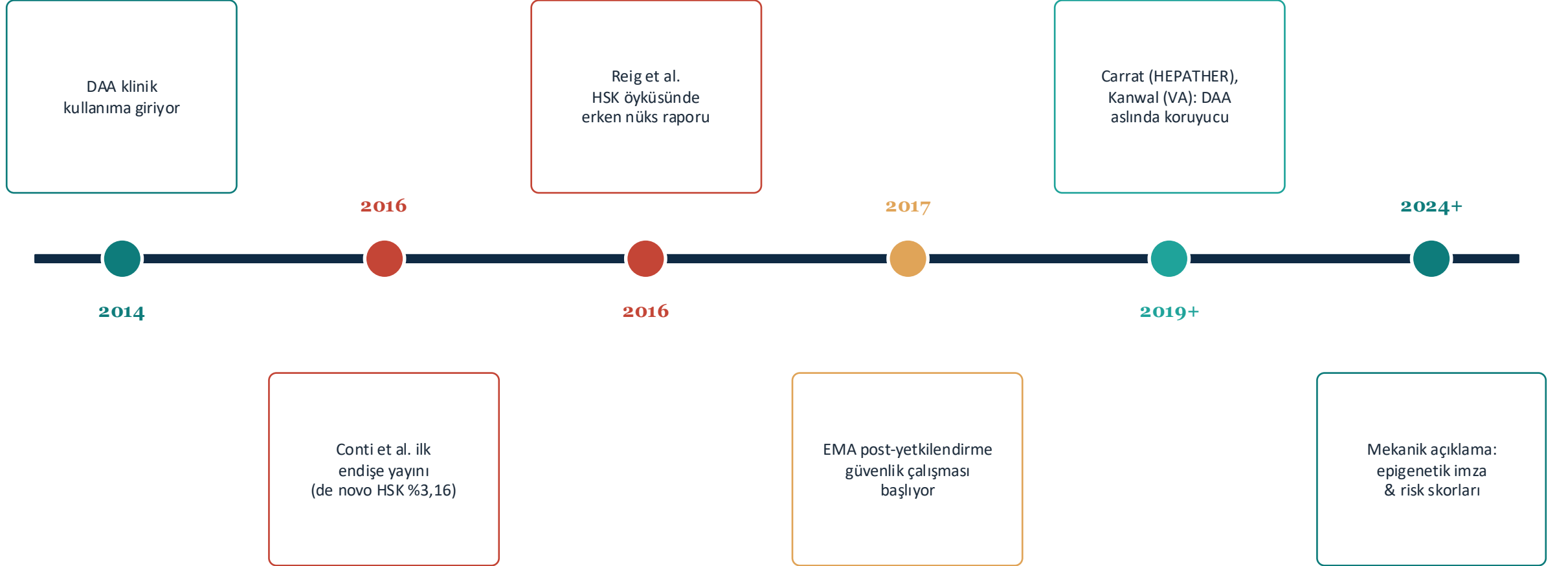
ONKOLOJİK RİSK

Karaciğer hasarı durdurulur — geri dönüş garanti değildir.

KVY ≠

- Fibrozisin tamamen geri dönmesi
- HSK riskinin sıfırlanması
- İzlemden çıkarma kararı

İlk Endişe: "DAA HSK'yı Artırıyor mu?"



Erken Çalışmaların Metodolojik Sorunları



SEÇİM YANLILIĞI

DAA hastaları daha ileri evre

İleri yaş, daha yüksek siroz oranı, IFN'ye uygunsuz hastalar.



TARİHSEL KARŞILAŞTIRMA

DAA vs IFN dönemi farklı

Sürveyans yoğunluğu, görüntüleme teknolojisi farklı.



İZLEM SIKLIĞI

DAA sonrası daha sık USG

Saptama yanlılığı: aramayı artırırsanız bulursunuz.



LEAD-TIME BIAS

Önceden var olan lezyonlar

Tedavi öncesi mikronodüller; KVV sonrası 'erken nüks' gibi görünür.

S O N U Ç Sonraki büyük kohortlar ve meta-analizler bu yanlılıkları kontrol etti.

BÜYÜK VERİ KONUŞTU

DAA HSK İnsidansını Artırmıyor

%70

DAA + KVV ile HSK riskinde azalma

(KVV sağlayanlar vs sağlayamayanlar)

aHR 0,28 (95% GA: 0,22–0,36)

K

anwal F et al., Gastroenterology 2017

ANRS HEPATHER (Fransa)

n = 9.895

Tedavi edilen %2,5 vs edilmeyen %2,8 HSK insidansı

Carrat F et al., Lancet 2019

VA Kohortu (ABD)

n = 22.500+

DAA + KVV'de HSK riski %70 ↓

Kanwal F et al., 2017

Meta-analiz 2025 (havuz)

