Tibbi Mikrobiyolojide Güncel Konular

Editör
DİDEM ÖZGÜR
BURCU GÜRER GİRAY

BIDGE

BİDGE Yayınları

TIBBİ MİKROBİYOLOJİDE GÜNCEL KONULAR

Editör: DOÇ. DR. DİDEM ÖZGÜR VE DOÇ. DR. BURCU GÜRER GİRAY

ISBN: 978-625-372-894-6

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 20.12.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374
Yayın hakları © BİDGE Yayınları
www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com
Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.
Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

İÇİNDEKİLER

MYCOBACTERİUM TUBERCULOSİS VİRÜLANS MEKANİZMALARINA İLİŞKİN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR . 4

EFDAL OKTAY GÜLTEKİN 4

HEPATİT E VİRÜS ENFEKSİYONLARI 19

GÜLSÜM KAYA 19

HEPATIT C VIRÜSÜ ENFEKSIYONUNDA EPIDEMIYOLOJIK ÖZELLIKLER VE BIYOKIMYASAL GÖSTERGELERIN TANISAL ROLÜ 38

GÖKÇE GÜVEN AÇIK 38

MYCOBACTERİUM TUBERCULOSİS VİRÜLANS MEKANİZMALARINA İLİŞKİN GÜNCEL ARAŞTIRMALAR

EFDAL OKTAY GÜLTEKİN[1]

Giriş

Tüberküloz (TB), 2023 yılında dünya genelinde tahmini 10,8 milyon vaka ile en ölümcül enfeksiyon hastalıklarından biri olmayı sürdürmekte olup, bu vakaların %6,1'i HIV ile yaşayan kişilerde görülmüştür (World Health Organization [WHO], 2024). Tedavide önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, etken olan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) konak bağışıklığından kaçmak için gelişmiş mekanizmalar geliştirmiştir; bu durum kronik enfeksiyon oluşumuna yol açmaktadır. 2024 Küresel TB Raporu, TB ile mücadelede devam eden zorluklara dikkat çekmekte ve 2023 yılında insidansta hafif bir düşüş olmasına rağmen TB'nin hâlâ dünya çapında en fazla ölüme yol açan enfeksiyon etkeni olduğunu bildirmektedir. TB'ye bağlı ölümler yalnızca %23 oranında azalmıştır, ki bu oran hedeflenen %75'lik düşüşün çok altındadır (WHO, 2024). Bu yüksek mortalitenin devam etmesi, TB

[1] Doç. Dr., Toros Üniversitesi ,Sağlık Bilimleri MYO, Mersin, Türkiye. 0000-0002-0962-152X

patogenezinin ve Mtb'nin kalıcılığını mümkün kılan konak–patojen etkileşimlerinin daha iyi anlaşılmasına duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Rifampisin ve izoniazid gibi birinci basamak ilaçlar ile BCG aşısı TB tedavisi ve korunmasında mevcut olsa da, tedavi süresinin uzun olması ve çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB) suşlarının ortaya çıkması, TB'nin geleneksel tedavilerle yönetimini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle TB ile mücadelede yeni yaklaşımların geliştirilmesi kritik önem taşımaktadır. Mtb'nin virülans faktörleri, konak bağışıklığının düzenlenmesinde ve hastalığın yayılmasını kolaylaştırmada temel roller oynadığından, bu faktörlerin incelenmesi TB tedavisi ve anti-tüberküloz ilaç geliştirme çalışmalarına yeni perspektifler sunabilir (Nasiri, Venketaraman, 2025). Bu derleme, Mtb'nin virülans faktörleri üzerine gerçekleştirilen en güncel araştırmaları özetleyerek hedefe yönelik tüberküloz tedavisi için yeni bakış açıları sunmayı amaçlamaktadır.

Enzimler

Mtb'de proteazlar, asetiltransferazlar ve kinazlar gibi çok çeşitli enzimler bulunur. Bu enzimler, bakterinin büyümesi, metabolizması, ilaç direnci ve patojenitesi için hayati önem taşır (Li & ark., 2019). Enfeksiyon sırasında karşılaşılan çeşitli stres koşullarına uyum sağlamasını ve temel biyokimyasal reaksiyonları gerçekleştirmesini mümkün kılarlar (Huang & ark., 2023).

Serin proteazlar, sistein proteazlar, aspartik proteazlar ve metalloproteinazlar dahil olmak üzere proteazlar; çok çeşitli hastalıklarda rol oynayan farklı enzim gruplarıdır. Proteazların yaklaşık üçte biri serin proteazlardan oluşur ve bunlar proteinlerdeki peptit bağlarını keserek hedef hücre invazyonu ve immün düzenlemede kritik roller üstlenir (Tang & ark., 2023).

Hücre duvarında lokalize yeni bir serin proteaz olan Rv1043c de incelenmiştir. Rv1043c aşırı ifade eden rekombinant suşlarla enfekte edilen farelerde, boş plazmit taşıyan suşlarla enfekte farelere kıyasla ciddi akciğer hasarı ve daha yüksek bakteri yükü gözlenmiştir. Bu bulgular, Rv1043c'nin in vivo koşullarda Mycobacterium suşlarının hayatta kalmasını önemli ölçüde artırdığını ve akciğer hücrelerinde hasar ve apoptoza yol açtığını göstermektedir (Tang & ark., 2023). Rv3090, hücre zarları ve hücre duvarlarında bulunan bir serin proteazdır ve makrofajlarda geç apoptozu indükleyerek Mtb'nin patojenitesine ve yayılımına katkıda bulunur. Rekombinant Ms-Rv3090 aşırı ifade eden suşlarla enfekte edilen farelerde yaygın karaciğer nodülleri ve akciğerlerde hemorajik nekroz gözlenmiştir. Serum sitokin analizleri TNF-α, IL-6 ve IL-1β düzeylerinde belirgin artış göstermiştir (Cui & ark., 2022).

HtpG (Rv2299), oldukça korunmuş Hsp90 protein ailesine ait, metal bağımlı bir ATPazdır ve stabil dimerik bir yapıya sahiptir. HtpG; ATP bağlanmasını sağlayan amino-terminal domen, ATP hidrolizi ve substrat protein bağlanmasını yöneten merkezi domen ve dimerleşme için gerekli karboksi-terminal domen olmak üzere üç farklı bölgeden oluşur (Mangla, Singh &Agarwal, 2023). HtpG, DnaK gibi birçok Mtb şaperon molekülü ile sinerji içinde çalışarak protein katlanmasına yardımcı olur ve Mtb'yi stres yanıtlarından koruyarak konağın içinde hayatta kalmasına katkıda bulunur (Berisio & ark., 2024). Ek olarak, HtpG dendritik hücreleri aktive eder ve T-hücre farklılaşmasını indükler. HtpG'nin T-hücre antijeni ESTA-6 ile füzyonu, antijenik özelliklerini daha da artırır ve onu umut vadeden bir aşı antijeni haline getirir (Moreira & ark., 2020).

Mtb'de bulunan bakteriyel üreaz C (UreC, Rv1850), makrofajlarda alkaliniteyi artırır ve üreyi amonyak ile karbamata hidrolize ederek bakteriyel metabolizma için nitrojen kaynağı sağlar. UreC aynı zamanda konak DNA tamirini inhibe eder; bu durum çift

sarmallı DNA kırıklarının her iki tamir yolunu da güçlü şekilde etkiler (Liu & ark, 2023). UreC'nin inhibisyonunun mikobakteriyel temizliği artırması, bu enzimin—ilaç dirençli suşlar dahil—TB'ye karşı potansiyel bir terapötik hedef olduğunu göstermektedir (Kafarski & Talma, 2018).

Rv0428c, enfekte makrofajların fagosomlarında benzersiz biçimde bulunur, geniş bir pH aralığında stabil kalır ve 60 °C'ye kadar üçüncül yapısını korur. Rekombinant Mycobacterium türlerinde Rv0428c'nin aşırı ekspresyonu, hızlanmış bakteri büyümesi, değişmiş koloni morfolojisi ve asidik ile besin kısıtlı koşullar altında gelişmiş bakteri hayatta kalması ile sonuçlanmıştır (harma& ark., 2022)

Rv1654 (ArgB), Mtb'de de novo arginin biyosentezi için gerekli bir asetilglutamat kinazdır. Yakın tarihli çalışmalar, Rv1654'ün makrofajlarda MAPK aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin üretimi yoluyl.a apoptozu indüklediğini göstermiştir. Bu süreç, mitokondriyal bağımlı bir yolak ve ROS aracılı JNK sinyal yolu üzerinden gerçekleşmektedir (Lee & ark., 2021).

Metabolizma ile İlişkili Protein

Metabolizma ile ilişkili proteinler, Mtb'de enerji metabolizması ve biyolojik yapı taşlarının sentezi için kritik öneme sahiptir. Bu proteinler, trikarboksilik asit döngüsü, glikoliz, yağ asitlerinin ve amino asitlerin sentezi ile metabolizması gibi yolaklarda görev alarak Mtb'nin enerji elde etmesine ve hücrelerin ihtiyaç duyduğu biyomolekülleri sentezlemesine yardımcı olur. Bu proteinler yalnızca bakterinin kendi metabolizmasını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda konağın metabolik süreçlerini de etkiler ve bu nedenle anti-tüberküloz ilaçlar için potansiyel hedefler olarak kabul edilir (Gago, Diacovich & Gramajo, 2018). Mtb, büyüme için karbon kaynakları, amino asitler, azot kaynakları, pürinler ve metal iyonları gibi temel besinlere ve kofaktörlere ihtiyaç duyar. Bu

bileşenler, belirli enzimlerin katılımı olmadan sentezlenemez veya metabolize edilemez. Bu enzimlerde meydana gelen değişiklikler, Mtb'nin virülansını etkileyebilir. Açlık veya persistanlık dönemlerinde, serbest trehaloz çeşitli enzimler tarafından metabolize edilerek G1P ve glukoz oluşturur. G1P, Rv3400 için bir substrattır ve bu enzim tarafından G6P'ye dönüştürülür. G6P daha sonra glikoliz veya pentoz fosfat yoluna girerek ATP ve NADPH üretiminde kullanılır ve böylece hücre hayatta kalmasını destekler. Bu nedenle Rv3400, Mtb trehaloz metabolizmasında kilit bir enzimdir ve Mtb virülansı ile yakından ilişkilidir (Singh, Karthikeyan & Thakur., 2024).

Rv3400, metal bağımlı bir enzim olan β-fosfoglukoz mutazı (β-PGM) kodlar ve temel olarak β-D-glukoz 1-fosfatın (G1P) β-D-glukoz 6-fosfata (G6P) izomerizasyonunu katalize eder. Mtb, karbon kaynağı olarak lipidleri ve çeşitli şekerleri kullanabilmekte olup, trehaloz en yaygın bileşiklerden biridir. Trehaloz, hem karbon hem de enerji kaynağı olarak işlev görmesinin yanı sıra Mtb'yi ozmotik strese, kuruma ve donmaya karşı koruyarak fizyolojisinde kritik bir rol oynar (Harland & ark., 2008).

