



Viral Hepatitlerden Hepatoselüler Karsinomaya

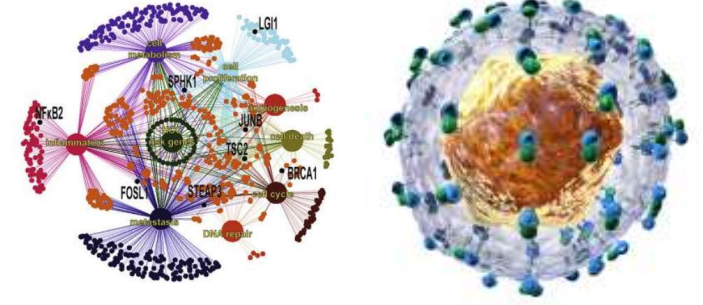
HCV - HCC



Doç.Dr.Elif Sargın-Altunok
SBÜ Kartal Dr.Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi
05.09.2026, İstanbul



Hepatit C Virus İnfeksiyonu

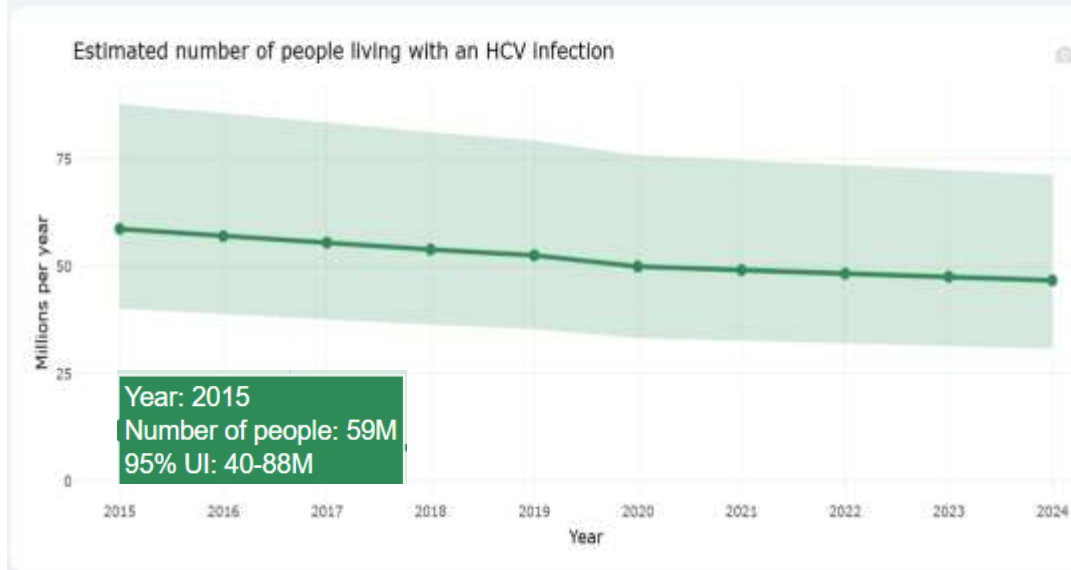


- HCV kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biri olan **hepatotropik bir RNA virüsüdür**
- HCV enfeksiyonu, hepatik fibroz ve sirozun başlıca nedenidir ve **HCC gelişme riskini** önemli ölçüde artırmaktadır
- HCV'e bağlı HCC ciddi bir komplikasyondur ve **yüksek morbidite ve mortalite** oranlarına sahiptir
- HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan DAA ajanlar yüksek KVV oranları ile son derece etkili olmasına rağmen **tanı ve tedaviye erişim düşük** olduğu için dünyada HCV ile ilişkili HCC morbiditesi ve insidansı yüksek seyretmektedir

Global hepatitis report 2026

Epidemic status and trends for hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) infections. This platform provides interactive visualizations of global and regional progress towards elimination targets.

2. Prevalence of HCV infection



TOTAL PEOPLE INFECTED IN 2024

47 M

Kronik HCV ile yaşayan kişi sayısı 2015'ten itibaren %20 azaldı

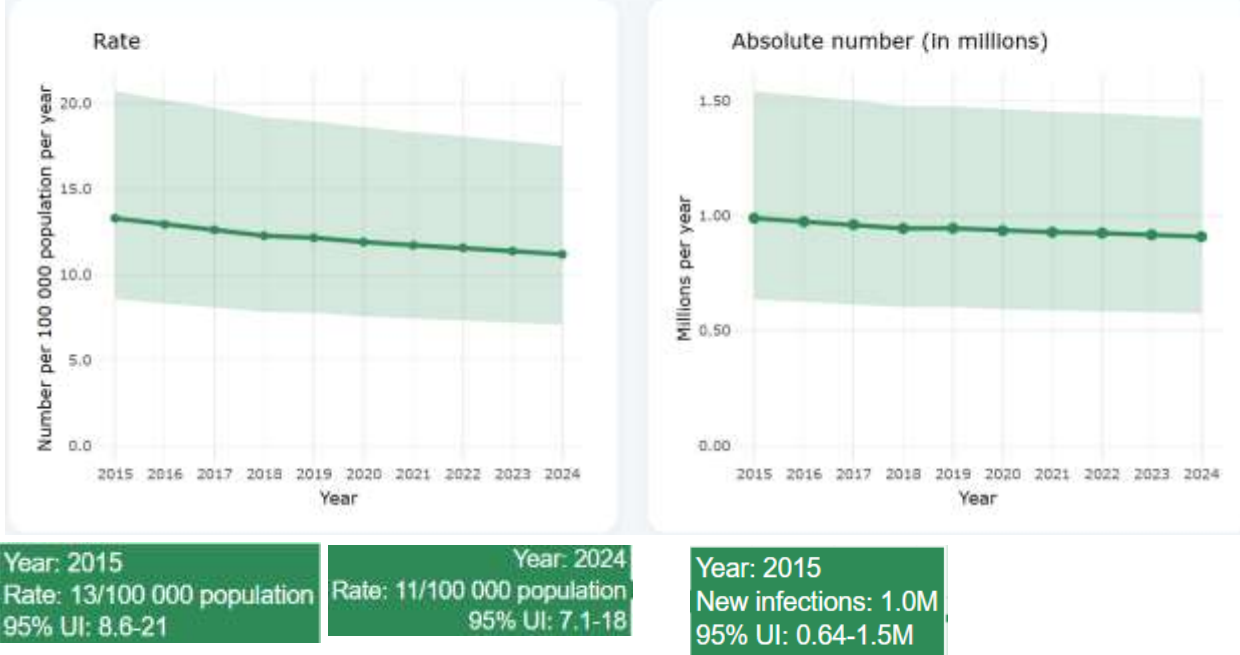
•2015-2020 yılı arasındaki bu düşüş DAA ile tedavinin küresel ölçekte yaygınlaşması ve yüksek kür oranları sayesinde sağlanan başarıyı yansıtmaktadır

- Ancak tanı konulamayan vakalar ve yeni enfeksiyonlar devam ettiği için toplam havuz 2020 yılından bu yana plato çizmektedir
- Semptomsuz bu vakalarda siroz ve HCC riski devam etmektedir
- Bu vakalar bulaş kaynağı olmaya devam etmektedir

Global hepatitis report 2026

Epidemic status and trends for hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) infections. This platform provides interactive visualizations of global and regional progress towards elimination targets.

1. Incidence of new HCV infections



NEW INFECTIONS IN 2024

0.9 M

- WHO 2030 eliminasyon hedefleri açısından değerlendirildiğinde insidanda **%90 azalma** olması küresel hedefinin çok gerisindedir

2015–2024 Global İnsidans Değişim Trendi

- Küresel HCV eliminasyonunun önündeki en büyük engel coğrafi ve sosyoekonomik eşitsizlikler
- Tek bir küresel strateji yerine ülkelere göre farklı alanlar güçlendirilmelidir

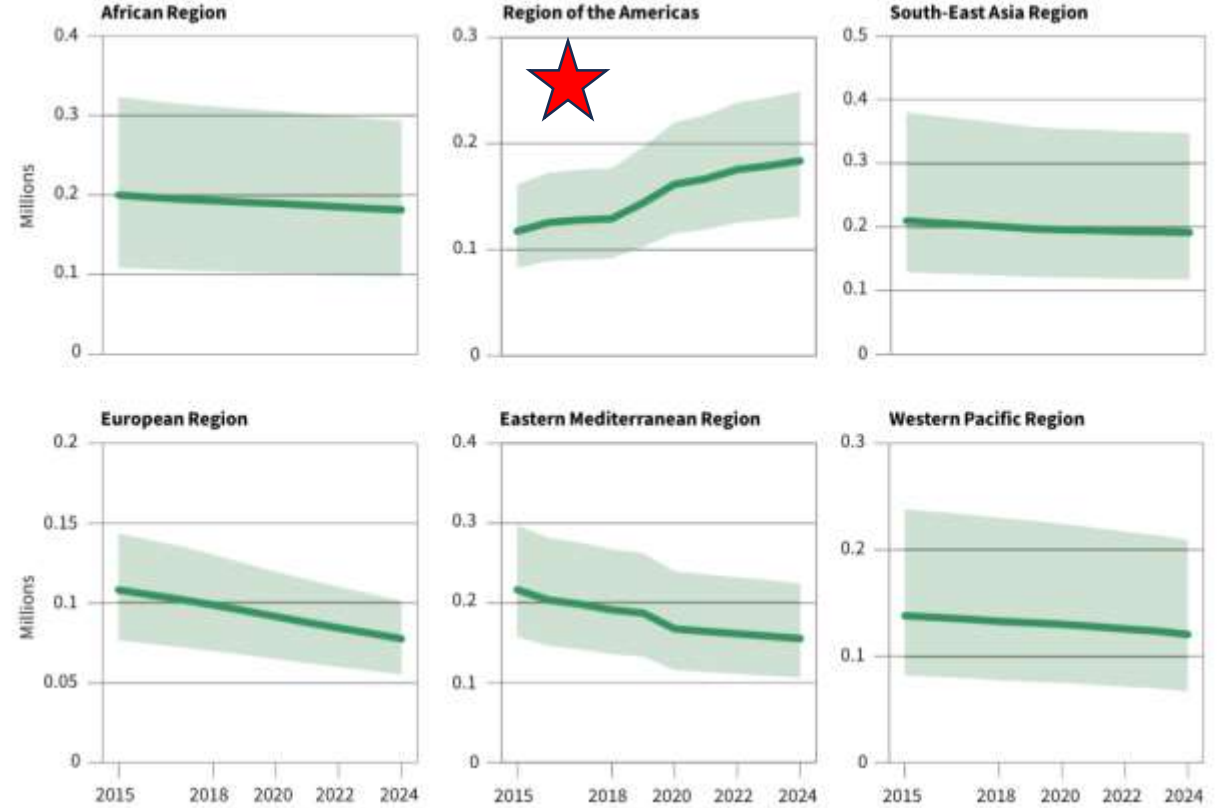


Table 4.2. Prevalence of HBV and HCV infections, globally and for WHO regions, 2024

WHO region	Prevalence in the general population (%) (95% UI)		Total number (all ages) of people infected (millions) (95% UI)	
	Chronic HBV infection	HCV infection	Chronic HBV infection	HCV infection
African Region	5.1 (4.1–6.3)	0.7 (0.4–1.1)	64 (53–81)	8.8 (4.9–14)
Region of the Americas	0.5 (0.3–0.8)	0.5 (0.4–0.7)	5.0 (3.2–8.1)	5.3 (3.7–7.5)
South-East Asia Region	2.3 (2.0–2.7)	0.4 (0.3–0.8)	43 (36–50)	8.1 (5.0–15)
European Region	1.0 (0.7–1.3)	0.6 (0.4–0.8)	9.7 (6.5–13)	5.6 (3.8–7.1)
Eastern Mediterranean Region	1.9 (1.4–3.5)	1.4 (1.1–2.0)	16 (11–29)	12 (8.8–16)
Western Pacific Region	4.6 (4.1–5.2)	0.3 (0.2–0.5)	102 (92–117)	7.0 (4.6–11)
Global	2.9 (2.5–3.6)	0.6 (0.4–0.9)	240 (202–296)	47 (31–71)

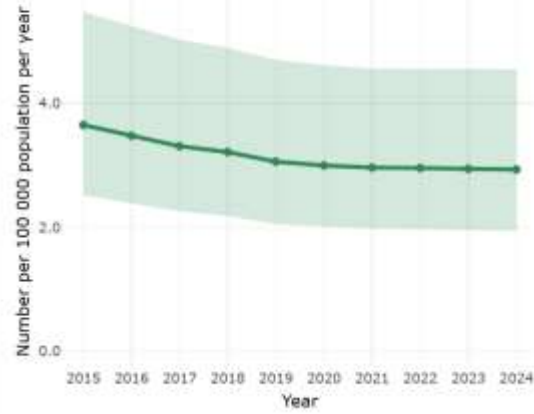
- HCV vakalarının %25'i **DSÖ Doğu Akdeniz Bölgesi'nde** yer almaktadır
 - Nüfusunun %1'inden fazlası HCV ile enfekte olan tek bölge
- 2030 eliminasyon hedefleri açısından dünyadaki 47 milyon aktif vakanın eritilebilmesi için tarama ve tedavi stratejilerinin Doğu Akdeniz, Afrika ve Asya'ya kaydırılması elzemdir

Global hepatitis report 2026

Epidemic status and trends for hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) infections. This platform provides interactive visualizations of global and regional progress towards elimination targets.