1,50/100 PY

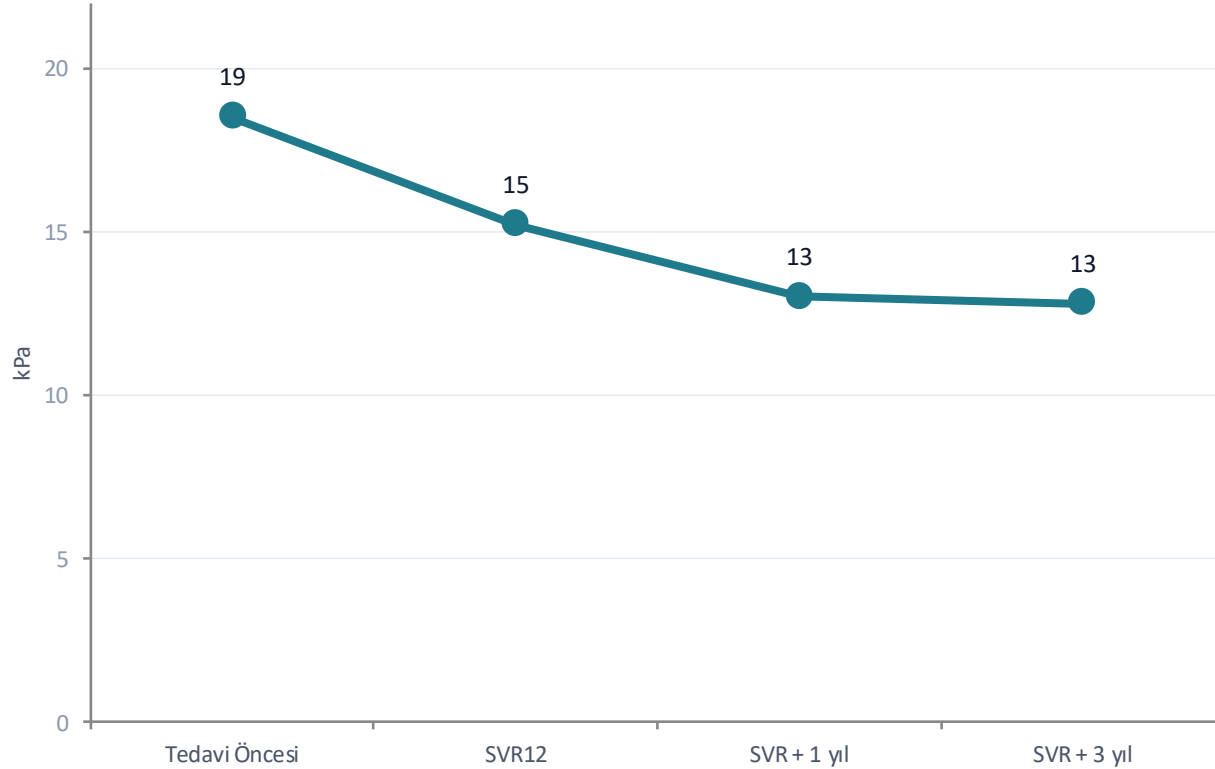
Havuzlanmış de novo HSK insidansı (95% GA 1,35–1,65)

Tandfonline, Infect Dis 2025

DAA bir tetikleyici değil — ama koruma yüzde yüz değil. Bir alt grup geride kalıyor.

Fibrosis Geri Döner mi? Kısmen Evet

Sirozlu Hastada FibroScan Seyri



ÖZET BULGULAR

%20–30 FibroScan değerinde azalma 1-3 yıl içinde

Histolojik geri dönüş yavaş ve eksik kalabilir

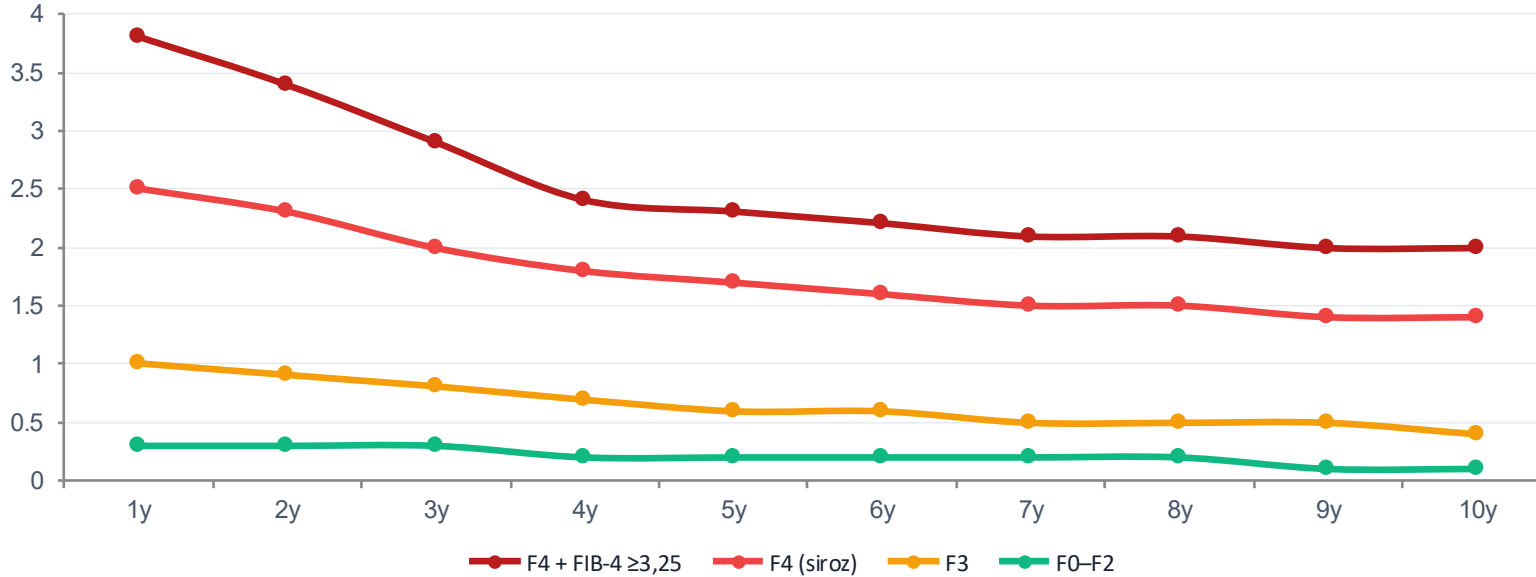
KAPH (klinik anlamlı portal HT) devam edebilir

