

## THE DEVIL WITH A THOUSAND FACES: HEPATITIS C AND ANTI HCV SEROPREVALANCE

BİN YÜZLÜ ŞEYTAN: HEPATİT C VE ANTİ HCV SEROPREVALANSI

**Esin DOĞANTEKİN<sup>1</sup>, Yunus GÖREN<sup>2</sup>, Akif DOĞANTEKİN<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Associate Professor Doctor, Gaziantep Public Health Laboratory, Microbiology Laboratory, Gaziantep, Turkey, ORCID ID: 0000-0002-3989-0421

<sup>2</sup>Specialist Medical Doctor, Gaziantep Public Health Laboratory, Biochemistry Laboratory, Gaziantep, Turkey, ORCID ID: 0000-0003-0344-2456

<sup>3</sup>Specialist Medical Doctor, Private Gaziantep Emek Hospital, Department of Internal Medicine, Gaziantep, Turkey, ORCID ID: 0000-0001-6078-540X

### ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Hepatitis C virus (HCV) is a hepatotropic virus and is an important cause of chronic hepatitis and liver disease worldwide. Chronic HCV infection, a public health problem, is a hepatic disease that can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), but is also a systemic disease with extrahepatic manifestations associated with cryoglobulinemic vasculitis or chronic inflammation. There is no vaccine yet, as it can escape the immune response and change shape very easily, but HCV infection is the only chronic viral infection that can be cured. Our aim is to contribute to the diagnosis and treatment of HCV infections in the world and in our country, with this large series seroprevalence study we conducted in our province.

**Materials and Methods:** In our study, the results of patients who applied to primary health care institutions for various reasons between January 1, 2019 and December 31, 2021 and were asked for anti-HCV antibody testing were retrospectively analyzed from the Gaziantep Public Health Laboratory information management system.

**Results:** The number of cases tested for anti-HCV seroprevalence was 290 865, the number of positive cases was 1235 (0.42%), and the number of negative cases was 289 630 (99.58%). Anti-HCV seropositivity was highest in the 45-64 age group in total, in the 25-44 age group in men and in the 45-64 age group in women.

**Discussion:** The prevalence of HCV infection worldwide is about 2-2.5%. In our country, anti-HCV positivity was found to be 1.15% in a study conducted in 16 160 individuals. In our study, anti-HCV seropositivity was found to be 0.42% in 290 865 cases.

**Conclusion:** In our study, we detected anti-HCV seropositivity well below the world and country averages.

**Keywords:** HCV, seroprevalence, anti-HCV

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Hepatit C virüsü (HCV), hepatotropik bir virüstür ve dünya çapında kronik hepatit ve karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir. Bir halk sağlığı sorunu olan kronik HCV enfeksiyonu, siroza ve hepatoselüler karsinoma (HCC) yol açabilen bir hepatik hastalıktır, ancak aynı zamanda kriyoglobulinemik vaskülit veya kronik inflamasyonla ilişkili karaciğer dışı belirtileri olan sistemik bir hastalıktır. İmmün yanıtta çok kolay kaçabilmesi ve şekil değiştirebilmesi nedeniyle aşısı henüz yoktur fakat HCV enfeksiyonu, iyileştirilebilen tek kronik viral enfeksiyondur. Amacımız ilimizde yaptığımız bu geniş serili seroprevalans çalışması ile dünyada ve ülkemizde HCV enfeksiyonlarının tanı ve tedavisine katkıda bulunmaktır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamızda 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, birinci basamak sağlık kuruluşlarına çeşitli nedenlerle başvuran anti-HCV antikor testi istenilen hastalara ait sonuçlar, Gaziantep Halk Sağlığı Laboratuvarı bilgi yönetim sisteminden geriye dönük olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Anti-HCV seroprevalansı için test yapılan olgu sayısı 290 865 ve pozitif olgu sayısı 1235 (%0.42), negatif olgu sayısı 289 630 (%99.58) olarak saptandı. Anti-HCV seropozitifliği totalde en fazla 45-64 yaş grubunda, erkeklerde en fazla 25-44 yaş grubunda ve kadınlarda en fazla 45-64 yaş grubunda görüldü.

**Tartışma:** Dünya genelinde HCV enfeksiyonu prevalansı yaklaşık %2-2.5 arasındadır. Ülkemizde anti-HCV pozitifliği 16 160 bireyde yapılan çalışmada %1.15 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 290 865 olguda anti-HCV seropozitifliği %0.42 olarak saptandı.