3. Mortality resulting from HCV infection

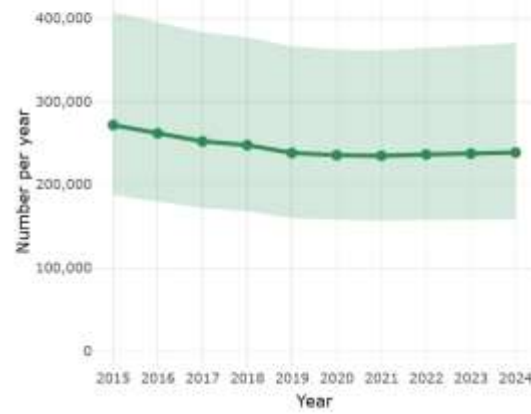
Rate



Year: 2015
Rate: 3.7/100 000 population
95% UI: 2.5-5.5

Year: 2024
Rate: 2.9/100 000 population
95% UI: 1.9-4.6

Absolute number



Year: 2015
Deaths: 270,000
95% UI: 190,000-410,000

DEATHS IN 2024

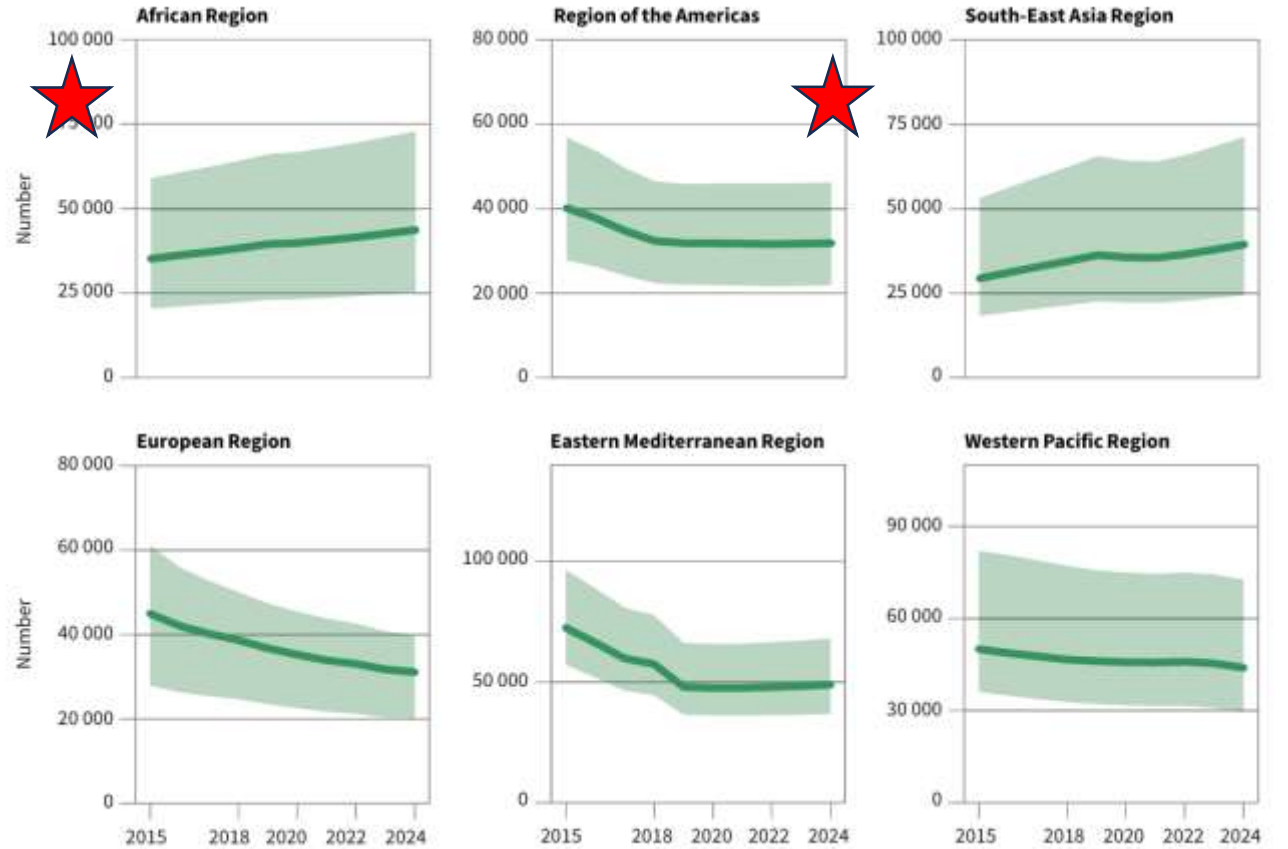
240,000

HCV'ye bağlı ölümlerde 2015'ten bu yana %12 azalma

- DAA tedaviler ile >%95 kür sağlasa da hastaların önemli bir bölümü siroz yada HCC geliştiğinde tanı alabilmektedir
 - İleri evrede sağlanan kür karaciğer hasarına bağlı mortaliteyi tamamen sıfırlayamamaktadır
 - HCV kaynaklı ölümleri azaltabilmek için erken kronik evrede saptanmasını sağlayacak kitlesel tarama stratejileri ile HCC süzveyans programlarının yaygınlaştırılması gerekmektedir

2015–2024 Global HCV ilişkili mortalite

- HCV kaynaklı ölümlerin %58'i yalnızca 10 ülkede
- Enfeksiyon ve mortalite gelişimi arasında 20-30 yıllık bir süreç olduğundan insidans hemen düşürülsede geçmişten gelen kronik vaka havuzu nedeniyle mortalitede hızlı düşüş zor
- 2030 yılı mortalitede %65 azalma hedefi için ileri evre vakalarda HCC sürveyansı kritik önemdedir

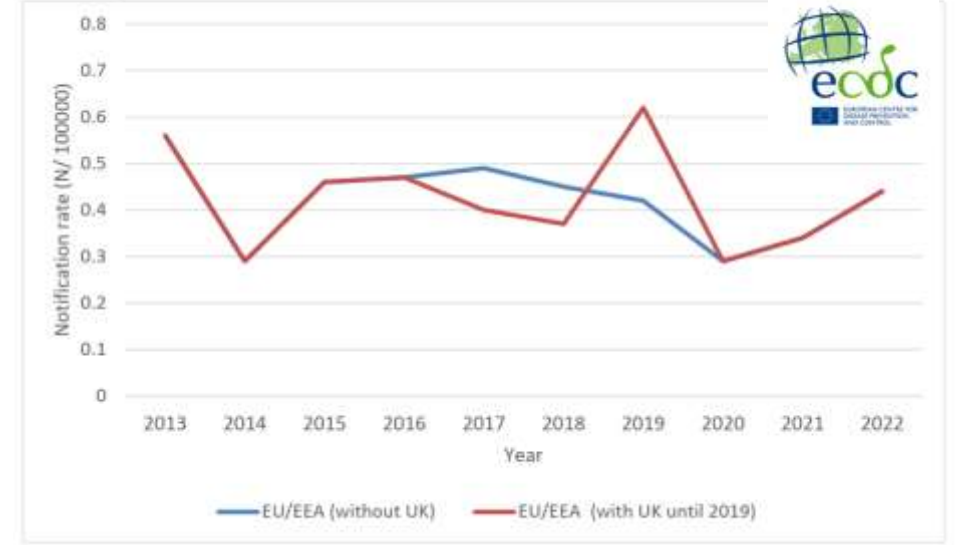


Bulaş yolları ve Bildirim oranları

- Damar içi madde kullanımı
- Güvenli olmayan girişimler
- Taranmamış kan ve kan ürünleri transfüzyonu
- Perkütan/mukozal maruziyetler

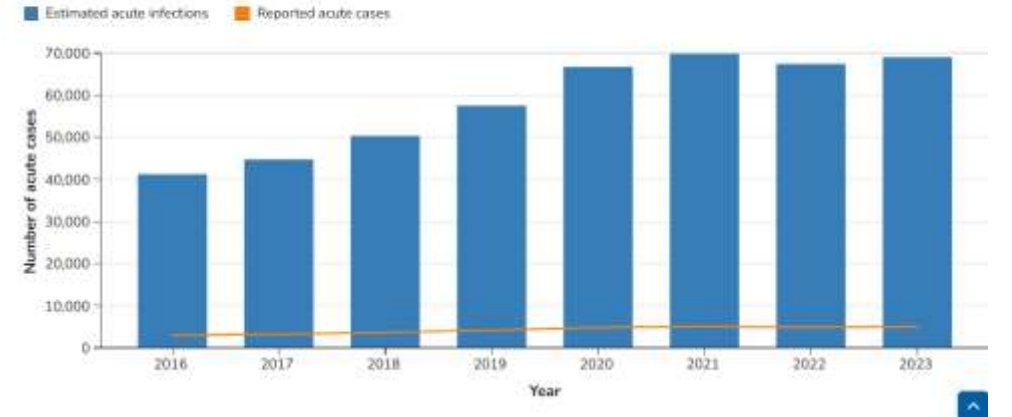
- Tespit edilen **akut HCV** vakaları buzdağının görünen kısmı
- Vakalarının yaklaşık %70-80'i asemptomatik veya anikterik

Figure 2. Notification rates of acute hepatitis C per 100 000 population by year in EU/EEA countries, 2013–2022



Adapted from ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases [27].

Number of reported cases* and estimated infections† of acute hepatitis C — United States, 2016–2023



Hepatit C virusu

- Hepatositleri ve periferik kan mononükleer hücreleri infekte eder
- Virion dolaşımında serbest bulunmaz: **LVP**

Konak apolipoproteinleri ve nötral lipidler ile kaplı

- Nötralizan antikorların virus zarf proteinlerine erişimini maskeleyerek **immun kaçışta** rol alır
- Hepatosit yüzeyindeki LDL reseptörlerine **bağlanma ve hücreye girişi** kolaylaştırır

Table 1. Hepatitis C virus classification

Feature	Value
Realm	<i>Riboviria</i>
Family	<i>Flaviviridae</i>
Genus	<i>Hepacivirus</i>
Characteristics	Positive single-strand ribonucleic acid (RNA) virus
Cell tropism	– Hepatocytes – Peripheral blood mononuclear cells
Receptors on host cell	Hepatocytes (all are necessary for entry): – Cluster of differentiation 81 (CD81) – Scavenger receptor class B type I (SR-BI) – Claudin-1 (CLDN1) – Occludin (OCLN) Immune cells: – B7.2 – CD5