Risk azalır ama sıfırlanmaz — sürveyans gerekli

Risk Zamanla Azalıyor mu? Cevap: Evet, ama Sıfırlanmıyor

Sirotik hastalarda risk en az 10 yıl boyunca yüksek kalır.

Yıllık HSK İnsidansı (%/yıl) — 10 Yıllık Takip



ÖNE ÇIKANLAR

FIB-4'ün <3,25'e gerilemesi → riski %50 azaltır

Risk azalıyor — ama 10 yılda bile \geq %1/yıl seviyesinde kalıyor

Mutlak risk hâlâ \geq 2%/yıl olabilir

VA 2024 (n=16.902): sürveyansa sadık olanlarda sağkalım daha iyi

HCV ile Karsinogenez: Çok Yollu Bir Süreç

01



Direkt Viral Etki

HCV core, NS3, NS5A
onkojenik aktivite

02



Kronik İnflamasyon

ROS, sitokin disregülasyonu,
oksidatif stres

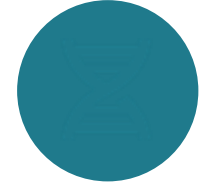
03



Fibrogenez & Siroz

ECM remodelizasyonu, hipoksi

04



Epigenetik Değişim

DNA metilasyonu, miRNA
disregülasyonu

DÖRT YOL TEK HEDEFİ: Hepatosit → Hepatoselüler Kanser

Mekanizmaların hepsi paralel ve örtüşen yollarla aynı sonuca götürür: malign transformasyon.

Risk Neden Sıfırlanmıyor ?