**Sonuç:** Bizim çalışmamızda anti-HCV seropozitifliğini dünya ve ülkemiz ortalamasının çok altında tespit ettik.

**Anahtar Kelimeler:** HCV, seroprevalans, anti-HCV

## Giriş – Amaç

Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridae ailesindeki Hepacivirus cinsine ait küçük, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı bir virüstür (1). Küresel olarak hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, her yıl meydana gelen üç milyon yeni enfeksiyona ek olarak yaklaşık 180 milyon insanı (2) etkilemektedir (3). HCV enfeksiyonunun prevalansı bölgeden bölgeye büyük farklılıklar göstermekte ve sonuç olarak hastalık yükü dünya çapında önemli farklılıklar sergilemektedir. HCV, son dönem siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC) (4) ile ilişkili kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biridir; kronik olarak enfekte olan hastaların yaklaşık %20' sinde siroz gelişir ve yaklaşık %10' u kansere ilerler (5).

Hepatit C virüsünün (HCV) tarihi her zaman keşifler, fırsatlar ve zorluklarla karakterize edilmiştir. 1975' teki bir Lancet başyazısı, ne A ne de B olarak teşhis edilen hepatiti tanımlamak için A olmayan, B olmayan hepatit terimini önerdi ve teşhisin bir dışlama tanısı olduğunu vurguladı (6). Aradan geçen 48 yıla, viroloji ve teşhis alanlarında elde edilen büyük başarılarla rağmen, yeni dönemde hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun kontrolü ve eradikasyonundaki gelişmeleri etkileyen çeşitli zorluklar bulunmaktadır. Yeni HCV enfeksiyonları, özellikle HCV' nin endemik olduğu ve uzun vadeli sekellerin artan bir ekonomik ve sağlık yüküne sahip olduğu dünyanın en fakir bölgelerinde hala ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonun doğal seyri ve konak-virüs etkileşimleri hakkında yıllarca süren araştırmalara ve keşiflere rağmen, bir HCV aşısı hala mevcut değildir (7). Son yıllarda farklı HCV antijenlerini hedef alan veya alternatif dağıtım sistemleri kullanan birkaç HCV aşısı adayı geliştirilmiştir, ancak başarılı olmamıştır. Virüsün değişkenlik ve adaptasyon yeteneği, aşı geliştirme için büyük zorluklar oluşturmaktadır. HCV tedavisi için birçok yeni antiviral ilaç preklinik veya erken klinik geliştirme aşamasındadır, ancak farklı sınırlamalar tedavinin geçerliliğini etkiler (8).

130-170 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu hesaplanmıştır ve küresel enfeksiyon prevalansı %2-3 olarak tahmin edilmektedir (9). HCV prevalansı, dünyanın bölgeleri, tek tek ülkeler ve ülkeler içindeki yaş ve risk grupları arasındaki yüksek değişkenlik ile karakterize edilir. Bu durum kısmen analiz edilen popülasyonun özelliği ve birincil bulaşma şekli ile açıklanabilir. HCV prevalansı, Mısır, Kamerun, Suudi Arabistan, Irak ve Suriye'nin vakaların çoğunu oluşturduğu ve prevalansın %2 ila %15 arasında değiştiği Afrika ve Orta Doğu'da en yüksektir (10). Kuzey Amerika, Avustralya, Japonya ve Kuzey ve Batı Avrupa, HCV enfeksiyonu prevalansının daha düşük olduğunu bildirmektedir ve hiçbir ülke %2' nin üzerinde bir oran göstermemektedir. Çin, Hindistan, Mısır, Pakistan ve Endonezya, küresel HCV ile enfekte kişilerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (11).

Türkiye dünya HCV seroprevalans haritasında %1-1.9 olan bölümde yer almaktadır (12, 13). Amacımız ilimizde yaptığımız bu geniş serili seroprevalans çalışması ile dünyada ve ülkemizde HCV enfeksiyonlarının tanı ve tedavisine katkıda bulunmaktır.