Sitokrom P138 enzimi (CYP138), Mtb H37Rv genomunda bulunan ve Mycobacterium'un hayatta kalması ile patojenitesinde önemli roller üstlenen 20 farklı CYP genini içeren mono-oksijenaz süper ailesine aittir. Mtb'de birden fazla CYP'nin biyokimyasal karakterizasyonu, bu enzimlerin bakteriyel virülans ve metabolizma için kritik olduğunu göstermiştir (Ortega & ark, 2019). FadE9 (Rv0752c), izobütiril-CoA dehidrogenaz (IBDH) olarak tanımlanmış, Acyl-CoA dehidrogenaz (ACAD) ailesine ait bir enzimdir ve valin katabolizmasının üçüncü basamağında görev alır. FAD varlığında izobütiril-CoA'yı metakrilol-CoA'ya dönüştürür (Rani & ark, 2019). FadE9'un kaybı, çeşitli metabolik yolları doğrudan veya dolaylı olarak etkiler. Temel amino asitlerin katabolizmasındaki kritik rolü göz önüne alındığında, FadE9'un TB

tedavisi için değerli bir hedef olabileceği düşünülmekte, ancak kesin işlevi hâlen araştırılmaktadır.

Rv3816c'nin bir asiltransferaz olarak işlev gördüğü ve acylglycerol-3-phosphate acyltransferase (AGPAT) enzimlerine özgü dört karakteristik motifin tümünü içerdiği öne sürülmektedir. Bir membrana bağlı enzim olarak Rv3816c, zincir uzunluğu 16 veya 18 olan tekli doymamış yağ asidi-koenzim A'dan acylglycerol-3-phosphate'e (LPA) acyl-3-fosfat grubunun transferini katalize ederek fosfatidik asit (PA) üretir. Bu reaksiyon, triasilgliserol (TAG) biyosentezinin ikinci basamağını temsil eder (Santoshi & ark., 2024).

LldD2 (rv1872c), laktat dehidrogenaz (LDH) LldD2'yi kodlar ve laktatın pirüvata oksidasyonunu katalize ederek Mtb'nin in vitro koşullarda L-laktatı tek karbon kaynağı olarak kullanabilmesini sağlar. ΔlldD2 mutantı, insan makrofajlarında zayıflamış replikasyon göstermiş ve belirgin büyüme kusurları sergilemiştir; bu durum laktat metabolizmasının hücre içi büyüme için kritik olduğunu göstermektedir (Billig & ark., 2017).

Salgı Sistemi ve Salgılanan Proteinler

Salgı proteinleri, Mtb tarafından salgılanarak enfeksiyonun erken ve orta evrelerinde hücre dışına bırakılır. Bu proteinler, kültür ortamında serbest halde bulunabilir veya enfekte konakların fagositik hücrelerinde lokalize olabilir. ESX (erken salgılanan antijenik hedef) sistemi aracılığıyla konak–patojen etkileşimlerini düzenlemede kritik roller üstlenirler. Hem virülans faktörleri hem de konağın bağışıklık yanıtının temel hedefleri olarak işlev görürler. Hücre duvarı sentezi, immün kaçış, stres adaptasyonu ve yayılım gibi süreçlerde görev aldıkları için, tanı ve aşı tasarımı açısından önemli hedeflerdir (Pal, Bisht & Mukhopadhyay, 2022).

6 kDa erken salgılanan antijenik hedef" (ESAT-6, EsxA olarak da bilinir), ESAT-6 sekresyon sistemi-1 (ESX-1) diğer adıyla Tip VII sekresyon sistemi tarafından salgılanan başlıca Mtb virülans faktörüdür. ESAT-6 ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşim, tüberkülozun immünopatogenezinde belirleyici bir rol oynar. Yakın tarihli çalışmalar, enfeksiyonun erken evrelerinde ESAT-6'nın öncelikle M1 makrofaj polarizasyonunu desteklediğini göstermiştir; M1 makrofajlar inflamatuvar yanıtın önemli bileşenleridir. İleri evrelerde ise ESAT-6, TLR4/MyD88/NF-κB sinyal yolu aracılığıyla M1'den M2 makrofajlara geçişi indükler veya M1 makrofaj apoptozuna neden olarak Mtb'nin bağışıklık kaçışını kolaylaştırır (Sun & ark, 2024). ESAT-6'nın konak hücrelerdeki çok yönlü immün yanıtları düzenlemedeki rolü ve yüksek immünojenisitesi, onu tüberküloza özgü tanı reaktifleri ile yeni aşıların geliştirilmesi için kritik bir hedef haline getirmektedir (Anes & ark., 2023).

CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10), ESAT-6'nın şaperon proteini olup önemli bir diğer virülans faktörüdür. esxA (ESAT-6) ve esxB (CFP-10) genleri Mtb genomunun RD-1 bölgesinde yan yana bulunur ve birlikte transkribe edilerek konağın immün yanıtını bozan ve toksisite oluşturan sıkı bir heterodimer oluştururlar (Gao & ark., 2024).

Transkripsiyonel Düzenleyici

Mtb'nin transkripsiyonel düzenleyicileri, sigma faktörleri ve iki bileşenli sistemler gibi proteinlerden oluşan ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde temel rol oynayan bir sınıftır. Bu düzenleyiciler, spesifik DNA dizilerine bağlanarak konak ortamındaki değişiklikleri algılar ve Mtb'nin büyümesini, metabolizmasını ve latent enfeksiyon sürecini etkiler (Oh & ark., 2023). Enfeksiyonun farklı evrelerine ve çevresel koşullara uyum sağlama yeteneği için vazgeçilmezdirler. Bakteriler, çevresel koşullara uyum sağlayabilmek için gen transkripsiyonunu çevresel

değişikliklere yanıt olarak modüle eden transkripsiyonel düzenleyiciler kullanırlar. Sigma faktörleri, RNA polimerazın çekirdek enzimine bağlanarak promotör özgüllüğü kazandıran en belirgin transkripsiyonel düzenleyiciler arasında yer alır. Ekstrasellüler fonksiyon (ECF) sigma faktör ailesinin bir üyesi olan SigE, fagozom olgunlaşmasını engellemede, virülansın düzenlenmesinde ve yüzey stresi, oksidatif stres, asidik pH ve fosfat kıtlığı gibi çeşitli çevresel streslere yanıt vermede kritik öneme sahiptir (Manganelli & ark., 2023).

Diğer Virülans Faktörleri

Bu proteinlere ek olarak, hücre duvarı sentezi ve taşıma fonksiyonlarında görev alan çeşitli diğer virülans faktörleri de Mtb'nin konağı enfekte etmesi ve patojenitesine katkıda bulunması açısından kritik öneme sahiptir. Birlikte ele alındığında, bu proteinler ve enzimler Mtb'nin konak içinde kalıcılığını sürdürmek ve hastalığa neden olmak için kullandığı karmaşık ve çok yönlü stratejileri ortaya koymaktadır. Rv0495c, henüz karakterize edilmemiş bir protein olmakla birlikte, Mtb'nin kolesterol üzerinde büyümesi için gereklidir. Son çalışmalar, Rv0495c'nin hücre içi redoks homeostazının sürdürülmesinde kritik bir rol oynadığını göstermiştir. *rv0495c* geninin silinmesi, in vitro koşullarda yavaş büyümeye ve tüm birinci basamak anti-tüberküloz ilaçlara karşı artmış duyarlılığa yol açmıştır (Griffin & ark., 2011).

Mikolik asit, 60–90 karbon atomundan oluşan uzun zincirli bir yağ asidi ve Mycobacterium hücre duvarının başlıca bileşenidir. Üç temel yapısal tipi vardır: α-mikolik asit, keto-mikolik asit ve metoksi-mikolik asit. α-mikolik asit en bol bulunan tip olup, iki cis-siklopropan halkası içerirken; keto ve metoksi türleri bir cis ve bir trans siklopropan halkası içerir. Mikolik asit, hücre duvarı yapısının stabilitesinde, yoğunluğunun korunmasında, patojenitenin

sürdürülmesinde ve antibiyotik direncinin sağlanmasında kritik rol oynar (Jankute & ark., 2015).

Fosfatidilinozitol manosidler (PIM'ler), Mycobacterium hücre zarındaki en bol glikolipidlerdir; lipomannan (LM) ve lipoarabinomannan (LAM) ise hücre duvarı ve zar için kritik bileşenlerdir. PIM'ler, mannoz birimlerinin sayısı ve asilasyon seviyesine göre çeşitlilik gösterir. Virülan suşlar, makrofaj alımını kolaylaştıran mannoz reseptörüne (MR) bağlanan beş veya altı mannoz içeren PIM'lere sahiptir (Ramon-Luing & ark, 2023).

Sonuç

Mtb virülans faktörlerine yönelik artan ilgi, anti-tüberküloz ilaç araştırmaları için yeni hedefler ve yönelimler ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca mikobakterilerde hücre duvarı yolak hedeflerine ve bunların inhibitörlerine yönelik araştırmalar özellikle InhA inhibitörleri (INH, ETH, tetrahidropiran ve diaryl eterler dahil) mikolik asit sentezinin baskılanması yoluyla TB ilaç keşfini hızlandırmaktadır (Verma & ark., 2023).

Tüberküloz tedavisinde izoniyazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) gibi birçok ilaç mevcut olmasına rağmen, bunların bir kısmı ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. İlaç dirençli TB, bu yan etkiler ve tedavi süresinin altı aya kadar uzayabilmesi nedeniyle daha da karmaşık hale gelir. Bu uzun tedavi süresi, yetersiz beslenme ve bağışıklık baskılanması gibi durumlarla birleştiğinde latent enfeksiyon riskini ve relapsları artırmaktadır. Bunun temel nedeni, uzun süreli tedavinin Mtb'de konakta bazı spesifik genlerde genetik mutasyonlara yol açarak ilaca direnç gelişmesine sebep olmasıdır (Patil K& ark., 2018).

İnterferon-gamma salınım testi (IGRA) ise ESAT-6 ve CFP-10 içeren Mtb'ye özgü antijenlere karşı T hücre aracılı immün yanıtı in vitro olarak ölçer. TST ile karşılaştırıldığında IGRA'nın duyarlılık,

özgüllük ve tanısal doğruluğu daha yüksektir; bu nedenle IGRA, klinisyenlere daha güvenilir tanısal bilgi sağlar (Peng& ark., 2024).

Bu nedenle, ilaca dirençli TB'yi teşhis etmek için daha doğru ve hızlı testlere, ayrıca ilaç dirençli suşların ortaya çıkmasını önlemek için yeni antibiyotiklere ve daha kısa tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır. Bu bağlamda oksazolidinonlar, nitroimidazoller, benzotiyazinonlar ve diarylkinolinler gibi birçok yeni anti-tüberküloz ilaç klinik çalışmalardan geçmektedir (Tetali & ark., 2020). 2030 yılına kadar küresel tüberküloz salgınını sona erdirme hedefine ulaşmak için, daha etkili anti-tüberküloz ilaçların ve aşıların geliştirilmesi hayati önem taşımaktadır. Mtb virülans faktörlerinin anlaşılması, tüberküloz patogenezinin aydınlatılması, araştırmaların yönlendirilmesi ve yeni ilaç geliştirme için terapötik hedeflerin tanımlanması açısından kritik değere sahiptir ve TB'nin önlenmesi ile tedavisinde belirleyici olacaktır.

Kaynakça

Anes, E., Pires, D., Mandal, M., & Azevedo-Pereira, J. M. (2023). ESAT-6, a major virulence factor of *Mycobacterium tuberculosis*. *Biomolecules, 13*(6), 968. https://doi.org/10.3390/biom13060968.

Berisio, R., Barra, G., Napolitano, V., et al. (2024). HtpG—a major virulence factor and a promising vaccine antigen against *Mycobacterium tuberculosis*. *Biomolecules, 14*(4), 471. https://doi.org/10.3390/biom14040471.

Billig, S., Schneefeld, M., Huber, C., Grassl, G. A., Eisenreich, W., & Bange, F. C. (2017). Lactate oxidation facilitates growth of *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages. *Scientific Reports, 7*, 6484. https://doi.org/10.1038/s41598-017-06755-x.