01

Strüktürel Hasar

Fibrozis ve siroz mimarisinde kalıcı değişim

02

Epigenetik İmza

HCV genoma kalıcı bir "yara izi" bırakır

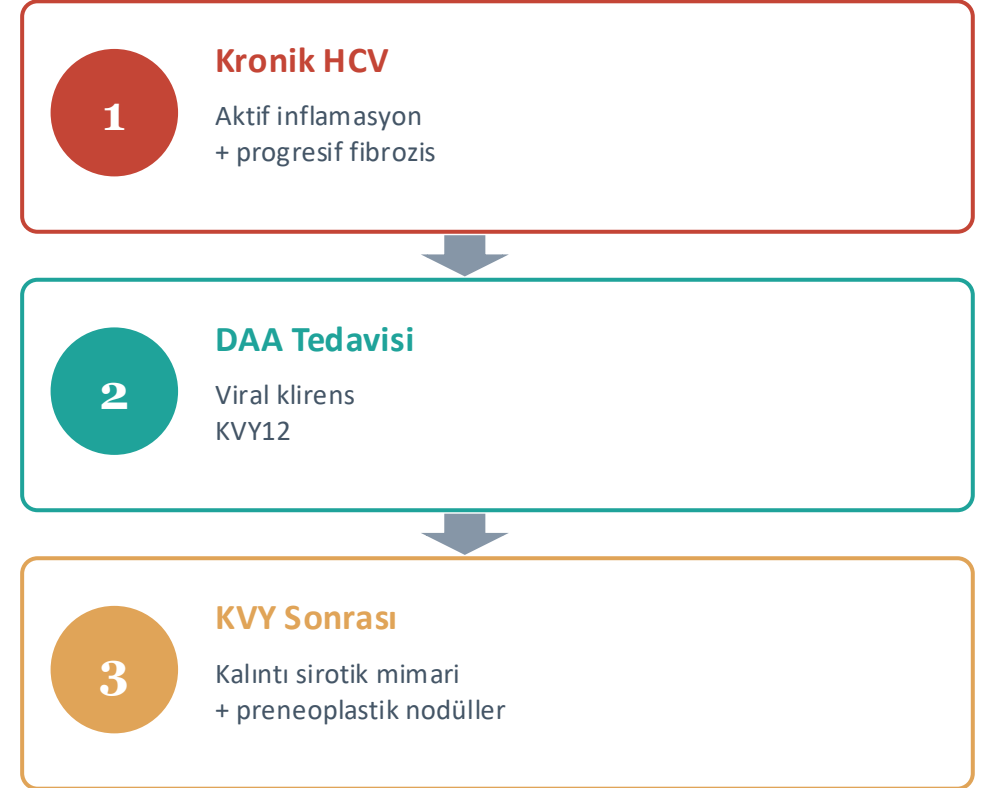
03

İmmünolojik Persistans

Bağışıklık ve sinyal yolları normalize olmaz

Strüktürel Hasar — Fibrozis ve Siroz Persistansı

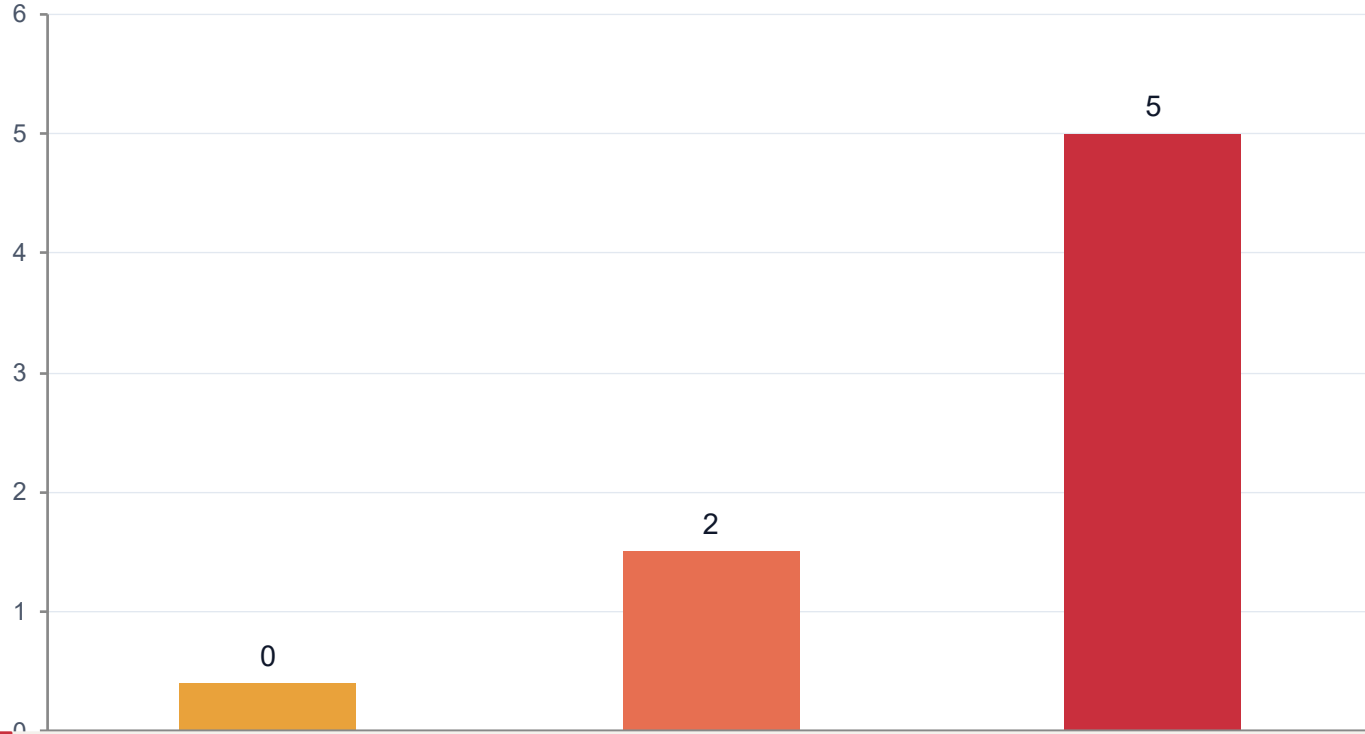
- **Fibrozis regresyonu mümkün, ancak yavaş ve eksik**
İleri sirotik mimari değişiklikleri kalıcıdır:
 - rejeneratif nodüller
 - bozulmuş mikrosirkülasyon
 - vasküler shunt'lar
- Klonal hepatosit popülasyonları zaten 'preneoplastik' değişiklikler taşıyabilir
- LSM düşse bile mikroanatomik bozukluk devam eder



'Siroz HSK'nın en güçlü öngördürücüsüdür' kuralı, HCV-KVV sonrasında da geçerlidir.

Fibrozis Derecesi: Riskin Ana Belirleyicisi

Tedavisiz Yıllık HSK İnsidansı (%)