### **Materyal – Metod**

Çalışmamızda 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında, birinci basamak sağlık kuruluşlarına çeşitli nedenlerle başvuran ve anti-HCV antikor testleri istenilen hastalara ait sonuçlar, Gaziantep Halk Sağlığı Laboratuvarı bilgi yönetim sisteminden geriye dönük olarak incelenmiştir. Testler için, bu yıllar arasında tekrarlayan sonuçlar çalışma dışı bırakılmış, 3 yıllık süre içinde aynı hastaya ait yalnızca tek bir test sonucunun çalışmada yer alması sağlanmıştır. Tekrarlanan hasta sonuçlarının çalışmadan çıkarılması için Microsoft Excel-2010 programı ile bir sorgulama yapılmış ve tekrarlanan sonuçlar çalışmaya alınmamıştır. Testler; elektrokemilüminesans immünoassay (Cobas e601, Roche Diagnostic GmbH, Germany) yöntemleri ile üretici firma talimatları doğrultusunda çalışılmıştır. Cihazlarda kullanılan kitlerin prospektüslerinde belirtilen referans aralıklarına göre anti-HCV

testlerinde;, Cobas e601 için >1.0 COI olan sonuçlar pozitif olarak kabul edilmiştir. Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Her bir test için, 2019-2021 yılları arasında pozitiflik saptanan hasta sayılarının dağılımları belirlenmiş, kategorik değişkenler için frekans ve yüzdeler gösterilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. Viral hepatit markerlarının yaşa göre farklılık gösterip göstermemesi Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi.  $P<0.05$ ' in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. Yaşlar arasında hangi grupların anlamlı olduğu Bonferroni ile tespit edildi.

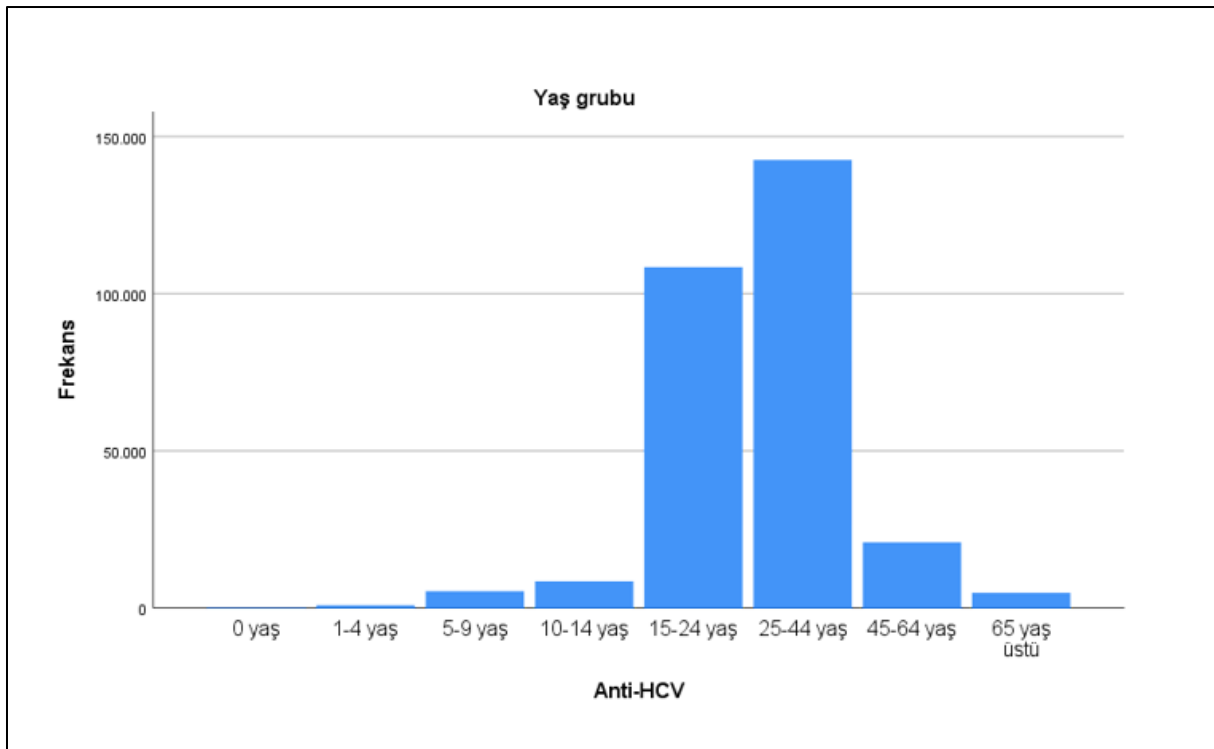
### Bulgular

Çalışmamızda anti-HCV düzeylerine bakılan olgu sayısı 290 865 idi. Anti-HCV pozitif olan olgu sayısı 1235 (%0.42), negatif olan olgu sayısı 289 630 (%99.58) olarak saptandı. Olguların yaş dağılımı, sayı ve yüzdesi tablo 1 ve grafik 1' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Olguların yaş dağılımı, sayısı ve oranları.