Cui, Y. Y., Tang, Y. Y., Shao, M. Z., et al. (2022). *Mycobacterium tuberculosis* protease Rv3090 is associated with late cell apoptosis and participates in organ injuries and mycobacterial dissemination in mice. *Microbial Pathogenesis, 173*, 105880. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105880.

Gago, G., Diacovich, L., & Gramajo, H. (2018). Lipid metabolism and its implication in mycobacteria–host interaction. *Current Opinion in Microbiology, 41*, 36–42. https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.11.014.

Gao, L., Luo, L. S., Wu, X. Y., et al. (2024). Advances in the virulence factors ESAT-6 and CFP-10 of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Pathogen Biology*, (1), 96–100.

Griffin, J. E., Gawronski, J. D., DeJesus, M. A., Ioerger, T. R., Akerley, B. J., & Sassetti, C. M. (2011). High-resolution phenotypic profiling defines genes essential for mycobacterial

growth and cholesterol catabolism. *PLoS Pathogens, 7*(9), e1002251. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002251.

Harland, C. W., Rabuka, D., Bertozzi, C. R., & Parthasarathy, R. (2008). The *Mycobacterium tuberculosis* virulence factor trehalose dimycolate imparts desiccation resistance to model mycobacterial membranes. *Biophysical Journal, 94*(12), 4718–4724. https://doi.org/10.1529/biophysj.107.127704.

Huang, Y. X., Zhu, C. Z., Pan, L. P., & Zhang, Z. D. (2023). The role of *Mycobacterium tuberculosis* acetyltransferase and protein acetylation modifications in tuberculosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 13*, 1218583. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1218583.

Jankute, M., Cox, J. A. G., Harrison, J., & Besra, G. S. (2015). Assembly of the mycobacterial cell wall. *Annual Review of Microbiology, 69*, 405–423. https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104121.

Kafarski, P., & Talma, M. (2018). Recent advances in design of new urease inhibitors: A review. *Journal of Advanced Research, 13*, 101–112. https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.01.002.

Lee, K. I., Choi, S., Choi, H. G., et al. (2021). Recombinant Rv1654 protein of *Mycobacterium tuberculosis* induces mitochondria-mediated apoptosis in macrophage. *Microbiology and Immunology, 65*(4), 178–188. https://doi.org/10.1111/1348-0421.12883.

Li, H., Dang, G. H., Liu, H. X., et al. (2019). Characterization of a novel *Mycobacterium tuberculosis* serine protease (Rv3194c): Activity and pathogenicity. *Tuberculosis, 119*, 101880. https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.101880.

Liu, S. S., Guan, L. R., Peng, C., et al. (2023). *Mycobacterium tuberculosis* suppresses host DNA repair to boost its

intracellular survival. *Cell Host & Microbe, 31*(11), 1820–1836.e10. https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.09.006.

Mangla, N., Singh, R., & Agarwal, N. (2023). HtpG is a metal-dependent chaperone assisting the DnaK/DnaJ/GrpE system of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology Spectrum, 11*(3), e00312-23. https://doi.org/10.1128/spectrum.00312-23.

Manganelli, R., Cioetto-Mazzabo, L., Segafreddo, G., et al. (2023). SigE: A master regulator of *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Microbiology, 14*, 1075143. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1075143.

Moreira, M., Ruggiero, A., Esposito, L., Choi, H. G., Kim, H. J., & Berisio, R. (2020). Structural features of HtpG_Mtb and HtpG–ESAT6_Mtb vaccine antigens against tuberculosis. *International Journal of Biological Macromolecules, 158*, 305–317. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.206.

Nasiri, M. J., & Venketaraman, V. (2025). Advances in host–pathogen interactions in tuberculosis: Emerging strategies for therapeutic intervention. *International Journal of Molecular Sciences, 26*, 1621. https://doi.org/10.3390/ijms26041621.

Oh, Y., Lee, H. N., Ko, E. M., et al. (2023). Mycobacterial regulatory systems involved in gene expression under respiration-inhibitory conditions. *Journal of Microbiology, 61*(3), 297–315. https://doi.org/10.1007/s12275-023-2520-0.

Ortega Ugalde, S., Boot, M., Commandeur, J. N. M., Jennings, P., Bitter, W., & Vos, J. C. (2019). Function, essentiality, and expression of cytochrome P450 enzymes in *Mycobacterium tuberculosis*. *Applied Microbiology and Biotechnology, 103*(9), 3597–3614. https://doi.org/10.1007/s00253-019-09777-2.

Pal, R., Bisht, M. K., & Mukhopadhyay, S. (2022). Secretory proteins of *Mycobacterium tuberculosis* and their roles in

modulation of host immune responses. *FEBS Journal, 289*(14), 4146–4171. https://doi.org/10.1111/febs.16298.

Patil, K., Bagade, S., Bonde, S., Sharma, S., & Saraogi, G. (2018). Recent therapeutic approaches for the management of tuberculosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 99*, 735–745. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.077.

Peng, L., Ma, W. J., Zhong, L., et al. (2024). Diagnostic accuracy of *Mycobacterium tuberculosis* antigen-based skin tests. *Pathogens, 13*(12), 1050. doi.org/10.3390/pathogens13121050.

Ramon-Luing, L. A., Palacios, Y., Ruiz, A., et al. (2023). Virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis* as modulators of cell death mechanisms. *Pathogens, 12*(6), 839. https://doi.org/10.3390/pathogens12060839.

Rani, N., Hazra, S., Singh, A., & Surolia, A. (2019). Functional annotation of putative *fadE9* of *Mycobacterium tuberculosis* as isobutyryl-CoA dehydrogenase involved in valine catabolism. *International Journal of Biological Macromolecules, 122*, 45–57. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.064.

Sharma, A., Kumar, A., Rashid, M., Amnekar, R. V., Gupta, S., & Kaur, J. (2022). A phagosomally expressed gene, rv0428c, of mycobacterium tuberculosis demonstrates acetyl transferase activity and plays a protective role under stress conditions. *The Protein Journal*, *41*(2), 260-273.

Santoshi, M., Bansia, H., Hussain, M., Jha, A. K., & Nagaraja, V. (2024). Identification of a 1-acylglycerol-3-phosphate acyltransferase from *Mycobacterium tuberculosis*, a key enzyme involved in triacylglycerol biosynthesis. *Molecular Microbiology, 121*(6), 1164–1181. https://doi.org/10.1111/mmi.15192.

Singh, L., Karthikeyan, S., & Thakur, K. G. (2024). Biochemical and structural characterization reveals *Rv3400* codes

for β-phosphoglucomutase in *Mycobacterium tuberculosis*. *Protein Science, 33*(4), e4943. https://doi.org/10.1002/pro.4943.

Sun, F., Li, J. B., Cao, L., & Yan, C. Z. (2024). *Mycobacterium tuberculosis* virulence protein ESAT-6 influences M1/M2 polarization and macrophage apoptosis to regulate tuberculosis progression. *Genes & Genomics, 46*(1), 37–47. https://doi.org/10.1007/s13258-023-01469-1.

Tang, Y. Y., Cui, Y. Y., Jiang, Y. Y., et al. (2023). Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* serine protease Rv1043c in enzymology and pathogenicity in mice. *Journal of Integrative Agriculture, 22*(12), 3755–3768. doi.org/10.1016/j.jia.2023.05.024.

Tetali, S. R., Kunapaeddi, E., Mailavaram, R. P., et al. (2020). Current advances in the clinical development of anti-tubercular agents. *Tuberculosis, 125*, 101989. doi.org/10.1016/j.tube.2020.101989.

Verma, A., Naik, B., Kumar, V., et al. (2023). Revolutionizing tuberculosis treatment: Uncovering new drugs and breakthrough inhibitors to combat drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Infectious Diseases, 9*(12), 2369–2385. hdoi.org/10.1021/acsinfecdis.3c00405.

World Health Organization. (2024). *Global tuberculosis report 2024*. World Health Organization.

HEPATİT E VİRÜS ENFEKSİYONLARI

GÜLSÜM KAYA[1]

Giriş

Hepatit E virüsü, bir RNA virüsü olup karaciğer enfeksiyonu etkenidir (Raji & ark., 2022). HEV, fekal-oral yolla bulaşan ve insanlarda akut ile kronik hepatit gelişimine neden olabilen, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hijyen koşullarının yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde ve yarı tropikal bölgelerde yer alan ülkelerde, HEV sıklıkla akut Hepatit E salgınlarına yol açmaktadır (Keçeci & Kefeli, 2025).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, HEV 2021 yılında dünya genelinde 3.450 kişinin ölümüne ve tahmini 19,47 milyon akut hepatit olgusuna neden olmuş; akut hepatit ile ilişkili meydana gelen sağlık sorunlarının ve dolaylı olarak ölümlerin %5,4'ünden sorumlu olmuştur (DSÖ, 2025). HEV genellikle kendi kendini sınırlayan akut viral hepatite yol açmakla birlikte, nörolojik ve diğer karaciğer dışı bulguların da eşlik ettiği belirtilerle seyreden

[1] Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yalova, Türkiye. 0000-0003-2517-5512

kronik enfeksiyonlar klinik açıdan giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Wang & Meng, 2021a).

HEV zarfsız, pozitif yönlü, tek sarmallı RNA virüsüdür ve ikosahedral simetriye sahiptir (Worm & ark., 2002). Hepeviridae ailesi içinde *Orthohepevirus* cinsinde sınıflandırılan HEV, yuvarlak yapıda olup yaklaşık 27–34 nm çapındadır. Virüs, özellikle Afrika, Asya ve Güney Amerika'nın birçok bölgesinde olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde önemli akut hepatit E salgınlarından sorumludur. HEV'in dört farklı genotipi (genotip 1–4) ve tek bir serotipi bulunmaktadır. Genotip 1 ve 2 yalnızca insanları enfekte ederken, genotip 3 ve 4 başta domuzlar olmak üzere çeşitli hayvan türlerinde enfeksiyona yol açmaktadır (Kırdar, 2012; Keçeci & Kefeli, 2025). HEV, geniş bir konak spektrumuna sahip zoonotik bir patojen olup; farklı hayvan türlerinden kaynaklanan HEV suşlarının tür bariyerlerini aşarak insanlarda enfeksiyona yol açabildiği bilinmektedir (Wang & Meng, 2021b).

Bulaş yolu fekal-oral yolla ve sıklıkla kontamine içme suyu ile olmakla birlikte hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde çiğ veya yetersiz pişirilmiş hayvansal et ürünleri gibi kontamine gıdaların tüketimi yoluyla da insanlara bulaşabilmektedir (Kırdar, 2012, Wang & Meng, 2021a). HEV enfeksiyonu çoğu bireyde asemptomatik ya da hafif klinik seyir göstermesine karşın, gebeler, immünsüprese hastalar ve kronik karaciğer hastalığı bulunan bireylerde ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir. Özellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde fulminan hepatit gelişme riskinin belirgin şekilde arttığı ve bu durumun yüksek maternal ve fetal mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Keçeci & Kefeli, 2025).