F0-F2

Düşük risk

<%0.5

F3

İleri fibrozis — risk var

%1-2

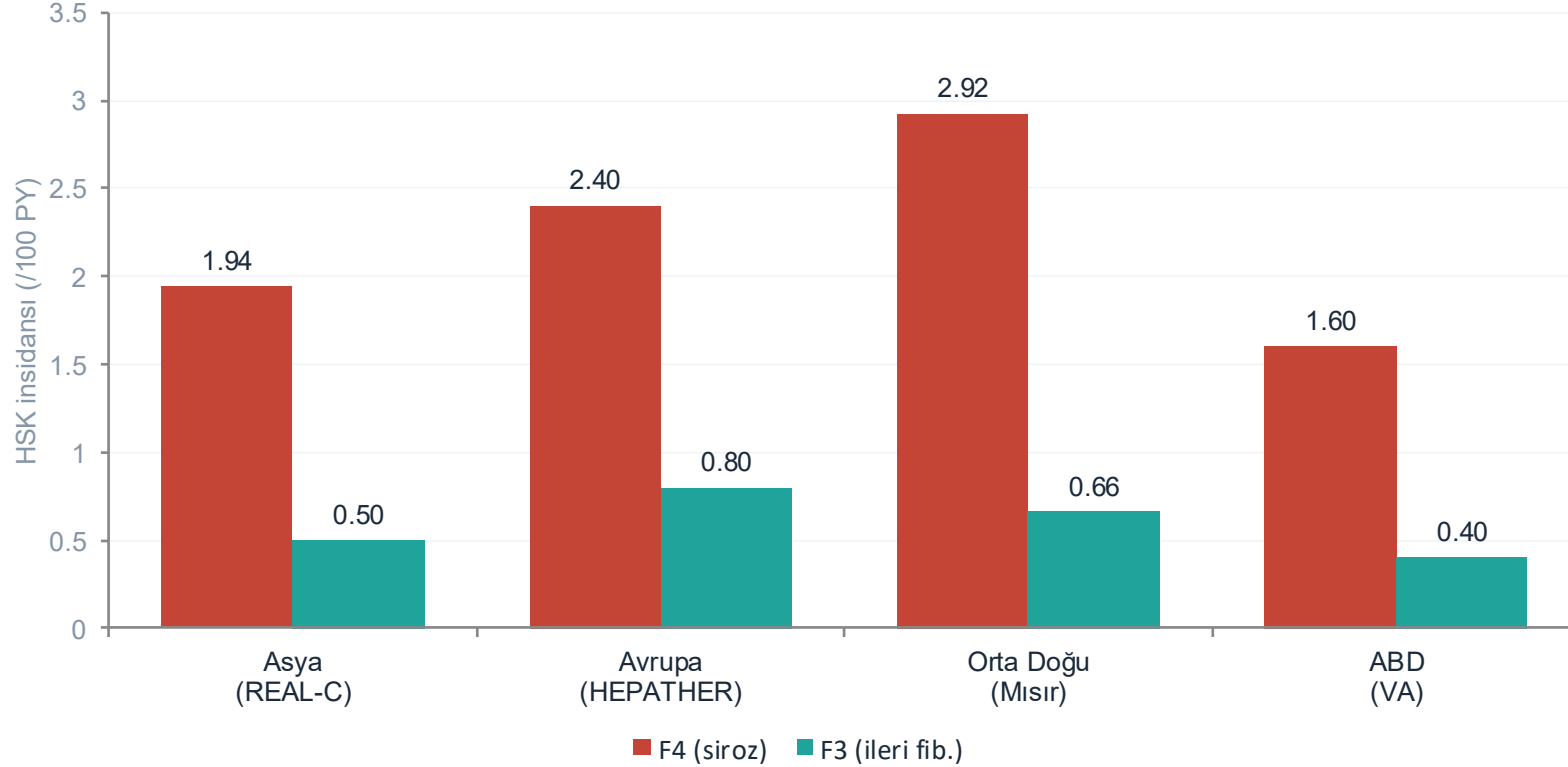
F4

Siroz — yüksek risk

%2-8

Fibrozis derecesi, HSK riskinin tek başına en güçlü öngörücüsüdür — tedaviden bağımsız olarak.

Asya, Avrupa, Orta Doğu — REAL-C ve Diğerleri



GENOTİP RİSKİ

- Genotip 3 ve 4 → daha yüksek risk
- Genotip 1b (Türkiye'de baskın) → ORTA risk profili

TÜRKİYE İÇİN

Genotip 1b ağırlıklı kohort
→ 'orta düzey' risk profili
→ ama bireysel risk her zaman bireyseldir



HCV Genoma Yazılmış Bir "İmza" Bırakıyor

HCV; H3K27ac histon işaretlerinde genom çapında değişiklik yaratır ve bu değişiklikler DAA kürü sonrasında DAHi kalıcıdır.

ÇALIŞMA TASARIMI

ChIP-seq + RNA-seq:

18 kronik HCV + 21 küre + 6 kontrol

Sonuç:

8 genlik epigenetik imza tanımlandı; HSK gelişimiyle prospektif olarak ilişkili

Aktif kompleksler:

DNMT, HAT, HDAC, BRD4, MLL/WDR5 → "genomic scarring"

MEKANİZMA

- HCV proteinleri DNMT, HAT, HDAC, BRD4, MLL/WDR5 komplekslerini aktive eder
- Genom çapında H3K27ac modifikasyonu
- Bu 'genomik yara izi' DAA sonrasında bile devam eder
- İn vitro: epigenetik modifiye ediciler ve EGFR inhibitörü (erlotinib) ile geri çevrilebilir

KLİNİK ÇIKARIM

Kemo-prevensiyon için yeni hedefler: in vitro epigenetik modifiye ediciler (örn. erlotinib) ile geri çevrilebilir.

İmmünolojik Yeniden Programlama



T-HÜCRE TÜKENİŞİ

- Kronik HCV'de PD-1, TIM-3 ekspresyonu artar
- CD8⁺ T-hücre fonksiyonu tam restore olmaz
- NK hücre sitotoksitesi azalır
- Tümör immün denetiminde zayıflık
- KVV sonrası "kısmi" iyileşme



İNFLAMASYON / SİTOKİNLER

- TGF- β : fibrojenik sinyaller devam eder
- IL-6 / STAT3 eksenini hepatositlerde aktif
- TNF- α aracılı kronik enflamasyon
- Karaciğer mikroortamı tümörojenik kalır
- Stellat hücre aktivasyonu kısmen sürer

Epigenetik İz: HCV Gittikten Sonra Geride Kalan



"HCV temizlendikten sonra hücreler asla tamamen normale dönmez."



DNA METİLASYONU

Tümör baskılayıcı genlerin (CDKN2A, GSTP1) hipermetilasyonu HCV ile başlar ve KVY sonrası kalıcıdır.



miR-122 DEĞİŞİKLİĞİ

Karaciğere özgü miR-122 düzeyleri HCV tarafından bozulur; KVY sonrası bile premalign kalıcılık.