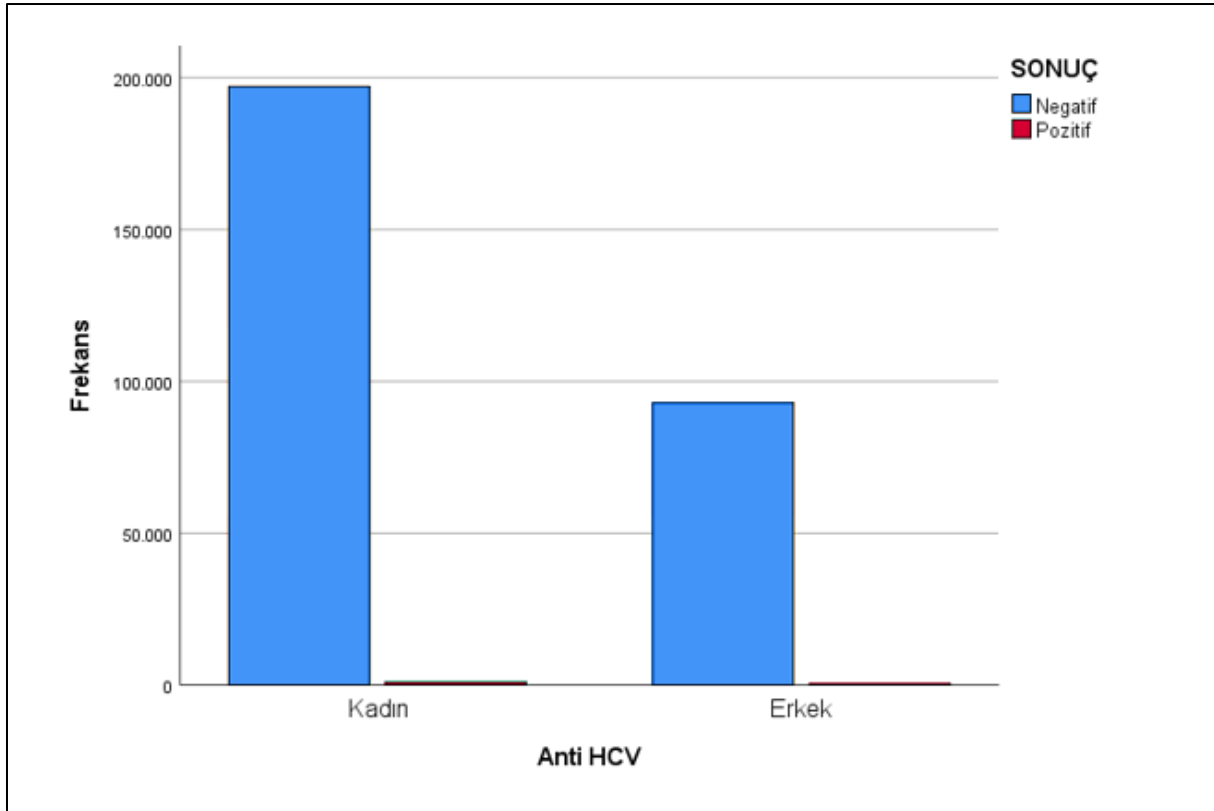
Yaş grubu	Anti-HCV Negatif test sayısı Oran(%)	Anti-HCV Pozitif test sayısı Oran(%)	Toplam test sayısı Oran(%)
0 yaş	27 (%0.0092)	1 (%0.00034)	28 (%0.0095)
1-4 yaş	802 (%0.27)	1 (%0.00034)	803 (%0.275)
5-9 yaş	5322 (%1.82)	2 (%0.00068)	5324 (%1.829)
10-14 yaş	8449 (%2.9)	11 (%0.0034)	8460 (%2.907)
15-24 yaş	108 217 (%37.19)	182 (%0.062)	108 399 (%37.25)
25-44 yaş	141 859 (%48.75)	357 (%0.12)	142 216 (%48.87)
45-64 yaş	20 471 (%7.03)	383 (%0.13)	20 854 (%7.16)
65 yaş ≤	4483 (%1.54)	298 (%0.1)	4781 (%1.64)
<b>Toplam</b>	<b>289 630 (%99.58)</b>	<b>1235 (%0.42)</b>	<b>290 865 (%100)</b>