Epidemiyoloji

Salgınlar sırasında yürütülen epidemiyolojik saha çalışmaları, HEV bulaş dinamikleri ve hastalık özelliklerine ilişkin önemli bilgiler sağlamaktadır. HEV salgınları çoğunlukla hijyen koşullarının yetersiz olduğu bölgelerde kontamine su kaynaklarıyla ilişkilendirilmekte ve fekal-oral yolla bulaş temel bulaş yolu olarak öne çıkmaktadır. En yüksek atak hızları 15–40 yaş arası genç yetişkinlerde gözlenirken, özellikle üçüncü trimesterdeki gebelerde mortalite oranlarının belirgin biçimde arttığı bildirilmektedir. Kişiden kişiye bulaşmanın sınırlı olması ve dikey bulaşın mümkün olabilmesi, enfeksiyonun epidemiyolojik özellikleri arasında yer almaktadır. Endemik bölgelerde anti-HEV IgG seroprevalansının düşük olması ve kronik semptomların nadir görülmesi, HEV enfeksiyonunun kendine özgü bağışıklık ve klinik paternini düşündürmektedir. Salgınların ortaya çıkışı ve yayılımı; temiz suya erişimdeki yetersizlik, hijyen koşulları ve nüfus yoğunluğu ile yakından ilişkili olup, HEV partiküllerinin kanalizasyon sistemlerinde saptanmış olması çevresel bulaşın önemini desteklemektedir (Worm & ark., 2002).

HEV enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde uzun süredir endemik kabul edilmekle birlikte, tanısal testlerin sınırlılığı ve hepatit A virüsü (HAV) ile klinik benzerlikler gerçek prevalansın belirlenmesini güçleştirmektedir. Mevsimsel özellik gösteren salgınlar özellikle yaz aylarında ortaya çıkmakta ve enfeksiyon erişkinlerde çocuklara kıyasla daha sık ve daha belirgin klinik tabloyla seyretmektedir. Çocuklarda enfeksiyonun çoğunlukla subklinik olması, bu yaş grubunda bildirilen düşük insidansı açıklamaktadır.

Coğrafi olarak HEV, Orta ve Güney Asya'da epidemik özellik gösterirken; Orta Doğu, Afrika ve Orta Amerika'da çok sayıda büyük ölçekli salgın bildirilmiştir. Genotip dağılımı açısından

genotip 1'in özellikle Güney ve Orta Asya'da yaygın olduğu, diğer genotiplerin ise farklı coğrafi bölgelerde baskın olduğu bildirilmektedir. Salgınlar genellikle uzun süreli seyretmekte ve yüzler ile binlerce kişiyi etkileyebilmektedir. Ortak su kaynaklarının kullanımı, aynı evde yaşam bulaşı artıran başlıca faktörlerden biridir (Raji & ark., 2022).

Gelişmekte olan ülkelerde HEV, sıklıkla HAV salgınlarıyla birlikte ortaya çıkan bir ko-enfeksiyon etkeni olarak bildirilmektedir. Su kaynaklı salgınlar özellikle HEV genotip 1 ve 2 ile ilişkilendirilirken, HEV'nin çevresel koşullara HAV'a kıyasla daha düşük dayanıklılığa sahip olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda daha düşük sıklıkta saptandığı belirtilmektedir (Yugo & Meng, 2013). Gelişmiş ülkelerde HEV enfeksiyonları başlangıçta endemik bölgelere seyahatle ilişkili kabul edilirken, son yıllarda seyahat öyküsü olmayan bireylerde genotip 3 ve 4'e bağlı, yerel kaynaklı sporadik olguların arttığı bildirilmektedir. Bu olgular çoğunlukla ileri yaştaki erkeklerde görülmekte ve akut viral hepatit vakalarının küçük ancak anlamlı bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır (Raji & ark., 2022).

Zoonotik bulaş HEV epidemiyolojisinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Genotip 3 ve 4 suşlarının domuz başta olmak üzere çeşitli evcil ve yabani hayvanlardan, ayrıca gıda ve çevresel kaynaklardan izole edilmesi, HEV'in hayvan rezervuarları içinde sürekli dolaşımda olduğunu göstermektedir.

Endemik olmayan ülkelerde sporadik HEV olguları %1–11 oranında bildirilmekle birlikte bu vakalar başlangıçta ağırlıklı olarak endemik bölgelere seyahatle ilişkilendirilmiştir. Ancak son yıllarda, seyahat öyküsü bulunmayan bireylerde yerel kaynaklı hepatit E vakalarında belirgin bir artış gözlenmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde sağlıklı popülasyonda HEV seroprevalansı %1–5 arasında değişmekte olup, bu oranların düşük akut hepatit E insidansı ile

uyumlu olmaması dikkat çekicidir (Ijaz & ark., 2005). Bu durumun, hayvan rezervuarlarıyla ilişkili zoonotik HEV enfeksiyonları sonucu gelişen subklinik olguları yansıtabileceği düşünülmektedir. Nitekim artan sayıda çalışma, HEV'nin vahşi ve evcil hayvanları kapsayan geniş bir rezervuar içerisinde dolaşım gösteren enzootik bir etken olduğunu desteklemektedir.

Taksonomi, virolojik yapı ve patogenez

HEV, dünya genelinde farklı hayvan türlerinde sürekli olarak yeni varyantları tanımlanan, yüksek genetik çeşitliliğe sahip bir patojendir ve bu durum virüsün taksonomik sınıflandırmasının zaman içinde dinamik biçimde değişmesine yol açmıştır. Güncel Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses-ICTV) sınıflandırmasına göre HEV, Hepeviridae ailesi içinde *Orthohepevirus* ve *Piscihepevirus* olmak üzere iki cinse ayrılmakta ve insan enfeksiyonlarından esas olarak *Orthohepevirus A* sorumludur. *Orthohepevirus A,* sekiz tanımlanmış genotip (HEV-1–8) içermekte; bunlardan HEV-1 ve HEV-2 yalnızca insanları enfekte ederek özellikle gelişmekte olan ülkelerde su kaynaklı salgınlara neden olurken, HEV-3 ve HEV-4 başta domuzlar olmak üzere hayvan rezervuarları aracılığıyla zoonotik bulaş sonucu sanayileşmiş ülkelerde yerel insan enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilmektedir. HEV-1 altı, HEV-2 iki, HEV-3 on bir ve HEV-4 dokuz alt genotip içermektedir. Bu ayrıntılı alt sınıflandırma, HEV'in belirgin genetik çeşitliliğini ve karmaşık evrimsel yapısını açık biçimde ortaya koymaktadır (Raji & ark., 2022).

HEV'in moleküler özelliklerinin anlaşılması, 1990'lı yılların başında virüsün izole edilmesi, klonlanması ve genom dizisinin belirlenmesiyle önemli ölçüde ilerleme kaydetmiştir. Bu gelişmeler, virüsün insan dışı deneysel modellerde çoğaltılabilmesi sayesinde mümkün olmuştur. HEV, yaklaşık 27–34 nm çapında, zarfsız ve ikosahedral yapıda, tek sarmallı pozitif polariteli RNA genomuna

sahip küçük bir virüstür. Yaklaşık 7,2 kb uzunluğundaki genomu, 5' ucunda kapak yapısı ve 3' ucunda poliadenilasyon içermektedir (Panda & Varma, 2013).

Hepatit E'nin patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte mevcut bilgiler büyük ölçüde sınırlı sayıdaki insan hücre kültürü sistemleri ve hayvan modellerinden elde edilen verilere dayanmaktadır (Aggarwal & Goel, 2019). Hepatit E klinik açıdan HAV'a benzer; akut kendi kendini sınırlayıcı hastalıktan semptomatik hastalığa, subklinik formdan fulminan forma kadar değişik klinik şekillerde kendini gösterebilir. Kuluçka süresi genellikle virüsün gastrointestinal sistem yoluyla organizmaya girişini izleyen 14 gün ile yaklaşık 10 hafta arasında değişmektedir (Favorov & ark., 1992). Organizmaya girdikten sonra virüs, bağırsak mukozasını geçerek portal ven aracılığı ile karaciğere gelir. Karaciğere ulaşmadan önce viral replikasyonun bağırsakta gerçekleşip gerçekleşmediği henüz netlik kazanmamıştır. Viral replikasyon kuluçka süresinin hemen hemen üçüncü haftasında hepatositlerde başlamakta ve bu süreç hepatosit hasarına bağlı klinik semptomların ortaya çıkışıyla zamansal olarak örtüşmektedir. Diğer bir taraftan çoğunlukla dışkıda HEV atılımıyla eş zamanlı olarak gelişen viremi, klinik semptomların başlamasından birkaç gün önce ortaya çıkmakta ve bunu izleyen 14-21 gün boyunca devam etmektedir (Aggarwal & ark., 2020). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar, viral dışkı atılımının viremiden daha uzun bir tespit penceresine sahip olduğunu ve yaklaşık 16 hafta boyunca devam edebildiğini göstermektedir (Zhang & ark., 2012). Viremide azalma gözlenirken, anti-HEV antikorlarının ortaya çıkışı, karaciğer hasarı ve serum transaminaz düzeylerindeki artış eş zamanlı olarak meydana gelmektedir. Bu durum, HEV ile enfekte hücrelerin organizma bağışıklık yanıtı tarafından elimine edildiğini güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Dolayısıyla, karaciğer hücresi lizisi veya

hepatosit hasarının viral replikasyonun doğrudan bir sonucu olma olasılığı düşüktür; çünkü hücre kültürü çalışmalarında HEV'nin belirgin bir sitopatik etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir.

Viral inokulum dozu, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilmektedir. Primatlarda yapılan çalışmalar, yüksek inokulum dozunun daha şiddetli karaciğer hasarına yol açtığını göstermektedir. Hastalığın şiddeti aynı zamanda konağın özelliklerine de bağlıdır. Özellikle gebelik, kontraseptif kullanımı, yaş ve önceden var olan karaciğer hastalıklarına sahip olan hastaların izlemi son derece önemlidir. Organizma bağışıklık yanıtı da hastalığın klinik gidişi üzerinde kritik bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte son zamanlarda organ transplantasyonu alıcıları veya lösemi gibi immünsüpresif durumdaki hastalarda HEV'in farklı klinik formlarının da görülebileceği bildirilmiştir (Kamar & ark., 2008).

Semptomların ortaya çıkmasını takiben kısa bir süre içinde, konakçı HEV'e karşı özgül antikor yanıtı geliştirmeye başlamaktadır. IgM antikorları, ALT düzeylerindeki maksimum yüksek düzeyinden hemen önce ortaya çıkmaktadır. Yüksek antikor düzeyi, ALT yüksek değeri ile yaklaşık olarak eş zamanlı gelişmekte ve bunu takiben hızla azalmaktadır (Krain & ark., 2014). Hastaların çoğunda, hastalığın başlangıcından 5–6 ay sonra IgM anti-HEV saptanamaz hale gelmektedir. IgG anti-HEV ise IgM anti-HEV'in saptanabilir hale gelmesinden kısa bir süre sonra ortaya çıkmakta, akut ve konvelesan dönem boyunca titreleri artmakta ve akut enfeksiyondan sonra bir yıla kadar saptanabilir düzeylerde kalmaktadır. IgG anti-HEV yanıtının süresi tam olarak bilinmemekle birlikte, akut enfeksiyondan 14 yıl sonrasına kadar saptanabildiği bildirilmiştir. Koruyucu bağışıklığın süresi kesin olarak belirlenmemiştir; ancak kısa süre içinde yeni enfeksiyona karşı koruma sağladığı bilinmektedir (Raji & ark., 2022).

Bulaş yolu

HEV esas olarak enterik yolla, ora-fekal bulaş mekanizmasıyla yayılmaktadır. Epidemik bölgelerde enfeksiyonun başlıca kaynağı kontamine içme suları iken, endüstrileşmiş ülkelerde bulaş dinamikleri zaman içerisinde belirgin değişiklik göstermiştir. Başlangıçta bu ülkelerde HEV enfeksiyonları ağırlıklı olarak endemik bölgelere seyahat öyküsü ile ilişkilendirilmiş olsa da, güncel veriler bulaşın çoğunlukla hayvan rezervuarları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Buna paralel olarak, gelişmiş ülkelerde bildirilen klinik olgu sayısına kıyasla HEV seroprevalansının beklenenden daha yüksek olduğu ve enfeksiyonun önemli ölçüde tanı dışı kaldığı düşünülmektedir (Teshale & ark., 2010).