PREMALIGN HEPATOSİTLER

Klonal genişleme gösteren mutasyonlu hücreler, KVY sonrası 'tohum' olarak kalır.

İmmünolojik & Sinyal Persistansı

PI3K / AKT

HCV ile aktive, kürden sonra normalize olmaz

EGFR / EphA2

Sinyal yolları açık kalır

İnate (NK, IFN- λ)

Disfonksiyon yıllarca sürebilir

Adaptif T-hücre

T-hücre 'tükenme' (exhaustion) izleri

PRO - ONKOJENİK MİKROÇEVRE

- İnflamatuar mikroçevre: IL-6, TGF- β kısa-orta vadede yüksek kalır
- Hepatosit-immün hücre çapraz konuşması bozulmuş
- **Sonuç: Viral RNA gittiği halde, 'pro-tümörogenik bağışıklık çevresi' devam eder**

KİM risk altında?

Risk popölasyonel değil, kişiseldir.

*Hangi hastayı nasıl
izlemeliyim?*

*Hangi non-invaziv testleri
kullanmalıyım?*

*Hangi risk skoruna
güvenmeliyim?*

De Novo HSK vs HSK Nüksü: İki Farklı Senaryo

DE NOVO HSK

Sirozda yeni geliştirici

%1-2/yıl (sirozlu hasta)

- İlk 2-3 yılda en yüksek
- Düşük: ileri yaş, F0-F2
- Yüksek: F3-F4, GT3, DM, alkol
- Sürveyans hedef popülasyon

HSK NÜKSÜ

Önceden tedavi edilmiş HSK

~%30/yıl (ilk yıl)

- Hong Kong kohortu: %30 1-yıl nüks
- Tümör biyolojisi belirleyici
- DAA önce mi sonra mı? — tartışmalı
- Yoğun (3 ay) sürveyans gerekli

KVY Sonrası HSK Risk Piramidi



F0–F2 fibrozis • Genç hasta

F3 fibrozis • Yaş 50-60 • ek faktörler

F4 (siroz) • Yaş ≥60 • GT3 / DM / alkol

BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİ

- Siroz (F4) — en güçlü belirleyici
- Yaş ≥ 60
- Erkek cinsiyet
- DM ve obezite (steatoz)
- Alkol kullanımı (≥20 g/gün)
- Genotip 3
- HBV/HIV koenfeksiyonu
- AFP > 10 ng/mL (KVY sonrası)
- Trombositopeni (< 150 × 10⁹/L)

Genotip 3



GT3, KVV sonrası HSK için bağımsız risk faktörü olarak öne çıkıyor.

%4.63

GT3 OLDP HSK

%0.60

Diğer GT OLDP HSK

6.41×

GT3 düzeltilmiş HR

12.15×

HCV nüksü HR

GT3 İLE BİRLİKTE EN YÜKSEK RİSK

FIB-4 > 3.25 — HR 16.40 — fibrozis düzeyi en güçlü bağımsız belirleyici.

DM ve obezite — GT3'te steatoz birlikteliği nedeniyle HSK'yi tetikleyebilir.

İleri yaş + erkek cinsiyet — Geleneksel risk faktörleri GT3'te güçlenir.

F3 Hastasını Sürveyansa Sokmalı mıyız?

AASLD 2023

ABD

F3 SÜRVEYANSI: ÖNERİLMİYOR

- Sadece F4 (siroz) için 6 ayda bir USG ± AFP
- F3'te rutin sürveyans önerilmiyor (zayıf öneri, düşük kanıt)
- Maliyet-etkinlik çalışmalarına dayalı
- Child C sirozda transplant listesi dışında sürveyans yok

EASL 2024

Avrupa

F3 SÜRVEYANSI: ÖNERİLİYOR

- F3 + F4 → 6 ayda bir USG
- 'Compensated advanced chronic liver disease' tüm hastalar
- F3 → F4 ayrımının non-invaziv testlerle güvenilirliği gerekçesiyle
- Daha 'ihtiyatlı' yaklaşım

AASLD vs EASL vs APASL – Üç Büyükler Ne Diyor?

	AASLD 2023	EASL 2024	APASL 2024
F4 (siroz) sürveyansı	✓ 6 ayda bir USG ± AFP	✓ 6 ayda bir USG	✓ 6 ayda bir USG + AFP/AFP-L3/DCP
F3 (ileri fibrozis) sürveyansı	✗ Önerilmiyor (zayıf öneri)	✓ Tüm cACLD için	Bireysel karar (genelde önerilmez)
Sürveyansın süresi	Süresiz (sirozda)	Süresiz	Süresiz
AFP rolü	Opsiyonel (USG ile birlikte)	Önerilmiyor (rutin)	Önerilen (AFP-L3, DCP dahil)
Child C sirozda	Transplant adayı değilse YOK	Sürdürülebilir	Bireysel

Klinik Dergi 2023; 36(Özel Sayı 1): 43-75

Kronik Hepatit C Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report
of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical
Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update

Bilgehan Aygen¹, Yunus Gürbüz², Rıza Aytaç Çetinkaya³, Güle Çınar⁴, Üner Kayabaş⁵, Bahar Örmen⁶, Pınar Korkmaz⁷, Emine Türkoğlu-Yılmaz⁸, Neşe Demirtürk⁹

UZLAŞI RAPORU / CONSENSUS REPORT

ilerlemiş fibrozisi olan (METAVIR F3) ve KVV elde edilen sirotik hastalar USG±AFP 6 ayda bir Risk durumuna göre belirlenecek aralıklarla endoskopi ile özofagus varisleri takip edilmelidir.