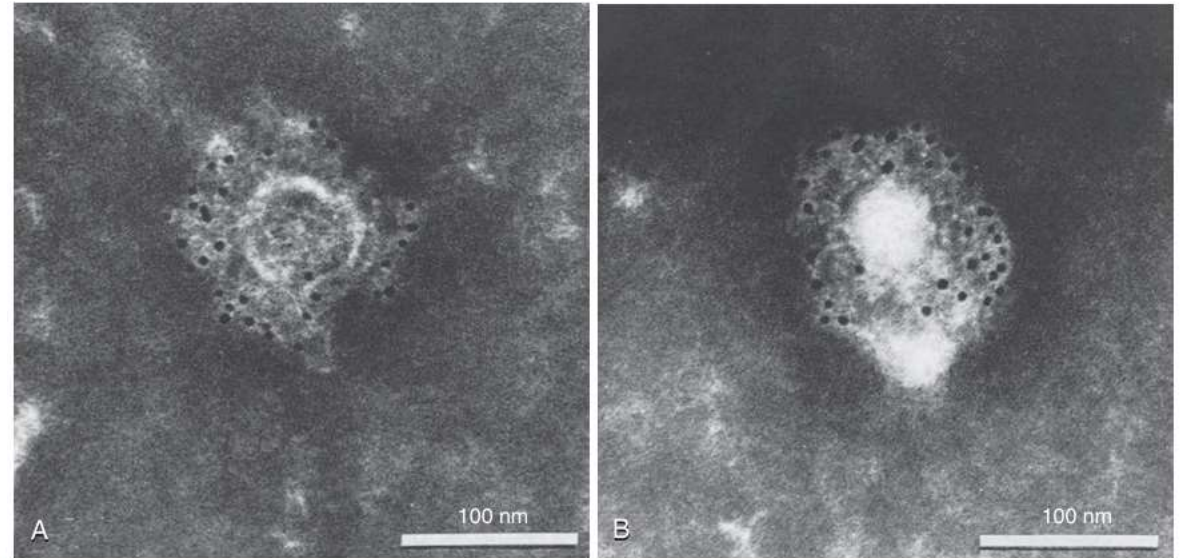
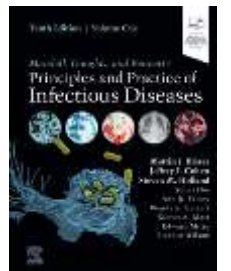
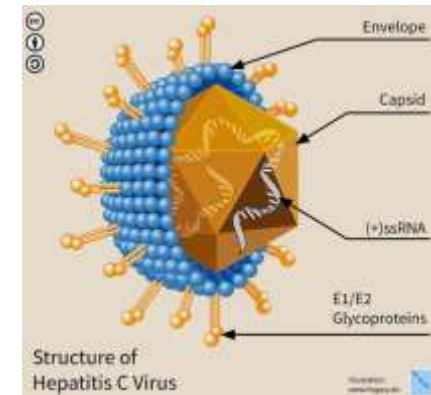


FIG. 161.1 (A and B) Electron microscopic images of hepatitis C virus (HCV) virions concentrated from human plasma by means of high-speed centrifugation. The virions are identified by staining with gold-labeled antibodies to the HCV envelope proteins. (From Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Koham K, et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. J Gen Virol. 1994;75:1755–1760.)

HCV kinetiği ve genetik değişkenlik

- Yaşam döngüsünün tamamı hücre stoplazmasında gerçekleşir
- Yüksek viral turnover - 10^{10} - 10^{12} virion /gün
- Hatalı replikasyonlar
 - RNA polimerazının (NS5B) düzeltme yeteneği yok, replikasyon döngüsünde genom başına hata oranı yüksek
- Tek bir konak içinde genomik olarak farklılık gösteren viral popülasyonların varlığı

- **Aşı geliştirilemiyor**
- **İmmun kaçış**
- **Tedavi yanıtı**



HCV genotipleri

Yüksek genetik çeşitliliğe sahip

- Genotipler arasındaki fark %30'u bulur
- Genomik dizilimlerindeki farklılıklara göre **6 ana genotip (GT1-GT6)** ve 67'den fazla alt tip (*1a, 1b, 2a vb.*)

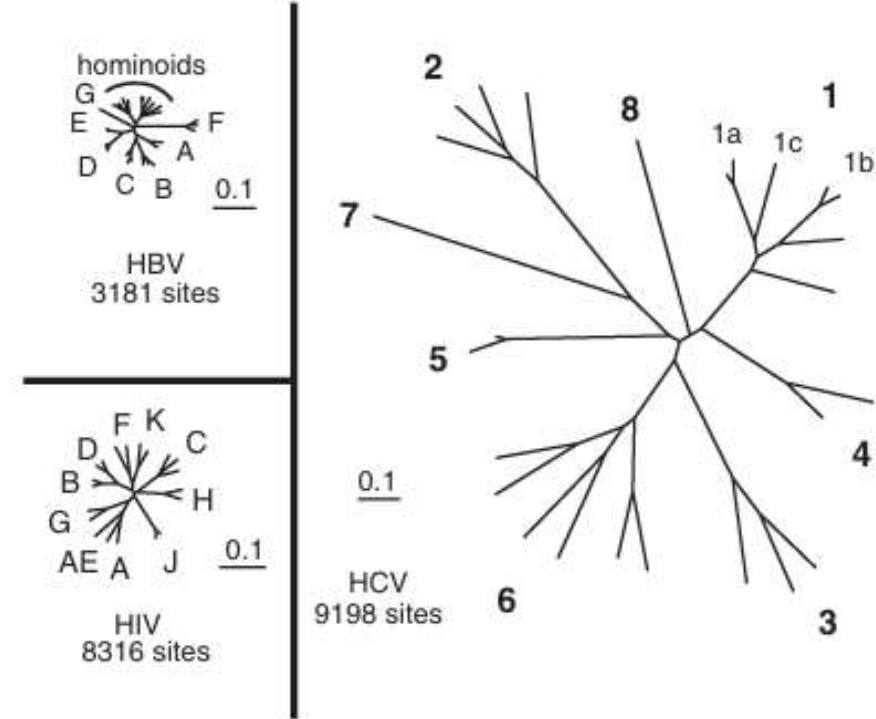
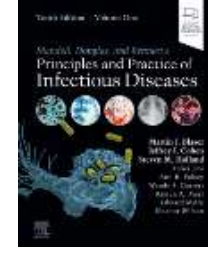
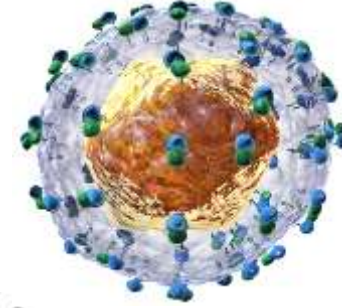


FIG. 161.4 Phylogenetic trees for hepatitis B virus (HBV), human immunodeficiency virus (HIV), and hepatitis C virus (HCV) shown to the same scale in terms of nucleotide genetic distance, based on full-length genome nucleotide sequences. Sequences of representative

HCV genotipleri

- Küresel ölçekte en yaygın görülen genotip **GT1** (%46) ve **GT3** (%22)
- Amerika ve Akdeniz havzasında genotip **GT1b**
- Güneydoğu Asya ve Asya-Pasifik bölgesinde **GT3**
- Kuzey Afrika/Orta Doğu'da **GT4** baskın

82 MESSINA ET AL.

HEPATOLOGY, January 2015

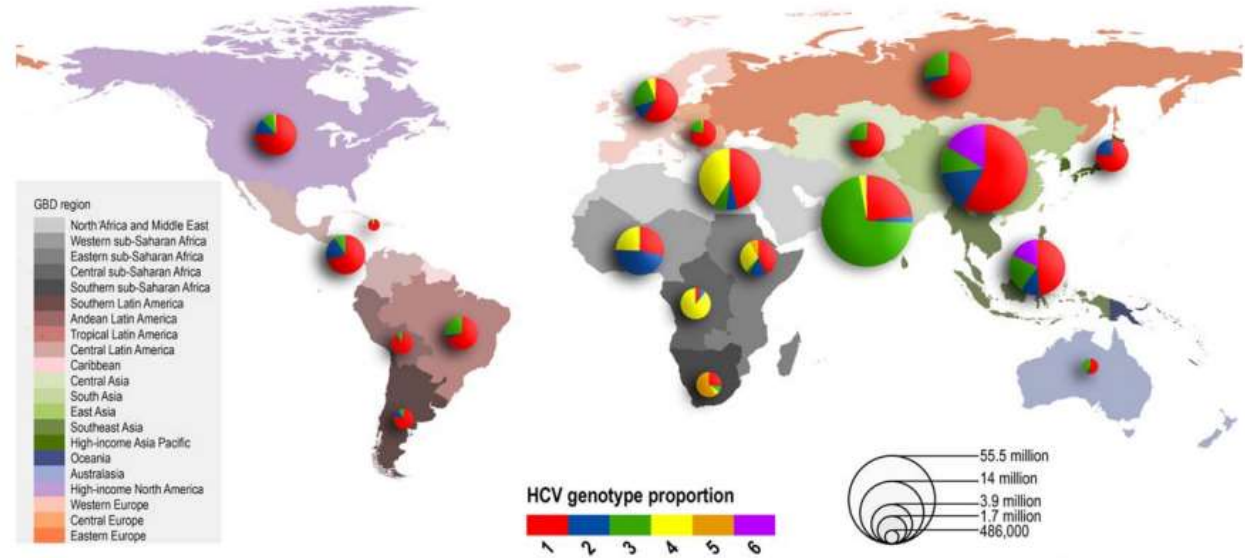
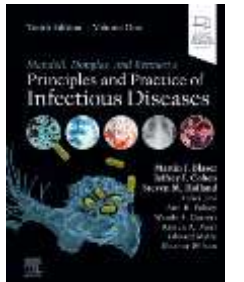


Fig. 1. Relative prevalence of each HCV genotype by GBD region. Size of pie charts is proportional to the number of seroprevalent cases as estimated by Hanafiah et al.²

HCV genotiplerin tedavi yanıtları

- DAA rejimlerinin kullanıma girmesiyle genotipten bağımsız olarak **KVY oranları %95–99 seviyesine çıkmıştır**
- **GT3** halen direnç mutasyonları ve daha hızlı fibrozis ilerlemesi nedeniyle tedaviye en dirençli genotip olarak kabul edilir

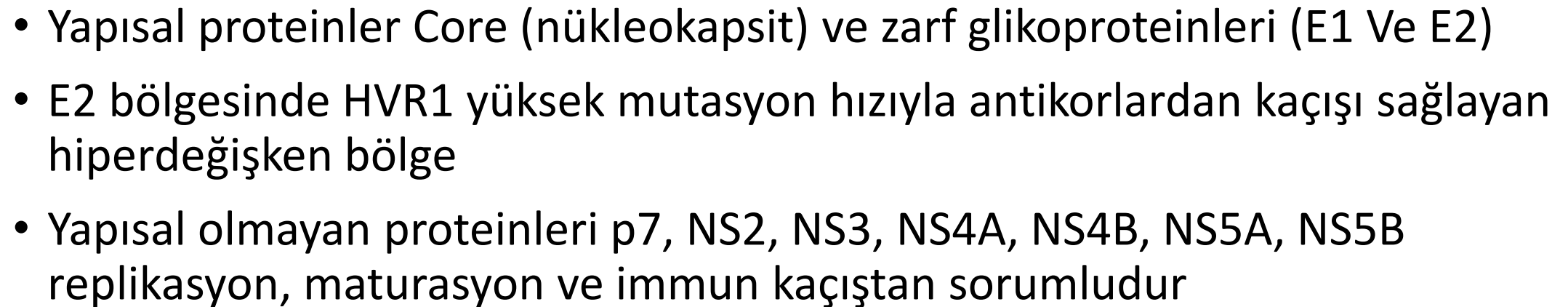


Mandell, Douglas, and Bennett's
Principles and Practice of
Infectious Diseases

MURRAY A. TENOVER, MD
ROBERT C. ANDERSON, MD

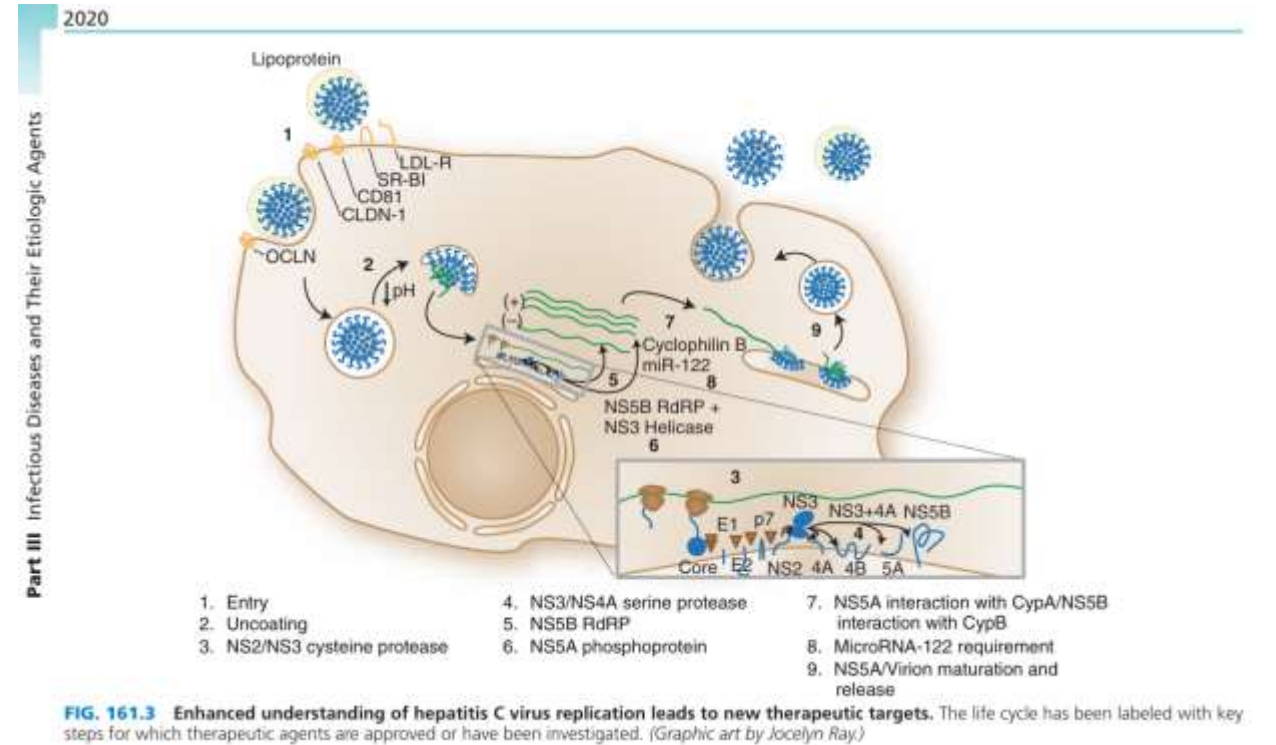
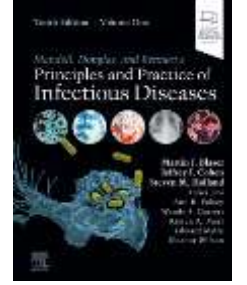
8th Edition