Kontamine su ve gıdaların tüketilmesine bağlı olarak HEV fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bu bulaş yolu sıklıkla geniş çaplı salgınlara yol açarken, HAV ve diğer enterik virüslerden farklı olarak HEV'nin insandan insana bulaşı nadirdir. Bununla birlikte, transfüzyon yoluyla ve vertikal geçiş gibi alternatif bulaş yollarının giderek daha sık bildirildiği dikkat çekmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde kan transfüzyonunun önemli bir bulaş yolu hâline geldiği bildirilmektedir. Vertikal bulaşın klinik önemi giderek artmakta birlikte yakın zamanda yapılan bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerde HEV enfeksiyonunun her yıl artan maternal mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hewitt & ark., 2014; Kumar& ark., 2013; Krain & ark., 2014).

Klinik

Hepatit E'nin klinik belirtileri, prodromal, ikterik ve iyileşme evreleri olmak üzere sırasıyla üç aşamada ortaya çıkmaktadır (Tablo 1) (Raji & ark., 2022). Prodromal evre genellikle 1–10 gün sürmekte ve özgül olmayan grip benzeri semptomlarla karakterizedir. Bu

dönemde hafif ateş, iştahsızlık, belirgin bulantı ve zaman zaman kusma, miyalji ve halsizlik sık olarak görülmektedir. Laboratuvar bulguları, serum karaciğer enzim düzeylerinde artış olmakla birlikte serum bilirubin düzeyleri normal sınırlar içinde veya hafif derecede yükselmiş olabilir. Bu evreyi takiben, 14–28 gün sürebilen ikterik evre gelişmektedir (Aggarwal & Goel, 2019; Kamar & Pischke, 2019). İkterik dönemde genellikle idrar renginde koyulaşma izlenmekte, kaşıntı ve dışkı renginde açılma ortaya çıkabilmektedir. Sarılık, bazı hastalarda cilt rengine bağlı olarak ayırt edilmesi güçleşebilmekte ve serum bilirubin düzeyi genellikle 3 mg/dL'nin üzerinde seyredebilmektedir. Skleral ikter belirgindir ve sarılık çoğunlukla enfeksiyonun başlangıcından sonraki 5–8. haftalar arasında ortaya çıkmaktadır. Sarılığın başlamasıyla birlikte ateş ve diğer prodromal belirtiler azalmaya başlar ve çoğu olguda tamamen kaybolmaktadır. Gastrointestinal sistem dışındaki semptomlar genellikle gerilerken, gastrointestinal belirtiler persiste edebilmektedir. Fizik muayenede sarılık, karaciğerde hafif hepatomegali ve hassasiyet saptanabilmektedir. Diğer klinik bulgular arasında en sık kırgınlık yer almakta; artrit, pankreatit, aplastik anemi ve trombositopeni de bildirilmektedir. Hepatit E enfeksiyonu, fulminan hepatik yetmezlik, kronik hepatit ve ekstrahepatik nörolojik ve renal hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (Wang & Meng, 2021a). Prodromal fazda ulaşılan yüksek düzeylerin ardından serum karaciğer enzimleri azalmaya başlarken, serum bilirubin düzeyleri yüksek seyretmeye devam etmektedir (Kamar & Pischke, 2019). İkterik fazı takiben hastada klinik iyileşme süreci başlamakta, semptomlar gerilemekte ve sarılık kaybolmaktadır. Hastalığın bu dönemi iyileşme (konvelesan) evresi olarak adlandırılmakta ve bu süreçte serum karaciğer enzim düzeyleri de normale dönmektedir.

Tablo 1: Hepatit E enfeksiyonunun klinik evreleri

Evre	Klinik Aşama	Süre	Klinik Bulgular	Laboratuvar Bulguları
1	**Prodromal Dönem**	1–10 gün	Hafif ateş, iştahsızlık, belirgin bulantı ve kusma, kas ağrısı, halsizlik	-ALT ve AST yüksekliği, -Serum bilirubin normal veya hafif yüksek
2	**İkterik Dönem**	2–4 hafta (bazı olgularda daha uzun)	Sarılık, prodromal semptomlarda gerileme, iştah artışı, hassas hepatomegali ± splenomegali, kolestatik bulgular	-ALT ve AST'de düşüş eğilimi, -Serum bilirubin artışı
3	**İyileşme Dönemi**	Haftalar	Klinik bulguların giderek azalması ve kaybolması	-Karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesi

Raji & ark., 2022 kaynaktan modifiye edilmiştir.

Bazı olgularda ikterik evre haftalar veya aylar boyunca sürebilmektedir. Kolestatik bulgular arasında kil renginde dışkı, koyu renkli idrar, belirgin sarılık ve şiddetli kaşıntı yer almaktadır. Buna ek olarak, uyku bozuklukları, iş performansında azalma ve yaşam kalitesinde belirgin düşüş gözlenebilmektedir. Uzamış kolestaz tablosuna, hafif ve özgül olmayan semptomlar da eşlik edebilmektedir (Raji & ark., 2022).

Akut ikterik hepatit sendromu çoğunlukla kendini sınırlayan bir seyir izleyerek tam iyileşme ile sonuçlanmakla birlikte, bazı olgularda hastalık şiddetinin ve mortalitenin artmasıyla akut karaciğer yetmezliğine ilerleyebilmektedir. Akut karaciğer yetmezliği, genellikle ikterik fazı takiben ortaya çıkar ve hızlı, yaygın hepatosit yıkımına bağlı olarak karaciğerin sentez ve detoksifikasyon fonksiyonlarının bozulmasıyla karakterizedir. Klinik olarak hepatik ensefalopati, serebral ödem, koagülopati, asit ve kanama bulguları ile seyredebilir. Buna ek olarak, hipoproteinemi ve protrombin zamanında uzama gibi biyokimyasal değişiklikler de izlenmektedir (Goel & Aggarwal, 2016; Aggarwal & Goel, 2019).

Tanı

HEV'nin direk ve indirek saptanmasına yönelik çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında immün elektron mikroskopisi (IEM), floresan antikor bloke etme testi, enzim immün analizi (EIA), immünoblot (IB), immünokromatografik testler ve ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yer almaktadır (Raji & ark., 2022; DSÖ, 2025; Worm & ark., 2002).

Direkt tanı yöntemlerinde, IEM veya RT-PCR kullanılarak dışkı ve kan örneklerinde virüs, viral proteinler ya da viral nükleik asit saptanmaktadır. İndirekt tanı yöntemlerinde ise anti-HEV IgM ve IgG antikorlarının varlığı araştırılmaktadır. Anti-HEV IgM pozitifliği akut enfeksiyonu düşündürürken, IgG varlığı virüse maruziyeti göstermektedir. Anti-HEV IgM, sarılığın başlamasından yaklaşık dört gün sonra saptanabilir hale gelmekte ve 3–5 ay boyunca kanda kalmaktadır. IgM antikorlarının ortaya çıkışını takiben kısa bir süre içinde IgG tipi antikorlar gelişmekte, yaklaşık dördüncü haftada maksimum düzeye ulaşmakta ve enfeksiyondan 1–14 yıl sonrasına kadar saptanabilir düzeylerde kalabilmektedir (Raji & ark., 2022).

Dışkı veya serumda HEV RNA'nın saptanması, akut HEV enfeksiyonu tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. HEV RNA, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta önce ve semptomların başlangıcından sonra altı haftaya kadar dışkıda; hastalığın başlangıcını izleyen 3–4 hafta içinde ise serumda saptanabilmektedir. HEV RNA'ya yönelik moleküler testlerin duyarlılığı, hastanın başvuru zamanı, örneklerin uygun zamanda alınması ve taşınması ile moleküler laboratuvar uygulamalarının kalitesine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle test sonucunun negatif olması yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu kesin olarak dışlamamaktadır (Raji & ark., 2022; Kırdar, 2012).

Tedavi

İmmün sistemi sağlıklı bireylerde ve komplike olmayan olgularda akut hepatit E genellikle tedavi gerektirmemekle birlikte çoğu hasta yalnızca semptomatik yaklaşımla kendiliğinden iyileşmektedir (Raji & ark., 2022; Kırdar, 2012). Buna karşın, immünsüpresif bireylerde enfeksiyon sıklıkla kronikleşme eğilimi gösterdiğinden tedavi gereksinimi doğmaktadır.

HEV RNA'nın üç ay boyunca persiste etmesi durumunda, tedavi uygulanmaksızın spontan viral klirens genellikle gözlenmemektedir. Bu hasta grubunda en kritik yönetim basamağı, immünsüpresyon düzeyinin azaltılıp azaltılamayacağının değerlendirilmesidir. İmmünsüpresyonun azaltılabildiği olgularda HEV seroklirensinin yaklaşık %25 oranında sağlanabildiği bildirilmiş olmakla birlikte, transplant alıcılarında bu yaklaşım organ reddi riski nedeniyle sınırlıdır. İmmün sistemi yeterli bireylerde ciddi akut hepatit E olgularında, 21 gün süreyle günlük 1200 mg ribavirin kullanımının karaciğer fonksiyonlarında hızlı klinik ve biyokimyasal düzelme sağladığı gösterilmiştir. İnterferonlar antiviral etkinliklerine rağmen belirgin yan etkileri nedeniyle kullanım güçlükleri yaratmakta olup, özellikle transplant alıcılarında

tercih edilmemektedir. Bu nedenle immünsüpresif hastalarda ribavirin, etkili bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır; ancak henüz standart tedavi olarak kabul edilmemektedir.

Ribavirin teratojenik etkileri nedeniyle gebelikte kontrendikedir. Gebelikte tedavi edilmeyen şiddetli HEV enfeksiyonunun ciddi fetomaternal olumsuz sonuçlara yol açabileceği bilinmektedir. Fulminan hepatit gelişen gebelerde günümüzde en uygun tedavi seçeneği karaciğer naklidir. Ayrıca, transplantasyon bekleyen ya da hemodiyaliz uygulanan akut HEV enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedavi uygulanması önerilmektedir (Raji & ark., 2022).

Bağışıklama

HEV enfeksiyonunun önlenmesi ve kontrolünde en etkili ve güvenli yaklaşım aşılama olarak değerlendirilmektedir (Raji & ark., 2022). Günümüzde HEV'e karşı ruhsatlı tek aşı olan HEV 239 (Hecolin®), savunmasız grupların korunması ve salgınların kontrol altına alınması açısından önemli bir seçenek sunmaktadır (Raji & ark., 2022; DSÖ, 2025; Zhu & ark., 2010).

Hecolin®, Çin'de 16 yaş ve üzeri sağlıklı bireylerde 0, 1 ve 6. aylarda uygulanan üç dozluk bir şema ile kas içi kullanım için ruhsatlandırılmıştır. Çin'de gerçekleştirilen Faz III klinik çalışmalarda aşının yüksek etkinlik ve iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Aşının, farklı HEV genotiplerine karşı çapraz koruma sağlaması ve salgın dönemlerinde hızlı kontrol aşılama potansiyeli önemli avantajlarıdır (DSÖ, 2025; Zhu & ark., 2010).

Buna karşın, aşının gebeler, kronik karaciğer hastalığı olan bireyler ve Çin dışındaki popülasyonlarda güvenliğine ilişkin verilerin sınırlı olması nedeniyle Çin dışında henüz onaylanmamıştır. Bu nedenle, küresel kullanım için ek klinik

çalışmalara ve yeni aşı adaylarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır (Raji & ark., 2022).