KVY Sonrası HSK Sürveyans Karar Ağacı



F3'te risk skoru ile karar; F4'te sürveyans omur boyu, KVY ile durmaz.

mPAGE-B ve aMAP: Risk Stratifikasyon Skorları

873

Hong 2023 kohort

0.746

mPAGE-B AUC

0.747

aMAP AUC

Düşük↔Yüksek

3 risk grubu

mPAGE-B SKORU

Yaş + Cinsiyet + Trombosit + Albumin

- Düşük (<9): 5-yıl HSK %1.5
- Orta (9-12): 5-yıl HSK %5.6
- Yüksek (>12): 5-yıl HSK %15.8
- Pratik, basit, klinik kullanılabilir

aMAP SKORU

Yaş + Cinsiyet + Albumin-Bil + Plt

- Düşük (<50): 5-yıl HSK %0.8
- Orta (50-60): 5-yıl HSK %4.0
- Yüksek (>60): 5-yıl HSK %14.6
- Etiyolojiden bağımsız (HBV+HCV)

Yeni Nesil Biyomarkerler

GALAD SKORU

AFP + AFP-L3 + DCP + cinsiyet + yaş

Erken HSK saptamada USG'den üstün; AUC 0.85-0.95.

LOXL2

Lizil oksidaz benzeri-2

Chida 2024: KVY sonrası HSK için bağımsız belirleyici.

ctDNA

Dolaşan tümör DNA'sı

Erken evre saptama; methylated SEPT9, TFPI2, HOXA9.

M2BPGi

Mac-2 binding protein glycomer

Fibrozis ve HSK risk birleşik göstergesi.

PIVKA-II

Protein induced by Vit-K absence-II

AFP ile tamamlayıcı; DCP eşdeğeri.

miRNA PANELİ

Dolaşan miRNA imzaları

Henüz araştırma aşamasında; gelecek vaadediyor.

Elastografi ve FIB-4: Pratik Araçlar

LSM 12,6 kPa cut-off → AUC 0,79; sens. %75,1; spes. %71,7.



LSM (Liver Stiffness)

0,79

AUC

%75,1

Sensitivite

%71,7

Spesifisite

Pre-tedavi kesim: 12,6 kPa

Post-KVY pratik eşik: 11,2 kPa

FIB-4 İndeksi

Pre-tedavi AUC: 0,72

Kesim $\geq 3,35$: HSK için RR **2,45**

Avantaj: ucuz, tekrarlanabilir, ulaşılabilir

Limit: F3'ü F4'ten tek başına ayıramaz

Önerilen yaklaşım: LSM + FIB-4 + AFP'yi BİRLİKTE kullanın.

LSM (FibroScan) (Liver stiffness)

12,6 kPa

Optimal pretreatment kesim noktası

- AUC: 0,79 (sensitivite %75,1 / spesifisite %71,7)
- RR (HSK için): 4,56 (3,05–6,81)
- Post-KVY LSM eşiği önerisi: 11,2 kPa
- **İsveç kohortu: $\geq 12,5$ kPa \rightarrow yıllık HSK $> \%1,5$**

FIB-4 İndeksi

$\geq 3,25$

Yüksek HSK riski eşiği

- AUC: 0,72 (sensitivite %73,4 / spesifisite %60,5)
- RR (HSK için): 2,45 (1,68–3,13)
- Avantaj: ÜCRETSİZ, her yerde yapılabilir
- **Limit: F3 \leftrightarrow F4 ayırımında tek başına yetersiz**

ÖNERİ: LSM + FIB-4 + AFP'yi BİRLİKTE kullan — herhangi biri tek başına yetmez

Her klinisyen kendine bir skor seçsin ve ona sadık kalsın — tutarlılık önemlidir

Skor	Parametreler	Kesim / Yorum	HSK Riski
HEPATHER	Cinsiyet, yaş, varis, alb., bilirubin, kolest., FIB-4	3 yıllık katmanlama	%1,65 / %5,5 / %18,96
İsveç Kohort	Pre-LSM $\geq 9,5$ kPa + ağırlıklı puanlama	Kesim noktası: 12,5 kPa	$\geq 1,5\%/yıl$
aMAP	Yaş, cinsiyet, ALBI, trombosit	Tüm KCH için doğrulanmış	Düşük/orta/yüksek
Agile 3+ + EOT-AFP	Agile 3+ $\geq 0,9398$	Kuwano 2025	HR 12,65
ALBI	Albümin + bilirubin	Sirotik post-KVY	aHR 4,91

SÜRVEYANS MODALİTELERİ

Ne, Nasıl, Hangi Sıklıkla?