**Grafik 1.** Olguların yaş dağılımı ve sayısı.

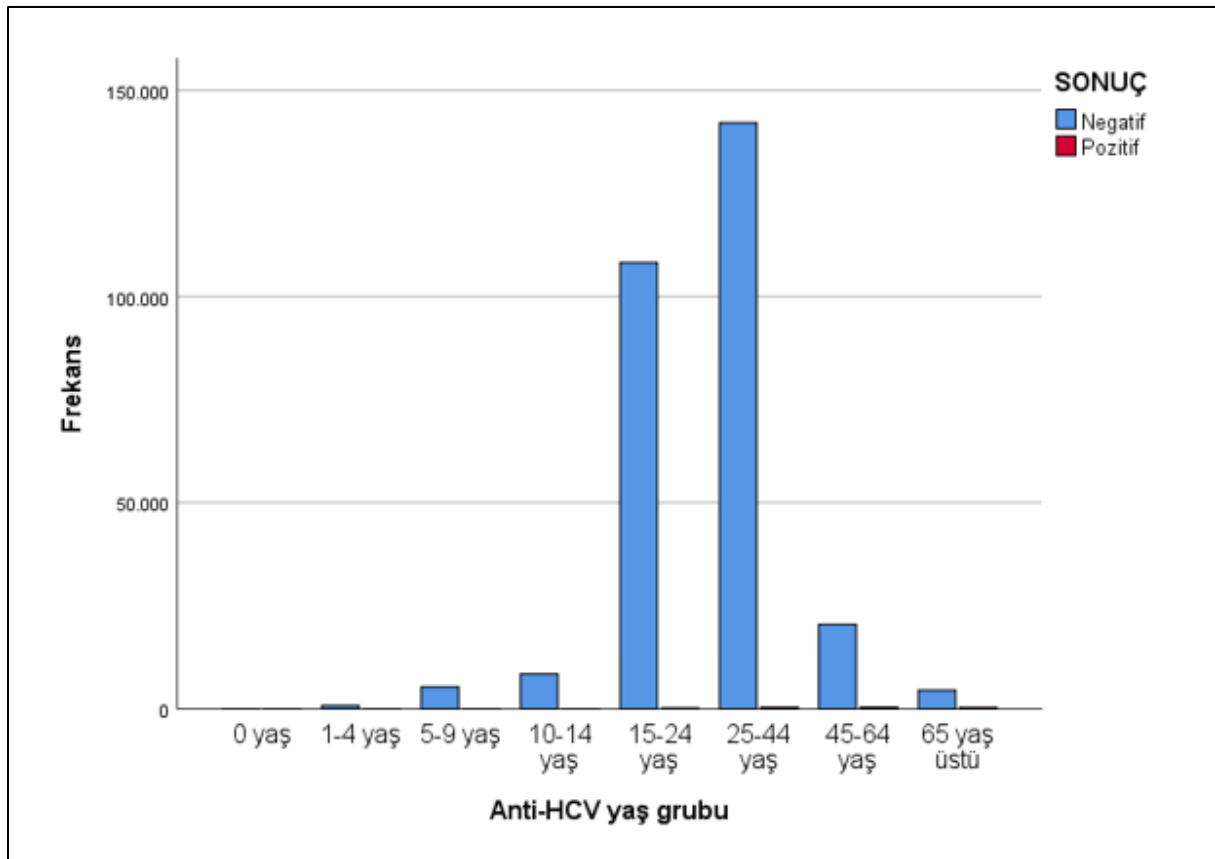


Anti-HCV testi yapılan olguların 92 964' ü erkek (%31.96), 197 901' i kadındı (%68.04). Erkek cinsiyette Anti-HCV pozitif sayısı 344 ve oranı %0.36, kadın cinsiyette Anti-HCV pozitif hasta sayısı 891 ve oranı %0.44 olarak bulundu (Grafik 2). Toplam 1235 anti-HCV pozitif olan hastanın %27.85' i erkek, %72.14' ü kadındı. Yapılan Ki-Kare testi (Fisher's Exact) sonucunda Anti-HCV test grubunda anlamlı olarak kadınların yüzdesi yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

**Grafik 2.** Anti-HCV pozitif ve negatif olguların cinsiyete göre dağılımı.



Anti-HCV pozitifliği erkeklerde en sık 25-44 yaş aralığında, kadınlarda ise 45-64 yaş aralığında görüldü. Bütün hastaların toplamında ise 45-64 yaş aralığında seropozitiflik en sık görüldü. Yaş gruplarına göre Anti-HCV pozitifliği dağılımı grafik 3' de gösterilmiştir.