ELSEVIER



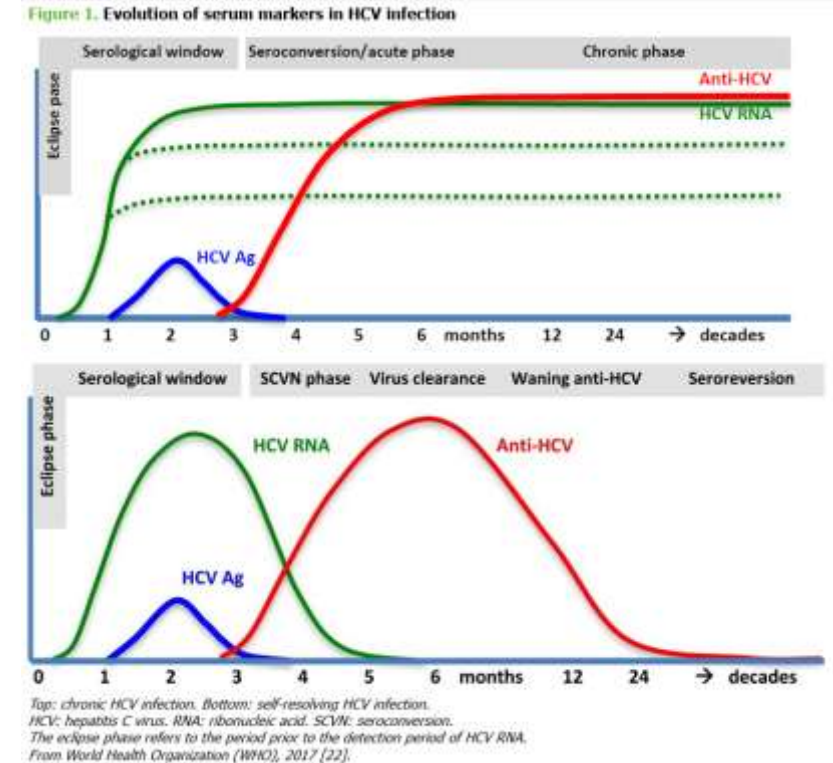
HCV replikasyonu

- Hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak endositozla içeri girer
- Kılıf açılarak viral RNA sitoplazmaya salınır
- Protein sentezi ve ardından yine sitoplazmada replikasyon gerçekleşir
- Yeni viral RNA kopyaları yapısal proteinler ile bir araya gelir, kılıfını kazanarak olgunlaşır ve hücreye zarar vermeden ekzositozla dışarı salınır



Hepatit C enfeksiyonunun doğal seyri

- **Akut HCV enfeksiyonu** genellikle asemptomatiktir ve yaşamı tehdit eden bir hastalığa yol açmaz
 - **Akut HCV** enfeksiyonu %75-85 kronikleşme ile sonuçlanır
- **Kronik HCV enfeksiyonu**, ciddi karaciğer hasarına bağlı olarak semptomlar gelişene kadar asemptomatik kaldığı için genellikle teşhis edilemez



HCV infeksiyonu doğal seyri

- **Dekompanse sirotik hastalarda** yıllık dekompanasyon (asit, varis kanaması, hepatik ensefalopati) riski %3-6
- **Siroza gidişi hızlandıran faktörler**
 - İleri yaşta infekte olma, erkek cinsiyet
 - Alkol kullanımı, obezite, MASLD-MASH
 - Ko-enfeksiyonlar
 - Genotip

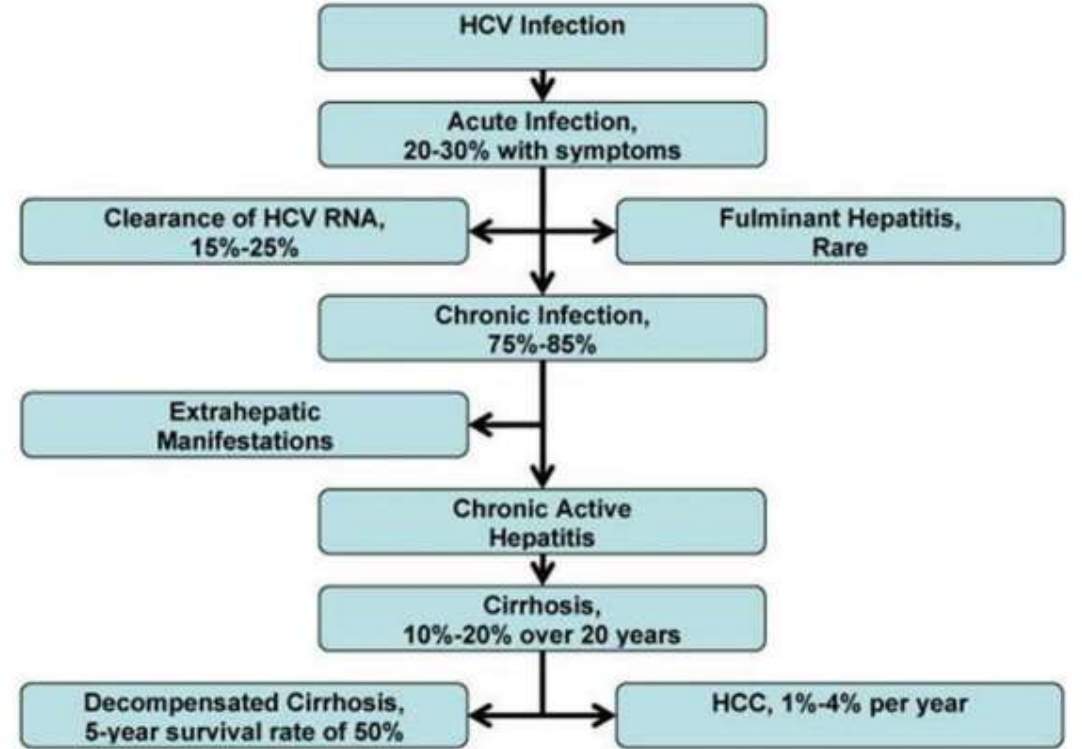
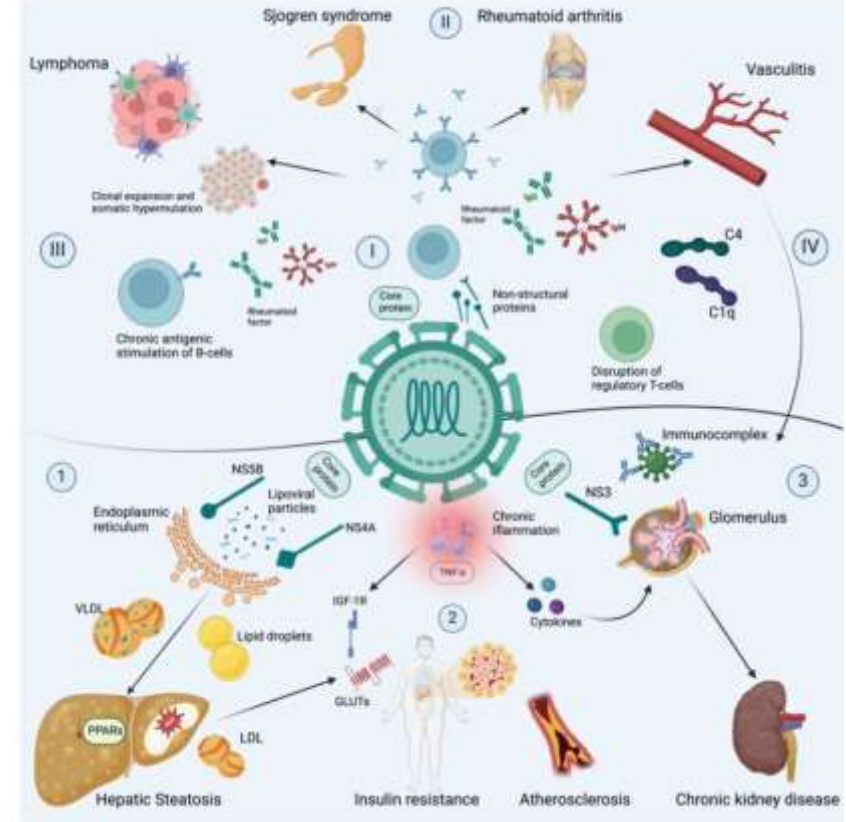


Fig. 1. Natural history of hepatitis C (HCV) infection. Reproduced from Chen *et al.*⁷⁴ with permission.

HCV infeksiyonu: sistemik bir hastalık

- **Hepatotropizm:** Kronik hepatit, siroz, HCC
- **Lenfotropizm ve immunkompleks birikimi:** Mikst kriyoglobulinemi ve vaskülit gelişimi, B-hücreli Non-Hodgkin lenfoma, membranoproliferatif GN
- **Kronik enflamasyon ve Metabolik/Vasküler etkiler:** insülin direnci ve tip 2 DM riskinde artış, KVVH riskinde artış, nörobilişsel bozukluklar



Genotiplere göre siroz ve HCC riski

- **GT3** enfeksiyonu, diğer genotiplere kıyasla bağımsız bir risk faktörü olarak **2 ila 3 kat daha yüksek HCC riski** taşır
 - Kanwal et al., *Hepatology*, 2018
 - **GT3**, hepatik steatozu indüklemeye potansiyeli en yüksek genotip SREBP-1c ve PPAR-gamma ekspresyonunu artırarak **ağır steatoz, insülin direnci ve hızlanmış karsinogeneze** yol açar
 - Goossens & Negro, *Clin Liver Dis*, 2014
- **GT1b**: Tarihsel olarak dünyada ve ülkemizde en fazla HCC vakası ile ilişkilendirilen genotiptir; ancak bu durum esas olarak GT1b'nin yaygınlığı ve yaşlı popülasyondaki uzun süreli enfeksiyon süresinden kaynaklanmaktadır
 - TKAD/VHSD Kılavuzu, 2023