Korunma ve Kontrol

HEV enfeksiyonu ile mücadelede en etkili yaklaşım korunmadır. Enfeksiyonun önlenmesi büyük ölçüde temel hijyen uygulamalarının sağlanması ve çevresel koşulların iyileştirilmesine dayanmaktadır. Bu kapsamda, kamu su temininde kalite standartlarının benimsenmesi ve güvenli içme suyuna erişimin sağlanması temel önleyici stratejiler arasında yer almaktadır. Buna ek olarak, uygun çevre sanitasyonu, insan ve hayvan dışkısının güvenli şekilde bertaraf edilmesine yönelik altyapı sistemlerinin kurulması ve kişisel hijyen uygulamalarının yaygınlaştırılması HEV enfeksiyonunun önlenmesinde kritik öneme sahiptir (DSÖ, 2025; Zhu & ark., 2010).

Çevre sanitasyonu ve kişisel hijyen konularında toplumun bilinçlendirilmesine yönelik sağlık eğitimi programları, HEV enfeksiyonunun kontrolünde önemli katkılar sağlamaktadır. Ayrıca, erken salgın tespitine yönelik gözetim sistemlerinin etkin biçimde uygulanması, salgınların etkisinin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Bu önlemler özellikle gelişmekte olan ülkelerde HEV enfeksiyonunun önlenmesinde büyük önem taşımaktadır (DSÖ, 2025; Zhu & ark., 2010).

Gelişmiş ülkelerde ise zoonotik bulaşın ön planda olması nedeniyle güvenli beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi temel koruyucu yaklaşımı oluşturmaktadır. Kontamine içeceklerin tüketiminden, çiğ veya az pişmiş hayvansal ürünlerden özellikle domuz etinden kaçınılması önerilmektedir. Hayvansal ürünlerin en az 70–71 °C'de 20 dakika süreyle pişirilmesi HEV'nin tamamen inaktivasyonu için gereklidir. Kaynatma işlemi de kontamine gıda ürünlerindeki HEV RNA'sının etkisiz hale getirilmesine yardımcı

olmaktadır. Ayrıca, pişmemiş etlerin depolanması ve hazırlanması sırasında çıplak elle temastan kaçınılmalı ve yabani hayvanlarla temas sırasında gerekli hijyen önlemleri alınmalıdır.

Kan transfüzyonu yoluyla bulaşın önlenmesi amacıyla, kan bağışı merkezlerinde uygulanan tarama politikalarına HEV'in dahil edilmesi de önemli bir koruyucu strateji olarak değerlendirilmektedir. Özellikle gebeler gibi yüksek risk altındaki grupların HEV bulaşı ve korunma önlemleri konusunda bilgilendirilmesi hayati önem taşımaktadır (DSÖ, 2025).

HEV enfeksiyonunun önlenmesi ve kontrolü öncelikle su, sanitasyon ve hijyen önlemlerine dayanmaktadır. Ancak bu önlemler, en fazla fayda sağlayacağı bölgelerde sıklıkla yetersiz şekilde uygulanmaktadır. HEV genotip 1 enfeksiyonları temiz içme suyu temini ve altyapı koşullarının iyileştirilmesiyle önlenebilirken, HEV genotip 3 enfeksiyonlarının önlenmesinde az pişmiş et tüketiminden kaçınma temel strateji olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, HEV evrimi ve çoklu bulaşma yolları (zoonotik, kan yoluyla ve nadiren dikey bulaşma) nedeniyle günümüzde küresel ölçekte artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Buna paralel olarak risk altındaki nüfus genişlemekte ve hastalığın yaygınlığı artmaktadır. Ancak farkındalık eksikliği ve standart tanı yaklaşımlarının yetersizliği, HEV enfeksiyonunun sıklıkla göz ardı edilmesine yol açmaktadır. Farkındalığın artırılması, erken tanı, uygun tedavi stratejileri, aşılama çalışmaları ve etkili korunma önlemlerinin birlikte uygulanması, hastalığın kontrol altına alınmasında temel öneme sahiptir.

Kaynakça

Aggarwal, R., & Goel, A. (2019). Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis E virus genotype 1 and 2 infections. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(7), a032136.

Aggarwal, R., Kini, D., Sofat, S., Naik, S. R., & Krawczynski, K. (2000). Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *The Lancet*, 356(9235), 1081–1082.

Atik, A., Aslan, F., & Yılmaz, B. (2016). Determining the relation between lighting and park security with the help of logistic regression analysis. *2nd International Conference on Engineering and Natural Sciences (ICENS 2016)*, 24–28 Mayıs 2016, Saraybosna, Bosna-Hersek, (ss. 310–312).

Dünya Sağlık Örgütü. (2025). *Hepatit E*. (16/12/2025 tarihinde www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-e adresinden ulaşılmıştır).

Favorov, M. O., Fields, H. A., Purdy, M. A., Yashina, T. L., Aleksandrov, A. G., Alter, M. J., & Margolis, H. S. (1992). Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. *Journal of Medical Virology*, 36(4), 246–250.

Goel, A., & Aggarwal, R. (2016). Advances in hepatitis E–II: epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 10(9), 1065–1074.

Hewitt, P. E., Ijaz, S., Brailsford, S. R., Brett, R., Dicks, S., Haywood, B., … Tedder, R. S. (2014). Hepatitis E virus in blood components: A prevalence and transmission study in southeast England. *The Lancet*, 384(9956), 1766–1773. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61034-5.

Ijaz, S., Arnold, E., Banks, M., Bendall, R. P., Cramp, M. E., Cunningham, R., … Teo, C. G. (2005). Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *Journal of Infectious Diseases*, 192(7), 1166–1172. Doi: 10.1086/444396.

Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J. M., Ouezzani, L., Péron, J. M., Guitard, J., … Rostaing, L. (2008). Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, 358(8), 811–817. Doi: 10.1056/NEJMoa0706992.

Kamar, N., & Pischke, S. (2019). Acute and persistent hepatitis E virus genotype 3 and 4 infection: clinical features, pathogenesis, and treatment. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(7), a031872.

Keçeci, M., & Kefeli, A. (2025). Hepatit E. M. Yüksel, H. T. Köseoğlu & B. Yeşil (Eds.), *Gastroenteroloji Textbook* (Cilt 1–2, Bölüm 93, ss. 1317). Ankara: Akademisyen Kitabevi.

Kırdar, S. (2012). Hepatit E virus enfeksiyonu. *Viral Hepatitis Journal*, 18(1), 1–5. Doi: 10.4274/Vhd.18.01.

Krain, L. J., Atwell, J. E., Nelson, K. E., & Labrique, A. B. (2014). Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 90(2), 365–370. Doi: 10.4269/ajtmh.13-0265.

Kumar, S., Subhadra, S., Singh, B., & Panda, B. K. (2013). Hepatitis E virus: the current scenario. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(4), e228–e233. Doi: 10.1016/j.ijid.2012.11.026.

Panda, S. K., & Varma, S. P. (2013). Hepatitis E: molecular virology and pathogenesis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(2), 114–124. Doi: 10.1016/j.jceh.2013.05.001.

Pérez-Gracia, M. T., García, M., Suay, B., & Mateos-Lindemann, M. L. (2015). Current knowledge on hepatitis E. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 3(2), 117–126. Doi: 10.14218/JCTH.2015.00009.

Raji, Y. E., Toung, O. P., Taib, N. M., & Sekawi, Z. B. (2022). Hepatitis E virus: an emerging enigmatic and underestimated pathogen. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 499–512. Doi: 10.1016/j.sjbs.2021.09.003.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2025). *Viral hepatitler ve hepatit hastasına yaklaşım*. (16/12/2025 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Sunumlar/TVHKP_Viral_Hepatitler_ve_Hepatit_Hastasina_Yaklasim.pdf adresinden ulaşılmıştır).

Teshale, E. H., Hu, D. J., & Holmberg, S. D. (2010). The two faces of hepatitis E virus. *Clinical Infectious Diseases*, 51(3), 328–334. Doi: 10.1086/653943.

Wang, B., & Meng, X. J. (2021a). Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. *Current Opinion in Microbiology*, 59, 8–15. Doi: 10.1016/j.mib.2020.07.004.

Wang, B., & Meng, X. J. (2021b). Structural and molecular biology of hepatitis E virus. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 1907–1916. Doi: 10.1016/j.csbj.2021.03.038.

Worm, H. C., van der Poel, W. H., & Brandstätter, G. (2002). Hepatitis E: an overview. *Microbes and Infection*, 4(6), 657–666. Doi: 10.1016/S1286-4579(02)01584-8.

Yugo, D. M., & Meng, X. J. (2013). Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(10), 4507–4533.

Zhang, J., Li, S. W., Wu, T., Zhao, Q., Ng, M. H., & Xia, N. S. (2012). Hepatitis E virus: neutralizing sites, diagnosis, and protective immunity. *Reviews in Medical Virology*, 22(5), 339–349.

Zhu, F. C., Zhang, J., Zhang, X. F., Zhou, C., Wang, Z. Z., Huang, S. J., … Xia, N. S. (2010). Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 376(9744), 895–902. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61030-6.

HEPATiT C ViRÜSÜ ENFEKSiYONUNDA EPiDEMiYOLOJiK ÖZELLiKLER VE BiYOKiMYASAL GÖSTERGELERiN TANISAL ROLÜ

GÖKÇE GÜVEN AÇIK[3]

Giriş

Hepatit C virüsü (HCV) başlıca kan yoluyla bulaşan bir virüstür ve dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (World Health Organization [WHO], 2025). WHO'nun güncel bilgi notlarında küresel olarak yaklaşık 50 milyon kişinin kronik HCV ile yaşadığı ve yılda yaklaşık 1,0 milyon yeni enfeksiyon görüldüğü bildirilmektedir (WHO, 2025). Önceki yıllara ait küresel tahminlerde (ör. 2019 için) kronik enfeksiyon yükünün ~58 milyon düzeyinde raporlandığı da vurgulanmıştır (Stroffolini, 2024). Bu farklı tahminler; modelleme yöntemleri, veri kaynaklarının kapsayıcılığı ve güncellenen sürveyans verileri gibi nedenlerle zaman içinde değişebilmektedir (WHO, 2024). HCV'ye bağlı morbidite ve mortalite yükü esas

[3] Uzman Doktor, Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Laboratuvarı, Ankara, Türkiye. 0000-0001-9788-9480

olarak kronik enfeksiyonun siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) gibi ileri evre karaciğer hastalıklarına ilerlemesiyle oluşur (WHO, 2024).

Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

HCV bulaşı en sık kontamine kanla temas üzerinden gerçekleşir ve günümüzde en önemli bulaş dinamiklerinden biri enjeksiyon yoluyla madde kullanımı sırasında iğne/şırınga paylaşımıdır (WHO, 2025). Sağlık hizmeti sunumu sırasında güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları ve yetersiz sterilizasyon da bazı bölgelerde önemli bulaş kaynakları arasında yer alır (WHO, 2025). Kan ve kan ürünlerinin taranması, birçok ülkede transfüzyonla bulaş riskini azaltmış olsa da taramanın yetersiz olduğu yerlerde risk devam eder (WHO, 2025). HCV epidemiyolojisi, bölgesel sağlık altyapısı, tarama politikaları ve tedaviye erişim gibi faktörlerle yakından ilişkilidir (WHO, 2024). Küresel eliminasyon hedefleri (2030) HCV'de etkili tedavilerin varlığı nedeniyle teorik olarak ulaşılabilir görülse de, tanı-tedavi kaskadındaki kayıplar bu hedeflere ulaşmayı zorlaştırmaktadır (WHO, 2024).