**Grafik 3.** Anti-HCV pozitif ve negatif olguların yaşa göre dağılımı.

### Tartışma

Kronik karaciğer hastalıklarının çoğu hepatit virüslerine atfedilmiştir (14). Dünya çapında tahminen 71 milyon kişi kronik olarak hepatit C virüsü (HCV) ile enfektedir. HCV, enfekte yetişkinlerin yaklaşık %20' si tarafından kendiliğinden temizlenir. Kalan %80' lik kısım kronik hepatite ilerler ve siroz, hepatoselüler karsinom veya son dönem karaciğer hastalığı geliştirme riski altındadır (15).

İlk HCV enfeksiyonu ile doğal ve kazanılmış bağışıklık tepkilerinin aktivasyonu arasındaki zaman süreci, HCV kontrolü ve temizlenmesi için kritik öneme sahiptir. Enfeksiyonlarını kendiliğinden çözen bireylerde bağışıklık tepkisi konusundaki anlayışımızı artırmak, aşı geliştirme için paha biçilmez bir rehberlik sağlayacaktır. Savunmasız popülasyonlar arasında bulaşmayı ve yeniden bulaşmayı sınırlamak için etkili aşılama stratejileri gereklidir (16, 17).

Ülkemizde 2000-2006 döneminde yapılan donör taramalarında anti-HCV seropozitifliği ortalama %0.54 olarak bulunmuştur. 1990-2000 yılları arası verileri ile 2000 yılı sonrası verileri arasında anlamlı fark yoktu (18). Donör taramaları dışında ülkemizde genel popülasyonda yapılan çalışmalarda ise anti-HCV seropozitifliği %1.15' tir (19). 2009-10'da ülke çapında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda HCV enfeksiyonu prevalansı 275.000 (%0.5) ile 494.000 (%0.96) arasında değişmektedir

(20, 21). Bizim çalışmamızda ise anti-HCV seropozitifliği bütün bu yapılan çalışmalardan daha düşük olarak %0.42 olarak bulundu.

Hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit E virüsü (HEV), dünya çapında non-A, non-B hepatitlerin başlıca nedenleridir ve Türkiye'de akut hepatit vakalarının üçte biri non-A, non-B' dir. Ülkemizde 1994 yılında HCV epidemiyolojisini araştırmak için bir HCV seroprevalans çalışması yapılmıştır. Ülkenin beş farklı bölge sakinlerinden alınan serumlar, HCV (anti-HCV) ve HEV' ye (anti-HEV) karşı antikorlar için test edildi. 1.374 kişinin 21' inde (%1.5) anti-HCV pozitif saptandı. Seropozitiflik 54 yaş üstü sakinlerde, ilköğretim altı (0-6 yaş grubu), ikiden fazla çocuğu olanlarda daha sık görüldü. Ayvalık ve Trabzon bölgelerinde yaşayanlarda İstanbul' a göre daha sık görüldü. HCV enfeksiyonu Türkiye'nin tüm bölgelerinde görülür ve daha çok yaşlı ve sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde görülür (22). Bizim çalışmamızda bu çalışmayla uyumlu bir şekilde anti-HCV seropozitifliği en sık 45-64 yaş aralığında bulunmuştur.

1960' tan önce doğanlar; (23) bu grupta yaklaşık 19,5 milyon insan var, ancak şu anda kaçının HCV ile enfekte olduğu bilinmiyor. 1996 yılından önce kan veya kan ürünleri almış veya organ nakli yapılmış kişiler de risk grubu olarak değerlendirilebilir. Belirli coğrafi bölgelerden insanlar; Türkiye' nin güneydoğusundaki belirli bölgelerde yaşamak, Türkiye' nin diğer bölgelerinde yaşamaya kıyasla anti-HCV pozitif olma şansında 2.1 kat artış ile ilişkilidir (20). Bizim çalışmamız Güneydoğu Anadolu Bölgesi illerinden Gaziantep' te yapıldığı halde anti-HCV seropozitifliği bu literatürün aksine ülkemiz ortalamasının altında (%0.42) kalmıştır.