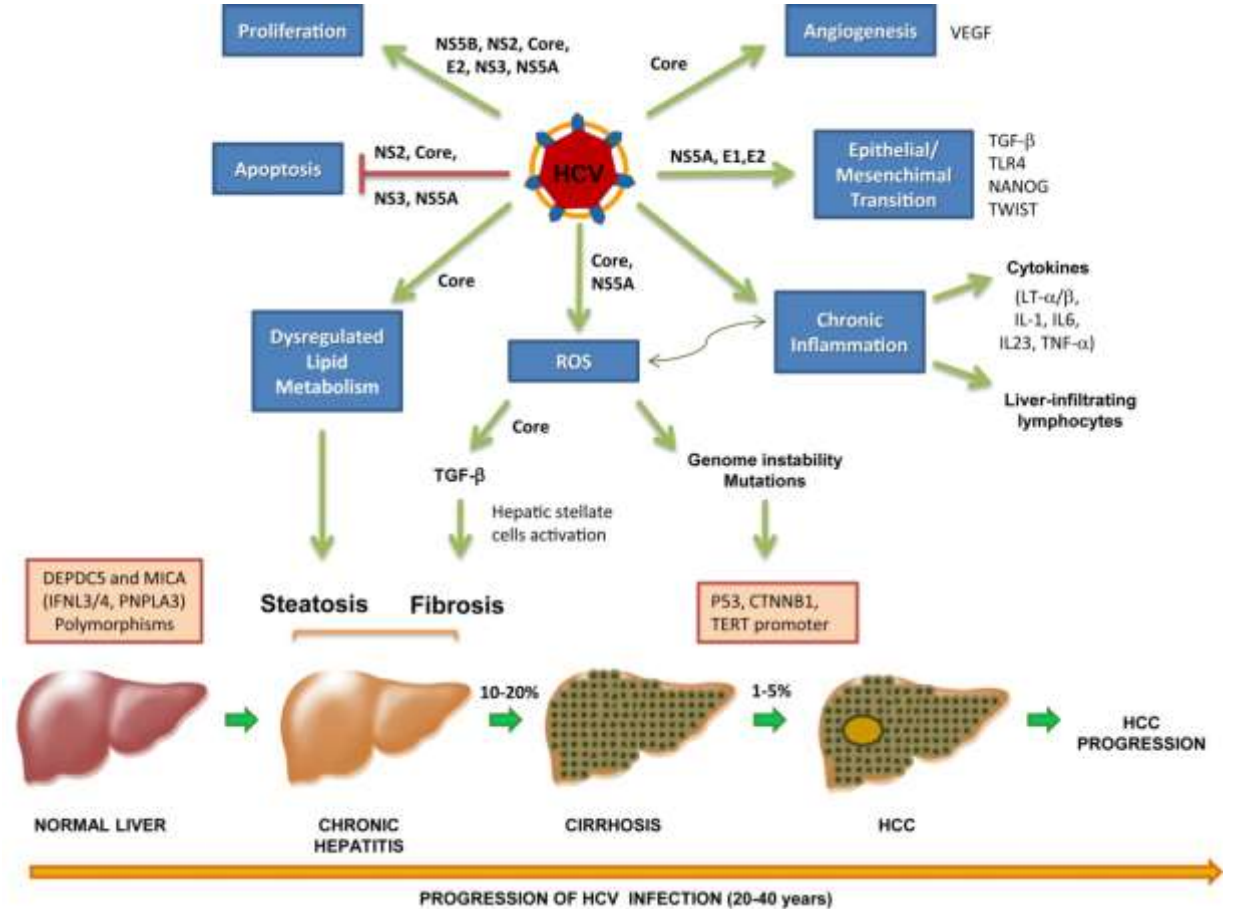
KHC enfeksiyonunda HCC gelişimi için risk faktörleri

- Viral genotip
- Eşlik eden karaciğer hastalığı
- Obezite ve DM varlığı
- Sigara içme, alkol kullanımı ve kahve tüketimi gibi yaşam tarzı faktörleri
- HIV ko-enfeksiyon
 - HIV-HCV koenfeksiyonunda, ileri yaş, siroz ve düşük mevcut CD4 hücre sayısı, daha yüksek HCC insidansı ile ilişkili
- HBV-HCV enfeksiyonunda, HCC riskini etkileyen en önemli faktör **HBV replikasyon durumu**
 - Tespit edilemeyen HBV DNA'sı olan konenfekte hastalarda HCC riski, yalnızca HCV ile enfekte olanlar ile aynı
 - Aktif HBV replikasyonu olan HCV hastalarında HCC riski iki kat daha fazladır ve ölüm oranı %21 daha yüksektir

HCV ile ilişkili karsinogenez mekanizmaları

Dolaylı mekanizmalar:

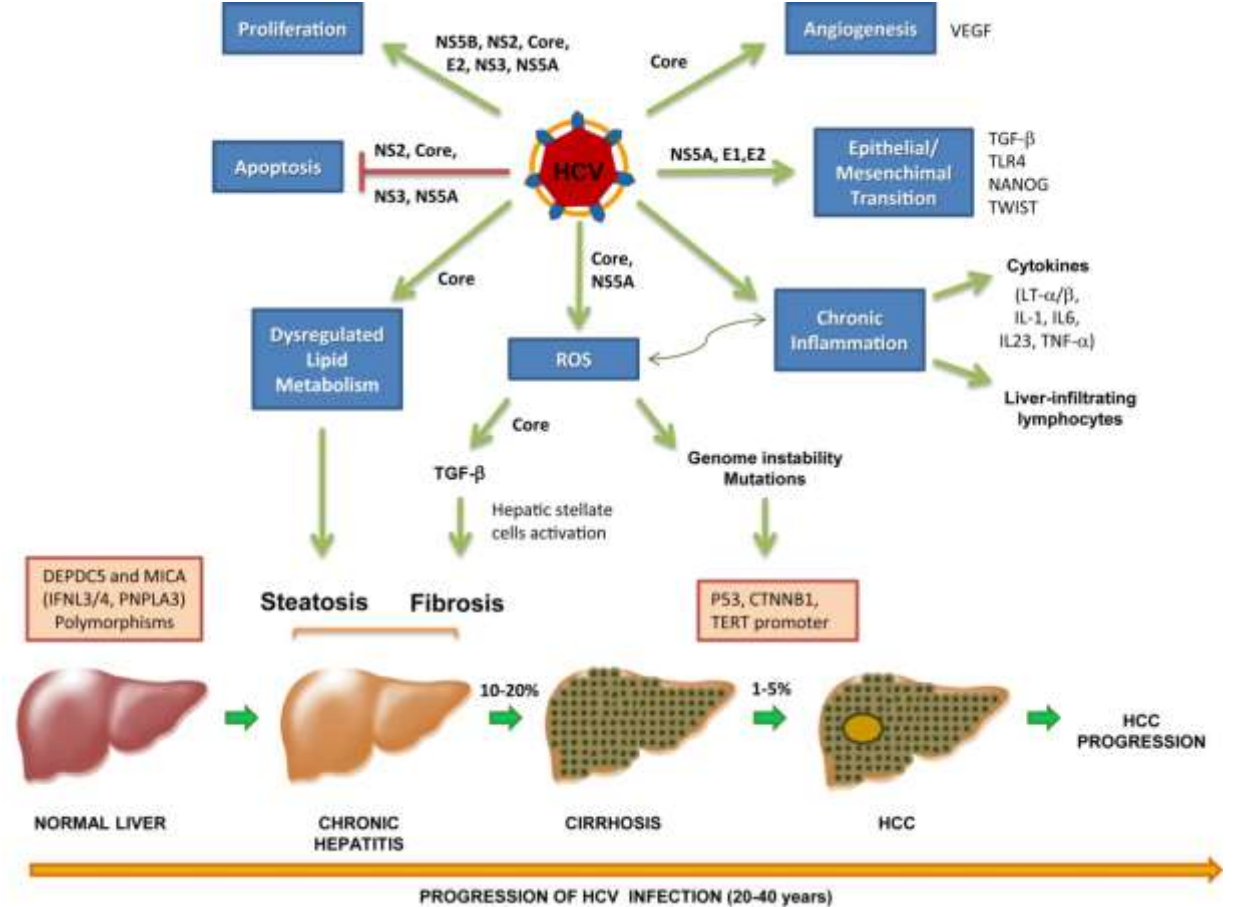
- KC'e lenfosit infiltrasyonu ve sürekli pro-inflamatuar sitokin salınımı
- Oksidatif stres (ROS) sonucunda hepatik stellat hücrelerin uyarımıyla aşırı kollajen üretimi ve fibrozisin ilerlemesi
- Dokudaki fibrozis ve yağlanma sürecinde hastaların %20-30'unda siroz gelişir
 - Konak genetiğindeki polimorfizmler fibrozis ve steatoz hızını belirleyen faktörler
- Sirotik zeminde çeşitli mutasyonların birikmesi ile yılda %1-5 oranında HCC gelişir



HCV ile ilişkili karsinogenez mekanizmaları

Doğrudan viral proteinlerin onkogenik etkileri:

- Hücresel proliferasyon yollarını uyararak kontrolsüz hücre çoğalmasını tetikler
- Apoptozu baskılayarak enfekte hepatositlerin ömrünü uzatır ve mutasyonlu hücrelerin yaşamasına ve mutasyon birikimine izin verir
- VEGF faktörünü uyararak anjiogenezi uyarır, başlatır
- Hepatositlerin epitelyal-mezenkimal dönüşüm – EMT geçirmesi için çeşitli yollarını aktive eder, hepatositlerin invaziv - metastazik karakter kazanmasına yol açar
- Mitokondrial disfonksiyon yaparak ROS üretimini artırır
- Core proteini hücresel lipit metabolizmasını bozarak hepatosit içinde yağ birikimi-steatoz yol açar

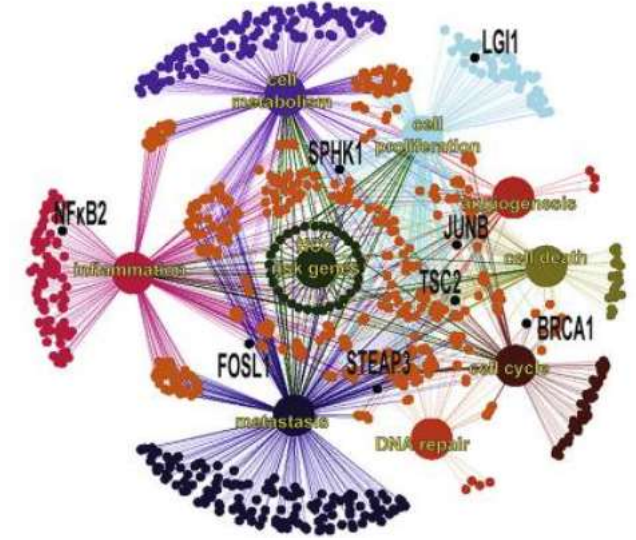


HCV infeksiyonunun HCC'ye ilerlemesi

- Kronik inflamasyona ve ROS üretimine neden olur, konakçı lipid metabolizmasını bozar
- HCV viral proteinleri, tümör baskılayıcı genleri ve hücre döngüsü kontrol noktalarını inhibe ederek, büyüme ve bölünmeyi artıran sinyal yollarının aktivasyonuna neden olarak, angiogenezi uyararak ve hücre ölümünü engelleyerek HCC gelişimine yol açan hücre sinyal yollarında doğrudan etki edebilir
- HCV çekirdek proteini tarafından inhibe edilen spesifik tümör baskılayıcı genler arasında retinoblastoma proteini ve p53 tümör baskılayıcı bulunur
 - p53 ve retinoblastoma kaybı sinerjiktir ve daha yüksek derecede karsinogeneze yol açar

Epigenetik Değişiklikler

- HCV, hepatositlerin epigenomunu kendi replikasyonunu sürdürmek ve immün kaçış amacıyla yeniden programlar. Ancak bu süreç, hücrenin genomik kontrol mekanizmalarını bozarak zamanla kronik iltihap ve fibrozis zemininde **HCC'ye giden epigenetik bir zemin** hazırlamış olur
- KHC enfeksiyonu, hücrelerin DNA yapısını doğrudan değiştirmese de genlerin çalışmasını kontrol eden **epigenetik yapıda (özellikle H3K27ac histon modifikasyonlarında)** kalıcı değişiklikler bırakır
- Özellikle ileri karaciğer fibrozisi olan hastalarda bu kalıcı epigenetik değişikliklerin kanser riskini daha belirgin şekilde tetiklediği doğrulanmıştır



Hallmarks of cancer

- HCC risk genes
- Metastasis-associated genes
- Inflammation-associated genes
- Angiogenesis-associated genes
- Cell death-associated genes
- Cell cycle-associated genes
- DNA repair-associated genes
- Cell proliferation-associated genes
- Cell metabolism-associated genes
- Shared genes

Yeni DAA tedavilerinin HCC üzerindeki etkisi

- DAA tedavi ile KVY elde edilse bile, viral proteinlerin indüklediği geçmiş mutasyonlar, yerleşmiş fibrotik – sirotik mimari nedeniyle ileri evre hastalarda HCC riski devam eder
 - DAA ile KVY elde edilen ileri fibroz ve sirozlu hastaların HCC açısından sürekli olarak izlenmesi gerekir
- HCC'li hastalarda HCV enfeksiyonunun tedavisine ilişkin çalışmalar daha da sınırlıdır
 - DAA tedavisiyle iyileşme oranları %95'in üzerine çıkmış olsa da, aktif HCC'li hastalarda bu oranlar %52-62 arasında düşük bildirilmektedir

J Hepatol. 2016 Oct;65(4):859-860.