ABD gibi ülkelerde tarama politikalarının evrensel taramaya genişletilmesi, risk beyanına dayalı yaklaşımların kaçırdığı olguları yakalamayı hedefler (Schillie & ark., 2020). CDC, HCV taramasını ≥18 yaş tüm yetişkinlerde en az bir kez ve her gebelikte önermektedir (Schillie & ark., 2020). CDC'nin klinik sayfalarında da yetişkinlerde en az bir kez tarama ve risk devam ediyorsa tekrar test vurgusu sürdürülmektedir (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2025a).

Tanı-tedavi kaskadında "antikor pozitif" kişilerin bir kısmında RNA doğrulamasının tamamlanmaması, aktif enfeksiyonların bakıma bağlanmasını geciktiren önemli bir uygulama boşluğudur (Cartwright & ark., 2023).

Doğal Seyir ve Hastalık Yükü

Akut HCV enfeksiyonu çoğu bireyde belirgin semptom vermeyebilir ve bu nedenle tanı gecikebilir (Lingala & Ghany, 2015). Akut enfeksiyon sonrası bir kısım bireyde spontan klirens görülürken, kalan olgular kronik enfeksiyona ilerler (Lingala & Ghany, 2015). Kronik enfeksiyona ilerleyen hastalarda fibroz ilerleme hızı değişken olup, uzun dönemde anlamlı bir kısmında siroz gelişebilir (Lingala & Ghany, 2015). Kronik HCV'de siroz gelişim oranı farklı çalışmalarda değişmekle birlikte yaklaşık %10–20 düzeylerinde ve 20–30 yıl ölçeğinde raporlanmıştır (Westbrook & Dusheiko, 2014). Siroz geliştikten sonra yıllık HCC riski %1–5 ve yıllık dekompansasyon riski %3–6 gibi klinik olarak önemli oranlar bildirilmiştir (Westbrook & Dusheiko, 2014).

Dünya genelinde HCV'ye bağlı siroz ve karaciğer kanseri önemli sayıda hastada ölümle sonuçlanmaktadır (Pham & ark., 2024). Yapılan bir çalışmada HCV ilişkili sirozun ve HCV ilişkili karaciğer kanserinin küresel düzeyde yüksek sayıda olgu/ölümle ilişkili olduğu bildirilmiştir. (Pham & ark., 2024).

Tanıda Temel Virolojik Testler ve Test Algoritmaları

HCV tanısında klinikte en sık kullanılan belirteçler anti-HCV, HCV RNA, HCV genotipi ve bazı bağlamlarda HCV çekirdek antijenidir (Pawlotsky, 2002). Anti-HCV testi pozitifliği, aktif enfeksiyon, geçirilmiş ve iyileşmiş enfeksiyon veya nadiren yalancı pozitifliği yansıtabilir ve bu nedenle viremi göstergesi bir testle doğrulanmalıdır (Pawlotsky, 2002). CDC klinik tanı anahtarları HCV antikoru reaktif olduğunda HCV RNA (NAT) yapılmasının süreci hızlandırdığını vurgular (CDC, 2025b). CDC'nin akış şeması, anti-HCV reaktif bireylerde RNA "tespit edilemedi" ise "mevcut enfeksiyon yok" yorumunun uygun olacağını; ancak yakın dönem maruziyet şüphesinde RNA veya takip antikor testinin önerildiğini

belirtir (CDC, 2022). Viremi saptandığında bu durum "aktif HCV enfeksiyonu" ile uyumludur ve tedaviye yönlendirme gerekir (CDC, 2022). Rehberler, antikor reaktif örnekte RNA testinin yapılmasını önerir (Cartwright & ark., 2023).

Biyokimyasal Göstergeler Neden Önemlidir?

Biyokimyasal göstergeler HCV'yi tek başına doğrulayan testler değildir. Hastalığın evresi, karaciğer fonksiyonu, eşlik eden hasar ve prognoz hakkında klinik olarak yüksek değer taşır (Bhattacharya & ark., 2023). HCV değerlendirmesinde rutin olarak Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), bilirubin, albumin, protrombin zamanı (INR) ve tam kan sayımı/platelet gibi testler kullanılır. Tedavi öncesi veya izlemde bu parametrelerin önerilmesi, hem karaciğer fonksiyonunu hem de ileri siroz olasılığını anlamaya yardımcı olur (Bhattacharya & ark., 2023). EASL non-invaziv testler kılavuzu, ALT-AST-platelet ölçümünün birinci basamakta bile yapılmasının ve basit skorların (örn. FIB-4) hesaplanmasının pratik değerini vurgular (EASL, 2021). ALT ve AST, hepatoselüler hasar ile ilişkili enzimlerdir, ancak kronik HCV'de normal aminotransferaz düzeyleri görülebilir ve bu durum hastalığın olmadığı anlamına gelmez (Puoti & ark, 2000). Persistan normal ALT (PNALT) fenotipinin kronik HCV'de belirli bir oranda görülebileceği ve histolojik olarak tamamen masum olmayabileceği gösterilmiştir (Roshan & ark., 2014). Normal ALT düzeyleri olan kronik HCV hastalarında bile klinik ilerleme ve fibroz riski alt gruplara göre değişebilir (Sinn & ark., 2013). Bu nedenle biyokimyasal testler, virolojik doğrulama yapılmadan "HCV yok" sonucuna götürmemelidir (CDC, 2025b). Albumin ve INR gibi parametreler, karaciğerin sentez fonksiyonunu yansıtır ve ileri karaciğer hastalığında bozulma gösterebilir (Bhattacharya & ark, 2023). Trombosit sayısındaki düşme, portal hipertansiyon ve ileri fibrozla ilişkili olabilir ve skorlama sistemlerinde önemli bir

bileşendir (EASL, 2021). Bilirubin artışı ve alkalen fosfataz gibi kolestaz göstergeleri, eşlik eden patolojiler veya ileri evre karaciğer hastalığı bağlamında klinik anlam kazanabilir (Bhattacharya & ark, 2023).

Basit Biyokimyasal Türevli Skorlar: APRI ve FIB-4

APRI (AST-Platelet Ratio Index), AST ve trombosit değerlerini kullanarak siroz olasılığı hakkında non-invaziv bir tahmin sunmak üzere geliştirilmiştir (Wai & ark., 2003). Yapılan bir çalışmada APRI'nin anlamlı fibroz ve siroz öngörüsünde belirli kesim noktalarında klinik olarak kullanılabilir doğruluk gösterebileceği bildirilmiştir (Wai & ark., 2003). Daha geniş meta-analizlerde, APRI'nin HCV ilişkili fibroz tanısında orta düzeyde doğrulukla yardımcı olabileceği gösterilmiştir (Lin & ark., 2011). APRI'nin avantajı ucuz ve erişilebilir olması iken, ara fibroz evrelerini ayırmadaki kısıtlılıkları klinik kararda dikkate alınmalıdır (EASL, 2021).

FIB-4, yaş, AST, ALT ve trombosit değerlerini kullanarak fibroz riskini tahmin eden basit bir indekstir (Sterling & ark, 2006). FIB-4'ün farklı popülasyonlarda (HCV monoenfeksiyon veya HIV/HCV koenfeksiyonu gibi) ileri fibroz ayrımında yararlı olabildiği gösterilmiştir (Sterling & ark., 2006). Yapılan bir çalışmada FIB-4'ün ileri fibroz ayrımında pratik bir araç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Vallet-Pichard & ark., 2006). EASL, birinci basamakta FIB-4 gibi basit skorların sistematik raporlanmasının riskli popülasyonlarda erken yakalama stratejisine katkı sağlayabileceğini belirtir. (EASL, 2021).

Elastografi ve Biyokimya İlişkisi

Karaciğer biyopsisinin invaziv doğası nedeniyle, non-invaziv yöntemler (kan bazlı skorlar ve elastografi) klinik uygulamada yaygınlaşmıştır (Castera, 2011). Transient elastografi

(FibroScan) karaciğer sertliğini ölçerek fibroz evresi hakkında bilgi sunan hızlı ve kullanıcı dostu bir yöntem olarak tanımlanmaktadır (Castera & ark., 2008). Elastografi yöntemlerinin başarısı obezite gibi durumlarda teknik kısıtlılıklar gösterebilir ve bu nedenle sonuçlar klinik bağlam içinde yorumlanmalıdır (Castera & ark., 2008). Güncel kılavuzlar, kan bazlı basit skorların elastografi ile birlikte veya basamaklı algoritmalarda kullanılmasının pratik değerini vurgular (EASL, 2021).

HCV Çekirdek Antijeni (HCVcAg) ve Tek Basamak Yaklaşımlar

HCV çekirdek antijen testi, aktif enfeksiyonu (viremi) yakalamada RNA testlerine ek bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Freiman & ark., 2016). Freiman ve arkadaşlarının sistematik derlemesi, iyi performanslı HCVcAg testlerinin aktif enfeksiyon saptamada NAT'a yakın tanısal doğruluk sağlayabileceğini bildirmiştir (Freiman & ark., 2016). HCVcAg'nin RNA ile pozitif korelasyon gösterdiği ve bazı senaryolarda daha stabil olabileceği bildirilmiştir (Chang & ark., 2018). Tanısal performans çalışmalarında kullanılan platforma ve popülasyona göre duyarlılık/özgüllük değişebildiği için, HCVcAg'nin hangi klinik akışta kullanılacağı yerel validasyonla belirlenmelidir. (Treviño-Nakoura & ark., 2024). Buna karşın, rehberlerin çoğunda altın standart doğrulamanın hâlen HCV RNA temelli NAT ile yapıldığı belirtilmektedir (Pawlotsky, 2002).

Tedavi Bağlamı: Biyokimyanın İzlemdeki Yeri

Doğrudan etkili antiviraller (DAA), HCV tedavisinde yüksek kalıcı viral yanıt oranlarıyla klinik paradigmayı değiştirmiştir (Krassenburg & ark., 2021). Kalıcı viral yanıt, tedavi bitiminden 12 hafta sonra HCV RNA'nın saptanamaz olmasıyla tanımlanır ve kür ile güçlü ilişkilidir (Hepatitis C Online, 2025a). DAA tedavisi öncesinde ve sırasında laboratuvar izlemi için CBC, INR, hepatik

fonksiyon paneli (albumin, bilirubin, ALT, AST, ALP) gibi testler önerilmektedir. (AASLD-IDSA, 2023; Bhattacharya & ark., 2023). Bu testler, özellikle dekompanse siroz olasılığı olan hastalarda tedavi güvenliği ve prognoz açısından kritiktir (EASL, 2020). EASL önerileri, HCV yönetiminde hastalık şiddetinin (fibroz/siroz) doğru sınıflanmasının tedavi seçimi ve izlem stratejileri için temel olduğunu vurgular (EASL, 2020).

Biyokimyasal Markerların Ayırıcı Tanıdaki Sınırlılıkları

Biyokimyasal HCV enfeksiyonunda karaciğer hasarının derecesi ve fonksiyonel durum hakkında değerli bilgiler sağlamakla birlikte, HCV enfeksiyonuna özgül değildir ve ayırıcı tanıda önemli sınırlılıklar taşır (Pawlotsky, 2002). Alaninin aminotransferaz (ALT) ve AST düzeyleri, hepatoselüler hasarın göstergeleri olarak yaygın biçimde kullanılmasına rağmen, viral, metabolik, toksik veya otoimmün kökenli pek çok karaciğer hastalığında benzer şekilde yükselebilir (Pratt & Kaplan, 2000). Bu durum, yalnızca aminotransferaz yüksekliğine dayanarak HCV enfeksiyonunun diğer karaciğer hastalıklarından ayırt edilmesini güçleştirmektedir (Giannini & ark, 2005).