USG (Standart)

her 6 ay

Sensitivite ~%63 erken HSK için



USG + AFP

her 6 ay

Sensitivite ~%70; spesifisite ↓



GALAD / GAAD

deneysel

AFP+AFP-L3+DCP+yaş+cinsiyet



Abbreviated MRI

yüksek risk

Obez veya USG zor hastalarda

EN İYİ USG, YAPILAN USG'DİR

VA kohortu (Beste 2024): sürveyansa sadık hastalarda HSK tanısı sonrası sağkalım anlamlı şekilde daha iyi

Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırması

ULTRASONOGRAFİ

Sens: %60–80 Spec: %90+

- Birinci basamak
- Ucuz, ulaşılabilir
- Operatör bağımlı
- Obezite/sirozda zor



DİNAMİK MRI

Sens: %80–90 Spec: %90–95

- Yüksek duyarlılık
- Lezyon karakterizasyonu
- Pahalı / kapasite
- Kontrast riski



DİNAMİK BT

Sens: %65–75 Spec: %85–90

- MR alternatifi
- Hızlı, geniş kullanım
- Radyasyon yükü
- Kontrast nefrotoksite

MASLD, Diyabet ve Alkol

Post-KVY HSK riskinde MASLD ve metabolik sendrom giderek daha kritik bir rol oynuyor.



Diyabet (Tip 2)

HR 1,5–2,5

Pek çok kohortta bağımsız HSK öngördürücü



Obezite / MASLD

Metabolik bellek

HCV küresinden sonra steatohepatit devam edebilir; epigenetik mekanizmalar paylaşılır



Alkol (>20 g/gün)

2x risk

Post-KVY'de günde >20 g HSK riskini ikiye katlayabilir



Sigara

RR ~1,3

Orta düzey ek risk

"HCV bitti — yaşam tarzı müdahalesi yeni başlıyor."

Sürveyansı Ne Zaman Bırakmalı? (Eğer Bırakılmalıysa)

Geleneksel eşik %1,5/yıl; yeni modelleme \geq %1,0 eşliğini de savunulabilir buluyor.

F4 (siroz)

Tüm sirotik post-KVY

DEVAM

6 ayda bir USG \pm AFP, süresiz

F3 — yüksek risk

LSM \geq 12,5 kPa veya FIB-4 \geq 3,25

DEVAM

EASL gibi: 6 ayda bir USG

F3 — düşük risk

LSM <9,5 kPa, FIB-4 <3,25, AFP normal

BİREYSEL

Çoğunda kesilebilir; yıllık biyokimya yeterli olabilir

Kür Sonrası HSK Önleme: Yeni Yatırımlar

KEMOPREVANSİYON ADAYLARI

Aspirin

Düşük doz

Anti-enflamatuar; gözlemsel veriler riski azaltıyor.

Statinler

HMG-CoA red. inh.

Pleiyotropik etki; meta-analizlerde HSK azalmasıyla ilişkili.

Metformin

DM hastasında

AMPK aktivasyonu; HSK riskinde anlamlı azalma.

YENİ NESİL HEDEFLİ STRATEJİLER



Antifibrotik ajanlar: FGF21 analogları, LOXL2 inhibitörleri



ctDNA tabanlı erken tanı: SEPT9, TFPI2 metilasyon panelleri



Hedefli moleküler önleme: miRNA, lncRNA, çekirdek programlama düzelt.



Yapay zeka ile risk modeli: Multi-omik veri ile bireyselleştirilmiş tahmin

"HSK gelişmiş olsa bile, KVY almış hastalar tedavi edilmeyenlere göre daha uzun yaşıyor."



DAA HSK riskini artırmaz; KVY riski düşürür ve mortaliteyi azaltır.



Risk SIFIRLANMAZ — özellikle siroz, GT3, DM, ileri yaş gruplarında.



Risk en yüksek ilk 2-3 yılda; sonra azalır ama uzun süreli izlem gerekli.



Bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi sürveyansın anahtarı.

1

Tedavi öncesi tüm hastalarda

LSM + FIB-4 + ALT/AST + albümin + trombosit + AFP ölç

2

DAA tedavisi sırasında / KVV12'de

AFP + FIB-4 yenile · LSM 6–12 ay sonra tekrarla

3

SINIFLANDIR & KARAR VER

F0–F2

Rutin sürveyans GEREKMEZ

Yıllık biyokimya yeterli

F3 düşük

Bireysel karar

*LSM <12,5 + FIB-4 <3,25 + AFP normal:
çoğu kesilebilir*

F3 yüksek

6 ay USG + AFP

EASL gibi davran

F4 / siroz

6 ay USG ± AFP, SÜRESİZ

Her vizitte komorbidite

4

YILLIK RİSK YENİLEME: FIB-4, LSM, komorbidite (MASLD, DM, alkol)

KLİMİK 2026: Türkiye İçin Önerilen Klinik Yaklaşım

1

TEDAVİ ÖNCESİ TARAMA

LSM + FIB-4 + ALT/AST + albumin + trombosit + AFP — TÜM hastalarda

2

DAA SIRASI & KVV12

AFP, FIB-4 yenile · LSM 6–12 ay sonra tekrarlar

3

STRATİFİKASYON & FOLLOW-UP

4

YILLIK RİSK YENİLEMESİ

FIB-4, LSM, komorbidite, alkol, MASLD durumunu yenile — kategori deęişebilir

F0 – F2 → RUTİN SÜRVEYANS GEREKMEZ

Yıllık biyokimya + klinik takip yeterli; HSK riski popülasyon ortalamasına yakın.

F3 (LSM 9,5–12,4 kPa, FIB-4 <3,25, normal AFP) → BİREYSEL KARAR

Çoğu hastada sürveyans kesilebilir; F3↔F4 ayrımı güvenilirse, AASLD'ye yakın.

F3 (yüksek risk göstergeleri) veya F4 (siroz) → 6 AYDA BİR USG ± AFP

SÜRESİZ izlem · her vizitte alkol/diyabet/MASLD deęerlendir · EASL gibi davran.