J Clin Transl Hepatol. 2017 Dec 17;6(1):79–84

Factors Associated With Increased Risk of De Novo or Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antivirals for HCV Infection

Elisabetta Degasperi ¹, Roberta D'Ambrosio ², Massimo Iavarone ², Angelo Sangiovanni ²,
Alessio Aghemo ³, Roberta Soffredini ², Marta Borghi ², Giovanna Lunghi ⁴, Massimo Colombo ⁵,
Pietro Lampertico ²

- HCV'ye bağılı sirozu olan ve DAA alan hastalarda **yeni gelişen ve nüks HCC** insidansını ve risk faktörlerini inceleyen önemli bir kohort çalışması
- 565 sirotik hasta, ortalama 25 ay takip
- Daha önce HCC öyküsü olmayan 505 hastanın 28'inde (%5.5) takipte yeni HCC gelişmiştir
 - **3 yıllık kümülatif olasılık %6**
 - %82 erken evre ve %75 tek odaklı
- Önceden HCC öyküsü olan ve kür sağlanan 60 hastanın 20'sinde (%33.3) nüks gözlenmiştir
 - **3 yıllık kümülatif rekürrens olasılığı %43**

HCC gelişimi için bağımsız risk faktörleri

- Erkek Cinsiyet
- Diabetes Mellitus
- İleri Karaciğer Fibrozisi / Karaciğer Sertliği (LSM)
- Non-invaziv Fibrozis Skorları

*Hem yeni hem de nüks HCC için bağımsız risk faktörü ise **DM**

*DAA tedavisiyle eş zamanlı veya sonrasında glisemik kontrolün ve metabolik risk faktörlerinin yönetimi önemli

> Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 May;17(6):1183-1191.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.038. Epub 2018 Oct 26.

Factors Associated With Increased Risk of De Novo or Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antivirals for HCV Infection

Elisabetta Degasperis¹, Roberta D'Ambrosio², Massimo Iavarone², Angelo Sangiovanni², Alessio Aghemo³, Roberta Soffredini², Marta Borghi², Giovanna Lunghi⁴, Massimo Colombo⁵, Pietro Lampertico²

Research Article

Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication

Adriaan J. van der Meer¹, Jordan J. Feld², Harald Hofer³, Piero L. Almasio⁴, Vincenzo Calvaruso⁵, Conrado M. Fernández-Rodríguez⁵, Soo Aleman^{6,7}, Nathalie Ganne-Carrié⁸, Roberto D'Ambrosio⁹, Stanislas Pol¹⁰, Maria Trapero-Marugán¹¹, Raoul Maan¹, Ricardo Moreno-Otero¹¹, Vincent Mallet¹⁰, Rolf Hultcrantz⁶, Ola Weiland⁷, Karoline Rutter³, Vito Di Marco⁴, Sonia Alonso⁵, Savino Bruno¹², Harry L.A. Janssen^{1,2}

HCV ilişkili ileri evre fibrozisi veya sirozu olan ve KVY elde etmiş **hastalarda** uzun dönem komplikasyon risklerini inceleyen uluslararası kohort çalışması

- 1000 hasta, %84 sirotik, %68 erkek
- **Takip süresi** ortalama **5.7 yıl**

Klinik progresyon riski (Dekompanseasyon, HCC veya Ölüm)

- **Köprüleşme Fibrozisi (F3):** 8 yıllık klinik ilerleme oranı **%4.2**
- **Siroz (F4):** 8 yıllık klinik ilerleme oranı **%15.8** (yıllık risk **%2**)

Research Article

Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication

Adriaan J. van der Meer¹, Jordan J. Feld², Harald Hofer³, Piero L. Almasio⁴, Vincenzo Calvaruso⁴, Conrado M. Fernández-Rodríguez⁵, Soo Aleman^{6,7}, Nathalie Ganne-Carrié⁸, Roberta D'Ambrosio⁹, Stanislas Pol¹⁰, Maria Trapero-Marugan¹¹, Rael Maan¹, Ricardo Moreno-Otero¹¹, Vincent Mallet¹⁰, Rolf Hultcrantz⁶, Ola Weiland⁷, Karoline Rutter³, Vito Di Marco⁴, Sonia Alonso⁵, Savino Bruno¹², Harry L.A. Janssen^{1,2}

HCC riski

- **Köprüleşme Fibrozisi (F3):** Kümülatif 8 yıllık HCC insidansı **%1.8**
- **Siroz (F4):** Kümülatif 8 yıllık HCC insidansı **%8.7** (yıllık risk **%1**)
 - HCV tedavisinin henüz **siroz gelişmeden önce verilmesi** kritik önemde
- **Yaşa göre siroz grubu risk farkı (8 Yıllık):**
 - <45 yaş: **%2.6**
 - 45-60 yaş: **%9.7**
 - >60 yaş: **%12.2**

Bağımsız Risk Faktörleri

- İleri Yaş
- **Düşük Trombosit Sayısı:** Tedavi öncesi/sonrası devam eden portal hipertansiyon veya ileri fibrozis
- **Diabetes Mellitus**
- Sirotik (F4) olgularda yıllık HCC riski %1 eşiğinin üzerinde kaldığı için bu hastalar KYY sonrasında da **ömür boyu 6 aylık USG ile HCC** sürveyansına devam etmelidir



Research Article

Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication

Adriaan J. van der Meer¹, Jordan J. Feld², Harald Hofer³, Piero L. Almasio⁴, Vincenzo Calvaruso⁴, Conrado M. Fernández-Rodríguez⁵, Soo Aleman^{6,7}, Nathalie Ganne-Carrié⁸, Roberta D'Ambrosio⁹, Stanislas Pol¹⁰, Maria Trapero-Marugán¹¹, Rael Maan¹, Ricardo Moreno-Otero¹¹, Vincent Mallet¹⁰, Rolf Hultcrantz⁶, Ola Weiland⁷, Karoline Rutter³, Vito Di Marco⁴, Sonia Alonso⁵, Savino Bruno¹², Harry L.A. Janssen^{1,2}

Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents

[Fasiha Kanwal](#) ^{1,2,3}  · [Jennifer Kramer](#)^{1,3} · [Steven M. Asch](#)^{4,5} · [Maneerat Chayanupatkul](#)² · [Yumei Cao](#)³
· [Hashem B. El-Serag](#)^{1,2,3}

- DAA alan HCV hastalarında KVV elde edilmesinin HCC riskine etkisini inceleyen ABD kohortu
- **22.500 HCV hastası** (19.518'inde KVV sağlandı)
 - Yaş ortalaması 62
 - %39'u tedavi öncesinde sirotik evrede
 - Toplam 271 vakada HCC gelişimi saptandı
 - KVV sağlanan grupta 183 olgu

KVY'ın HCC riskine etkisi

Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents

[Fasiha Kanwal](#) ^{1,2,3}  · [Jennifer Kramer](#)^{1,3} · [Steven M. Asch](#)^{4,5} · [Maneerat Chayanupatkul](#)² · [Yumei Cao](#)³
· [Hashem B. El-Serag](#)^{1,2,3}

- **KVY sağlanan grupta** yıllık HCC insidansı **100 hasta-yılında 0.90** vaka
 - Sirozu olanlarda **1.82** iken, sirozu olmayanlarda **0.34**
 - Siroz varlığı, KVY sonrasında HCC riskini yaklaşık 4.7 kat artırmaktadır
- **KVY** elde edilmesi, HCC gelişme riskinde **%72'lik belirgin bir azalma** sağladı
- **KVY sağlanamayan grupta** yıllık HCC insidansı **100 hasta-yılında 3.45** vaka

HCV-HCC hasta yönetimi

- **APASL 2016 Consensus Statements and Recommendation on Treatment of Hepatitis C**
- **EASL 2020 Recommendations on Treatment of Hepatitis C**
- **AASLD / IDSA 2025 Hepatitis C Guidance**
- **TKAD / VHSD 2023 Türkiye Hepatit C Tanı ve Tedavi Kılavuzu**
- **Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: KLİMİK-VHÇG Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi**
- **WHO 2026 Consolidated guidance on hepatitis B and C prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: an implementation handbook for a public health approach**

1-HCV taraması

Genel Popölasyon Taraması: Anti-HCV seroprevalansının %2 ve üzerinde olduğu yüksek endemik bölgelerde tüm erişkin ve adolesanlara rutin anti-HCV serolojik taraması önerilir

Odaklanmış Risk Grubu Taraması: Bölgesel prevalanstan bağımsız olarak yüksek riskli davranış veya maruziyet öyküsü olan bireylere tarama yapılmalıdır

Kan Donörleri: Tüm kan bağışlarında anti-HCV taraması yapılması zorunludur



CDC RECOMMENDS Hepatitis C Testing For:



Every person 18+
At least once*



Every person with risk factors
At least once and
periodically if ongoing

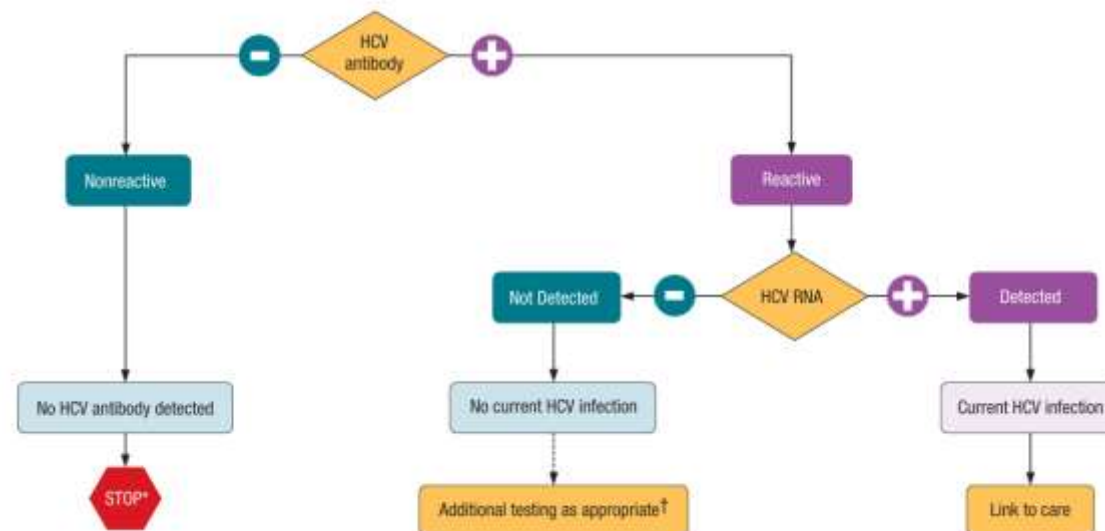


All pregnant women
During each pregnancy*

*In settings where prevalence is 0.5% or greater



Recommended Testing Sequence for Identifying Current Hepatitis C Virus (HCV) Infection



Hepatit C için taranması gerekenler

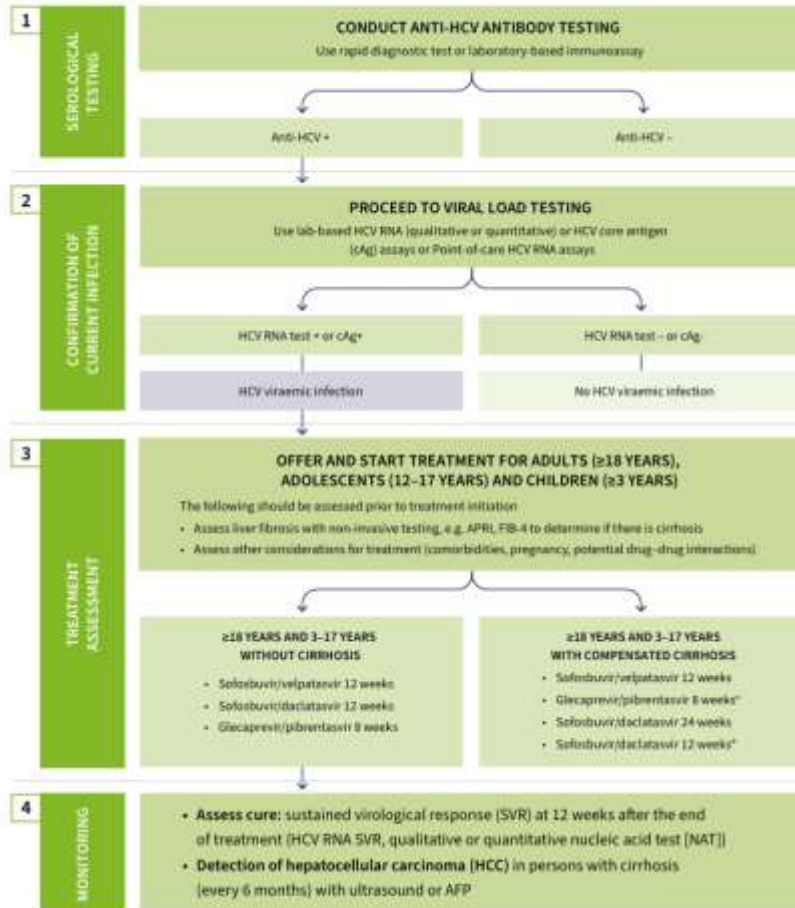
1. Risk grupları taranmalıdır. Risk grupları şunlardır:
 - Damar içi madde kullananlar,
 - Hemodiyaliz hastaları,
 - Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.),
 - 1996'dan önce kan ve kan ürünü alanlar,
 - 2000 yılından önce ameliyat öyküsü olanlar
 - Aile içi temas riski olanlar,
 - Ko-enfeksiyon varlığı (HBV, HIV),
 - Anti-HCV pozitif annelerin çocukları,
 - Sık kan ve kan ürünü transfüzyonu olanlar,
 - Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar (Eşcinsel/biseksüel erkekler, çoklu cinsel partner, seks işçileri)
2. Karaciğer hastaları
 - Bütün kronik karaciğer hastaları
 - Transaminaz yüksekliği olanlar
3. Sağlık kuruluşlarına baş vuran bütün hastalara riskli davranışları yoksa en az bir kere anti-HCV tayini yapılmalıdır. Riskli davranışı devam eden hastalar daha önce tedavi alsalar bile hepatit C açısından 6 ayda bir değerlendirilmelidirler.