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların anlamlı bir bölümünde ALT ve AST düzeyleri normal sınırlarda seyredebilir ve bu olgular persistan normal ALT fenotipi olarak tanımlanmaktadır (Puoti & ark, 2000). Persistan normal ALT düzeylerine sahip HCV hastalarında bile histolojik olarak anlamlı fibroz veya nekroinflamasyon saptanabildiği gösterilmiştir (Roshan & ark., 2014). Bu bulgular, biyokimyasal testlerin normal olmasının HCV enfeksiyonunu veya hastalık progresyonunu dışlamadığını açıkça ortaya koymaktadır (Sinn & ark., 2013). AST/ALT oranı, ileri fibroz ve siroz varlığına işaret edebilecek bir parametre olarak kullanılsa da, alkolik karaciğer hastalığı ve non-alkolik steatohepatit (NASH) gibi durumlarda da benzer oran değişiklikleri görülebilir (Giannini

& ark., 2005). Bu nedenle AST/ALT oranı, HCV'ye özgü bir biyokimyasal ayırt edici marker olarak kabul edilmemektedir (EASL, 2021). Serum bilirubin düzeyleri genellikle ileri evre karaciğer hastalığında yükselmekle birlikte, erken veya orta evre kronik HCV enfeksiyonunda çoğu zaman normaldir (Westbrook & Dusheiko, 2014). Bilirubin artışı; safra yolu hastalıkları, hemolitik anemiler ve ilaçlara bağlı kolestaz gibi çok sayıda HCV dışı klinik durumda da görülebilir (Pratt & Kaplan, 2000). Bu durum bilirubinin HCV tanısında ayırıcı bir biyokimyasal gösterge olarak kullanımını sınırlandırmaktadır (Pawlotsky, 2002).

Albumin ve protrombin zamanı (INR), karaciğerin sentez fonksiyonunu yansıtan önemli parametrelerdir; ancak bu göstergelerdeki bozulma genellikle ileri evre karaciğer hastalığında ortaya çıkar (AASLD-IDSA, 2023; Bhattacharya & ark,. 2023). Erken dönem HCV enfeksiyonunda albumin ve INR değerleri sıklıkla normal sınırlarda seyrettiğinden, bu markerlar erken tanı açısından duyarlı değildir (EASL, 2020). Ayrıca malnütrisyon, sistemik inflamasyon ve koagülasyon bozuklukları gibi karaciğer dışı durumlar da bu parametreleri etkileyebilir (Giannini & ark., 2005).

Trombosit sayısındaki azalma, portal hipertansiyon ve ileri fibroz ile ilişkili olmakla birlikte, kemik iliği baskılanması, hipersplenizm dışı hematolojik hastalıklar ve ilaç kullanımı gibi birçok farklı nedene bağlı olarak da gelişebilir (Wai & ark., 2003). Bu nedenle trombositopeni, tek başına HCV'ye özgü bir biyokimyasal veya hematolojik marker olarak değerlendirilemez (EASL, 2021). APRI ve FIB-4 gibi biyokimyasal temelli skorlar, kronik HCV'de ileri fibroz riskini tahmin etmede pratik araçlar olmakla birlikte, orta dereceli fibroz evrelerini ayırt etme konusunda sınırlı doğruluğa sahiptir (Lin & ark., 2011). Bu skorlar yaş, AST, ALT ve trombosit gibi HCV'ye özgü olmayan parametreleri

kullandığı için, eşlik eden karaciğer hastalıklarında yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlar verebilir (Vallet-Pichard & ark,. 2006). Dolayısıyla biyokimyasal skorlar, kesin tanı aracı değil, risk sınıflaması ve tarama amacıyla kullanılmalıdır (EASL, 2021). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, biyokimyasal markerların HCV enfeksiyonunda destekleyici ve tamamlayıcı bir role sahip olduğu, ancak virolojik testlerin (anti-HCV ve HCV RNA) yerini alamayacağı açıktır (CDC, 2025). Güncel uluslararası kılavuzlar, HCV tanısının mutlaka virolojik yöntemlerle doğrulanmasını ve biyokimyasal göstergelerin klinik bağlam içinde yorumlanmasını önermektedir (AASLD-IDSA, 2023; Bhattacharya & ark., 2023).

Sonuç

Hepatit C virüsü enfeksiyonu, etkili tedavi seçeneklerinin varlığına rağmen, küresel ölçekte önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (WHO, 2024). HCV'nin uzun süre asemptomatik seyredebilmesi ve enfeksiyonun sıklıkla geç evrede tanı alması, hastalık yükünün azalmasını zorlaştıran temel faktörler arasında yer almaktadır (Lingala & Ghany, 2015). Bu nedenle epidemiyolojik verilerin doğru yorumlanması ve etkili tarama stratejilerinin uygulanması, HCV eliminasyon hedeflerine ulaşmada kritik öneme sahiptir (Schillie & ark., 2020). Tanısal süreçte biyokimyasal göstergeler, karaciğer hasarının derecesi ve fonksiyonel rezerv hakkında önemli bilgiler sunmakla birlikte, HCV enfeksiyonuna özgül olmamaları nedeniyle tek başlarına tanı koydurucu değildir (Pawlotsky, 2002). ALT ve AST gibi aminotransferazların normal sınırlarda seyredebildiği kronik HCV olgularının varlığı, biyokimyasal testlerin duyarlılığını önemli ölçüde sınırlamaktadır (Puoti & ark., 2000). Benzer şekilde bilirubin, albumin, INR ve trombosit sayısı gibi parametrelerdeki değişiklikler çoğunlukla ileri evre hastalıkta ortaya çıkmakta ve erken tanı açısından yetersiz kalmaktadır

(Westbrook & Dusheiko, 2014). APRI ve FIB-4 gibi biyokimyasal temelli non-invaziv skorlar, ileri fibroz riskinin belirlenmesinde pratik ve erişilebilir araçlar olmakla birlikte, orta dereceli fibroz evrelerini ayırt etme konusunda sınırlı doğruluğa sahiptir (Lin& ark., 2011). Bu skorların HCV'ye özgü olmayan parametreleri içermesi, eşlik eden karaciğer hastalıklarında yanlış sınıflandırma riskini artırmaktadır (Vallet-Pichard & ark., 2006). Dolayısıyla biyokimyasal markerlar ve bunlardan türetilen indeksler, kesin tanı aracı olarak değil, klinik karar sürecini destekleyen tamamlayıcı yöntemler olarak değerlendirilmelidir (European Association for the Study of the Liver [EASL], 2021).

Güncel uluslararası kılavuzlar, HCV tanısının mutlaka virolojik testlerle doğrulanmasını ve biyokimyasal göstergelerin klinik, epidemiyolojik ve virolojik verilerle birlikte yorumlanmasını önermektedir (AASLD-IDSA, 2023, Bhattacharya & ark., 2023). Anti-HCV pozitif bireylerde HCV RNA testinin refleks olarak uygulanması, tanı-tedavi kaskadındaki kayıpları azaltan etkili bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2025). Bu bütüncül yaklaşım, hem bireysel hasta yönetiminde hem de toplum düzeyinde HCV eliminasyon hedeflerine ulaşılmasında temel bir rol oynamaktadır (WHO, 2024).

Kaynakça

Association of Public Health Laboratories. (2023). *Optimizing hepatitis C virus testing: Reflex testing guide*.

AASLD-IDSA. (2017). *Management of acute HCV infection*. *HCV Guidance*.

AASLD-IDSA. (2023, December 19). *Monitoring patients who are starting HCV treatment, are on treatment, or have completed therapy*. *HCV Guidance*.

Bhattacharya, D., Aronsohn, A., Price, J., Re, V. L., & Panel, A. I. H. G. (2023). Hepatitis C guidance 2023 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciad319.

Cartwright, E. J. (2023). Updated operational guidance for implementing CDC's recommendations on testing for hepatitis C virus infection. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, *72*.

Castera, L. (2011). Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology International / related review*.

Castera, L., Forns, X., & Alberti, A. (2008). Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*.

Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *Recommended testing sequence for identifying current hepatitis C virus (HCV) infection* (flowchart).

Centers for Disease Control and Prevention. (2024, March 14). *Hepatitis C surveillance guidance*.

Centers for Disease Control and Prevention. (2025a, January 31). *Testing for hepatitis C*.

Centers for Disease Control and Prevention. (2025b, January 31). *Clinical screening and diagnosis for hepatitis C*.

Chang, C., et al. (2018). Hepatitis C core antigen highly correlated to HCV RNA (study on correlation/performance). *Journal of Clinical Virology / related*.

Freiman, J. M., Tran, T. M., Schumacher, S. G., et al. (2016). Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of HCV infection: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine / related (PMC)*.

Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *CMAJ, 172*(3), 367–379.

Krassenburg, L. A. P., et al. (2021). Evaluating sustained virologic response as a relevant surrogate endpoint with DAAs. *Clinical Infectious Diseases*.

Lin, Z. H., Xin, Y. N., Dong, Q. J., et al. (2011). Performance of APRI for diagnosis of hepatitis C-related fibrosis: Meta-analysis. *Hepatology*.

Lingala, S., & Ghany, M. G. (2015). Natural history of hepatitis C. *[PMC article]*.

Pawlotsky, J.-M. (2002). Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*.

Pham, Y. T. H., et al. (2024). Cirrhosis is the growing burden of HCV-related disease (global 2010–2019; 2019 burden). *PubMed record*.

Puoti, C., Castellacci, R., & Montagnese, F. (2000). Hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels: healthy people or true patients?. *Digestive and Liver Disease*, *32*(7), 634-643.

Roshan B, Guzman G. (2014). Histological and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis C and persistently normal alanine aminotransferase levels. Hepat Res Treat. 2014:760943.

Schillie, S., Wester, C., Osborne, M., Wesolowski, L., & Ryerson, A. B. (2020). Recommendations for hepatitis C screening among adults—United States, 2020. *MMWR Recommendations and Reports, 69*(2), 1–17.

Sinn, D. H., Gwak, G. Y., Shin, J. U., Choi, M. S., Lee, J. H., Koh, K. C., ... & Yoo, B. C. (2013). Disease progression in chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase levels. *World journal of gastroenterology: WJG*, *19*(14), 2256.

Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., et al. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in HIV/HCV coinfection (FIB-4). *Hepatology*.

Stroffolini, T., & Stroffolini, G. (2024). Prevalence and modes of transmission of hepatitis C virus infection: A historical worldwide review. *Viruses*, *16*(7), 1115.

Treviño-Nakoura, A., Sepúlveda-Crespo, D., Bellon, J. M., Codina, H., Quero-Delgado, M., Ryan, P., ... & Resino, S. (2024). Diagnostic performance of hepatitis C virus core antigen testing for detecting hepatitis C in people living with hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Infectious Diseases of Poverty*, *13*(06), 15-27.

Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S.(2006). FIB-4: a simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. Hepatology. 44(3):769; author reply 769-70.

Wai, C.-T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., et al. (2003). A simple noninvasive index can predict significant fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C (APRI). *Hepatology*.

Westbrook, R. H., & Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of hepatology*, *61*(1), S58-S68.

World Health Organization. (2024). *Global hepatitis report 2024: Action for access in low- and middle-income countries*.

World Health Organization. (2025, July 25). *Hepatitis C—Fact sheet*.

Tibbi Mikrobiyolojide Güncel Konular

BRIDGE