HCC Sürveyansı

- Güncel uluslararası kılavuzlar DAA sonrası KVY elde edilse dahi risk altındaki popülasyonda HCC taranmasını önermektedir;
 - **İleri Fibrozu Olan Hastalar (F3) ve Siroz Hastaları (F4) yaşam boyu** taranmalıdır
 - DAA sonrası HCC riskini derecelendirmek için kullanılan non-invaziv skorelama sistemleri kullanılabilir
- KVY sağlanan F0-F2 Hastalarında ilave risk faktörü (alkol, diyabet, obezite, MASLD, HBV) yoksa HCC sürveyansı önerilmez
 - İlave kofaktörlerin varlığında HCC riski devam ettiğinden sürveyansa devam edilir

Tanı tedavi izlem algoritması

Fig. 5.2. Summary algorithm for the diagnosis, treatment and monitoring of chronic hepatitis C infection among adults and adolescents



HCC taraması: 6 ayda bir Karaciğer USG ± AFP

- USG kalitesinin yetersiz olduğu olgularda (obezite, sirotik nodülerite) dinamik BT veya kontrastlı MR tercih edilebilir



2-HCV tedavisi: kimler tedavi edilmeli

Tüm HCV infekte bireylerde **alkol kullanımı değerlendirilmeli**; orta-yüksek düzey tüketicilere davranışsal azaltma müdahaleleri sunulmalıdır

Hastalık evresinden bağımsız evrensel tedavi: 3 yaş ve üzerindeki tüm kronik HCV hastalarının tedavi edilmesi önerilir

Yeni enfekte olan ve devam eden bulaş riski olan (mahkum, madde kullananlar) bireylere DAA tedavisi geciktirilmeden başlanmalıdır (*Bulaşı önleme ve eliminasyon hedefi*)



**TÜRKİYE HEPATİT C
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU**

2023

Hepatit C tedavisi endikasyonları

Terminal dönem kanser hastaları hariç HCV RNA pozitif saptanan herkes hepatit C tedavisi almalıdır. Beklenen yaşam süresi <1 yıl olan hastalara tedavi verilmesi uygun değildir. Dekompanse siroz hastaları için; MELD ≥ 18 ve karaciğer nakli 6 aydan kısa sürede yapılabilecek olanların tedavisi nakil sonrasına ertelenebilir.

Dekompanse hastalara proteaz inhibitörlü tedaviler verilmemelidir. Ciddi ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.

Gebelikte DEA tedavisi kontrendikedir. Tedavi verilen üretken çağıdaki kadınlar hamile kalmamaları konusunda uyarılmalıdır.

Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin amaçları

- Viral klirens ve KVV sağlamak
- Ekstrahepatik bulguları ortadan kaldırmak
- **Siroz ve HCC önlemek**
- **Bulaşı önlemek**

Aktif HCC varlığında Önce DAA mı, önce HCC tedavisi mi?

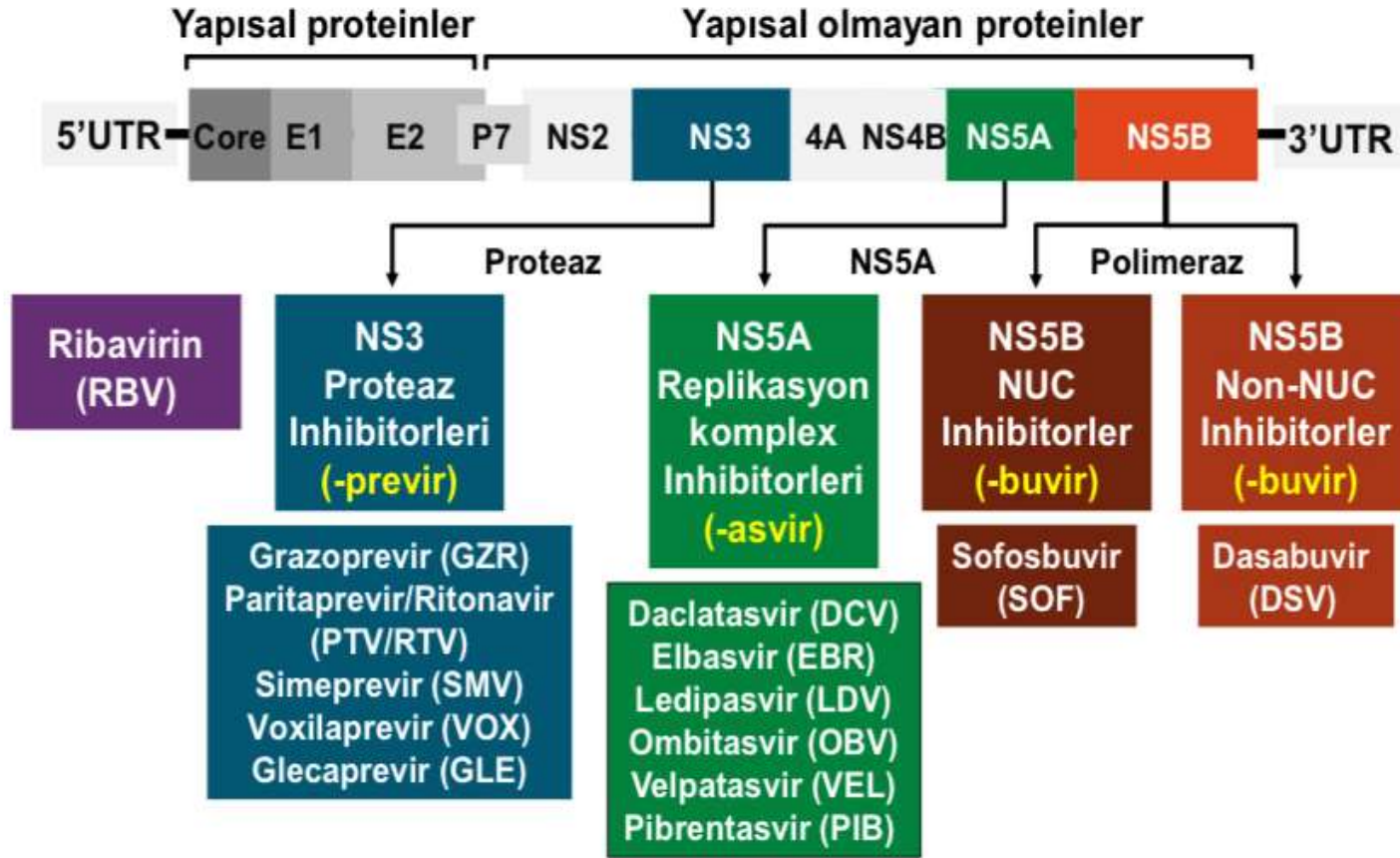
- Aktif ve küratif tedavi adayı HCC varlığında öncelikle HCC'nin lokal kontrolünün (reseksiyon/ablasyon) sağlanması, ardından DAA verilmesi öneriliyor
- Dekompanse veya transplant adayı hastalardaki hastaya özel DAA tedavi yaklaşımı

HCV tedavisi

TÜRKİYE HEPATİT C
TANI VE TEDAVİ
KILAVUZU

2023

- DAA tedavisi siroz olsun olmasın hepatit C hastalarında HCC riskini azaltır
- DAA tedavisinden ve KVY elde edildikten sonra HSK taramasına devam edilmelidir
- Aktif HCC, KVY oranını hafifçe azaltmaktadır. Bu nedenle küratif tedavi yapılabilecek HSK hastalarında DAA tedavisi HCC tedavisinden sonraya ertelenmelidir
- Nakil adayı olan HCC hastalarında, canlı vericileri varsa tedavi transplantasyon sonrasına ertelenebilir. Kadavra listesine girecek hastalarda beklemeden DAA tedavisi yapılmalıdır
- Küratif tedavi şansı olmayan HCC hastalarında, yaşam beklentisi kısa değilse DAA tedavisi yapılmalıdır
- Küratif tedavi yapıldıktan sonra verilen DAA tedavisi, HCC rekürrens riskini azalttığına dair sağlam delil yoktur. Erken rekürrens riski olan hastalarda 3 ay gözlem sonrası DAA tedavisi uygun görünmektedir. Bu hastaların HCC takibi ultrason ile değil BT veya MR ile yapılması daha uygundur



SGK geri ödemesi olan ilaçlar;

Maviret: Glecaprevir/pibrentasvir

Harvoni: Ledipasvir/sofosbuvir

Vosevi: Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir



Box 5.1. Duration of DAA therapy

Age groups	Pangenotypic DAA regimens			Non-pangenotypic DAA regimen (in settings with minimal GT3 infection) ⁴
	Sofosbuvir/ daclatasvir ¹	Sofosbuvir/ velpatasvir ²	Glecaprevir/ pibrentasvir ³	Sofosbuvir/ ledipasvir ⁴
Adults (18 years and above)	12 weeks	12 weeks	8 weeks	12 weeks
Adolescents (12-17 years)	12 weeks	12 weeks	8 weeks	12 weeks
Older children (6-11 years)	12 weeks	12 weeks	8 weeks	12 weeks
Younger children (3-5 years)	12 weeks	12 weeks	8 weeks	12 weeks

¹ In those without cirrhosis. Treatment for 24 weeks is recommended in those who are treatment experienced or with compensated cirrhosis.

² May be considered in settings where genotype 3 is known to be highly prevalent (>10%).

³ People who failed prior therapy with interferon, ribavirin, and/or sofosbuvir with HCV genotype 1, 2, 4–6 with cirrhosis should be treated for 12 weeks, and with HCV genotype 3 with or without cirrhosis should be treated for 16 weeks.

⁴ For use in those with genotype 1, 4, 5, or 6 infection.

Consolidated guidance on
hepatitis B and C prevention,
testing, treatment, service
delivery and monitoring

An implementation handbook for
a public health approach

5.2 Impact and programme indicators and targets

5.2.1 Impact indicators for incidence and mortality

To achieve validation of elimination of HCV, it is necessary to demonstrate that HCV incidence rates are below a specified absolute threshold at the national level (Box 5.1). Countries also need to demonstrate achievement of the impact target for mortality (as shown in Box 5.3) and the core programmatic targets (as shown in Box 5.5).

Box 5.1 Impact targets for validation of HCV transmission

Countries should have achieved the following impact targets related to HCV transmission:

- ≤ 5 new annual HCV infections/100 000 persons

This HCV incidence measure should be representative of the adult population at country level

and

- ≤ 2 new annual HCV infections/100 PWID

This HCV incidence measure should be representative of the adult PWID population at country level

Global hedefer

5.2.2 Programmatic indicators and targets for validation of hepatitis C elimination

In addition to the above impact targets for validation, countries must demonstrate overall achievement of programmatic targets. These programmatic targets constitute the key interventions for eliminating HCV as a public health problem. Countries must demonstrate that they have achieved and maintained for at least 2 years the following programmatic targets for validating the elimination of HCV as a public health problem (Box 5.5).

Chapter 5.
Validation of elimination
of hepatitis C as a public
health problem



Box 5.5 Programmatic targets for validation of HCV elimination

Testing and treatment

- $\geq 90\%$ of persons with chronic HCV infection diagnosed
- $\geq 80\%$ of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection treated

Prevention

- ≥ 300 syringes and needles distributed/PWID/year^a
- 100% of blood units screened for bloodborne infections
- 100% safe injections in health-care settings

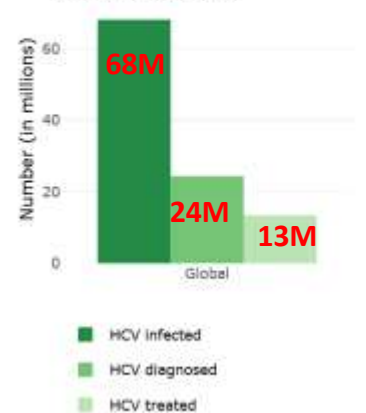
^a For countries with predominant opioid injecting epidemics, achievement of high coverage OAT (defined as $\geq 40\%$ of PWID dependent on opioids receiving opioid agonist treatment) as an alternative programmatic target may be used.

Global hepatitis report 2026

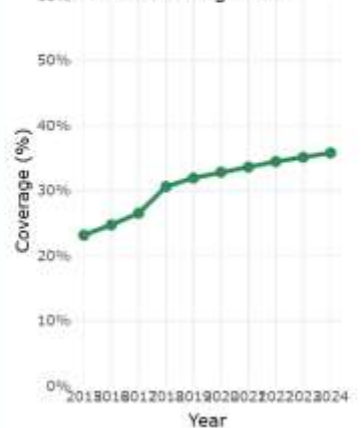
Epidemic status and trends for hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) infections. This platform provides interactive visualizations of global and regional progress towards elimination targets.

4. Cascade of care and service coverage for people living with an HCV infection

Cascade of care for people with an HCV infection

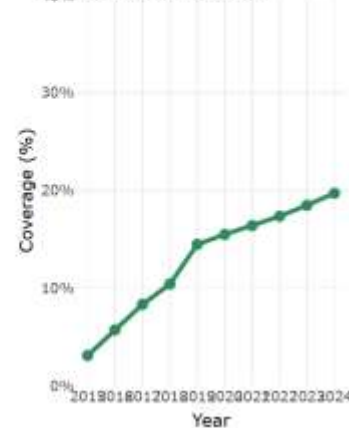


Cumulative percentage of people who were diagnosed



Year: 2024
Coverage: 36%

Cumulative percentage of people who were treated



Year: 2024
Coverage: 20%

b) Service coverage targets

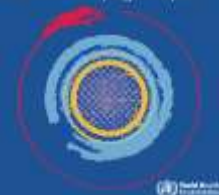
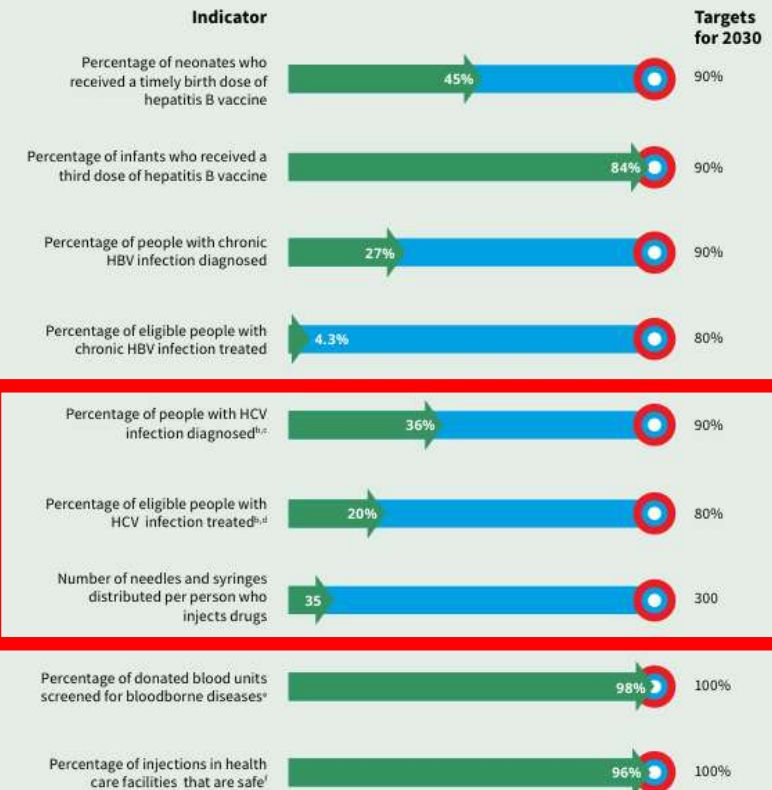
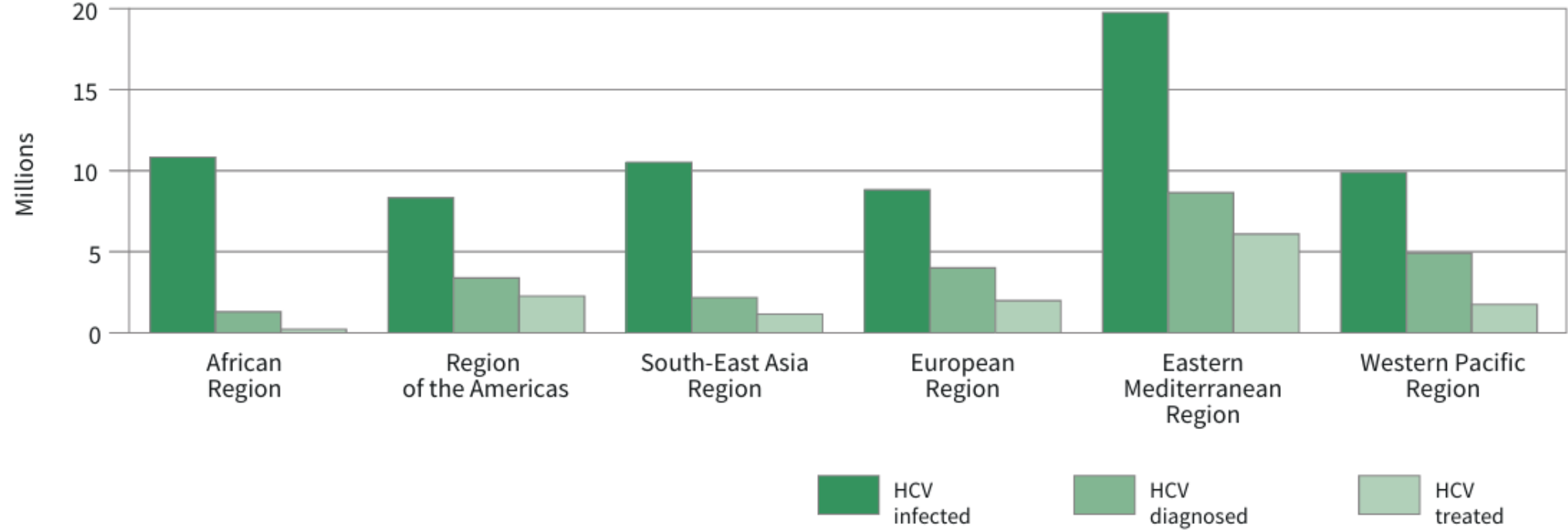
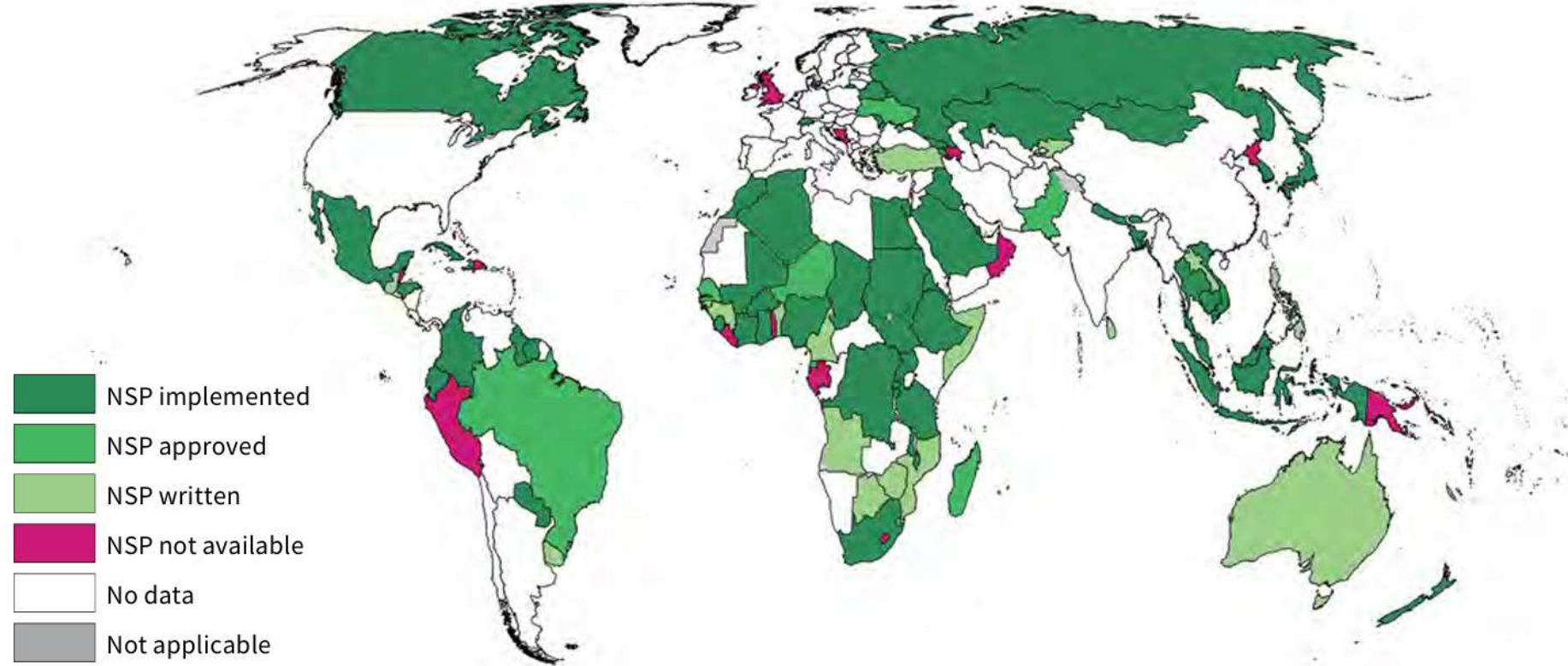


Fig. 4.16. Cascade of care for people with an HCV infection by WHO region, 2024



- DSÖ Doğu Akdeniz Bölgesi başta olmak üzere HCV enfeksiyonu olan kişiler için tedavi imkanlarının hızla artırılması küresel bir önceliktir

Fig. 4.19. Status of national strategic plans for hepatitis C, 2025

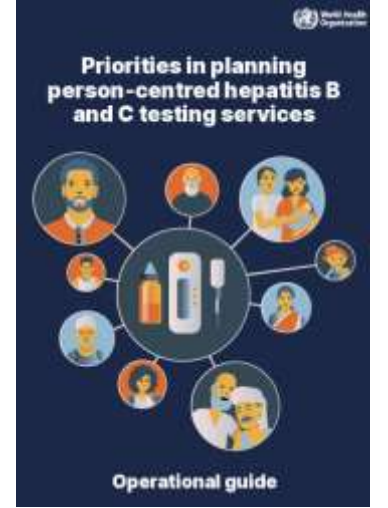


NSP: national strategic plan.

- Küresel ölçekte bakıldığında ülkelerin büyük çoğunluğunda HCV'e yönelik ulusal bir stratejik plan geliştirilmiş ve uygulamaya konulmuştur

Eliminasyon yolunda operasyonel yaklaşımlar

- Hızlı tanı testlerinin yaygınlaştırılması
- Reflex testler ile zaman kaybının önüne geçilmesi
- Kilit popölasyonlara odaklanma
- Birinci basamakta toplum tabanlı hizmet
- İğne ve enjektör programları
- Madde bağımlılarında tedavi programları
- Güvenli sağlık hizmeti uygulamaları
- Kan ürünleri güvenliği



Entegre stratejik yaklaşım



DSÖ HIV, viral hepatitler ve CYBH için ayrı bağımsız programlar değil , ortak sağlık alt yapısı ve stratejik plan üzerinden yönetilmesini hedeflemekte ve önermektedir



Teşekkür ederim