Yapılan bir çalışmada Gaziantep' te toplam 65 743 anti-HCV testi yapılan hastaların 1154' ünde (%1.75) anti-HCV pozitifliği saptandı. COVID-19 öncesi Mart 2019 ile Mart 2020 arasında 43 520 anti-HCV test talebi yapılırken hastaların 674' ünde (%1.54) anti-HCV pozitifliği tespit edildi. Mart 2020-Mart 2021 tarihleri arasında COVID-19 döneminde 22 223 anti-HCV test talebinde bulunuldu ve bu hastaların 480' inde (%2.15) anti-HCV pozitifliği tespit edildi. Cinsiyet dağılımına bakıldığında anti-HCV pozitifliği saptanan 1154 hastanın 669'u (%58) kadındı (24). Bizim çalışmamızda bu literatür ile uyumlu olarak 1235 anti-HCV pozitif hastanın 891' i (%72.14) kadındı. Pandemi öncesi 2019 yılında 103 883 anti-HCV testi yapılan hastanın 321' i (%0.3) pozitif saptandı. Pandemi dönemi olan 2020 yılında 84 564 anti-HCV testi yapılan hastanın 433' ü (%0.5) pozitif saptandı. Yine pandemi dönemi olan 2021 yılında 101 183 anti-HCV testi yapılan hastanın 479' u (%0.47) pozitif saptandı. Bu sonuçlara göre bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak pandemi döneminde anti-HCV seropozitifliği artmış olarak bulundu. Barutçu ve ark.' nin yaptığı çalışma Gaziantep İli' nde yapılması nedeniyle de önemlidir. Bu çalışmada ilginç bir şekilde anti-HCV seropozitifliği %1.75, bizim çalışmamızda ise bu oran %0.42 olarak bulunmuştur.

Barutçu ve ark.' nin yaptığı çalışmada hastalar yaş dağılımına göre sınıflandırıldığında 143 (%12.4) 18-35, 154 (%13.3) 35-45, 188 (%16.3) 45-55 yaşlı, 303 (%26.3) 55-65 yaş aralığında ve 366 (%31.7)



65 yaş üzerindedir. Anti-HCV pozitifliği olan hastaların yaş dağılımı COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemleri açısından karşılaştırıldığında, >65 yaş grubunda COVID-19 süresince istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu görüldü. Ancak diğer yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (24). Bizim çalışmamızda ise anti-HCV seropozitifliği en sık 45-64 yaş aralığında görülmüştür. Pandemi döneminde ise anti-HCV seropozitifliği en sık 25-44 yaş aralığında görülmüştür.

İstanbul’ da yapılan retrospektif tek merkezli çalışmada, 2017-2020 yılları arasında, 2-91 yaş aralığında 197 081 hastanın anti-HCV sonuçları değerlendirildi. Anti-HCV 1878 kişide (%0.95) pozitif olarak bulundu (25). Bizim çalışmamızda ise anti-HCV pozitifliği %0.42 ile İstanbul’ a göre düşük bulunmuş oldu.

Türkiye Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Klinik Laboratuvarı’ nın son 18 yıllık (2000-2017) veri sistemi gözden geçirilmesi ile yapılan çalışmada, 395 103 olguda anti-HCV testi retrospektif olarak incelenmiştir. Anti-HCV testi uygulanan 395 103 hastanın 4741’ i (%1.2) pozitif sonuç verdi. Anti-HCV testlerinin %60.5’ i erkeklerde yapılmasına rağmen, anti-HCV pozitifliği kadınlarda erkeklerden daha yüksekti (kadınlara karşı erkekler, %1.4’e karşı %1.0). Anti-HCV pozitifleri genellikle negatiflerden daha yaşlıydı. Pozitiflik oranı, düşmeden önce 21 yaşından 80 yaşına kadar sürekli olarak arttı. Anti-HCV pozitifliği 2000’ den 2015’ e kadar %3.1’ den %0.6’ ya düştü ve ardından stabilize oldu (26). Bizim çalışmamızda bu literatür ile uyumlu olarak kadınlarda anti-HCV seropozitifliğini kadınlarda yüksek saptamıştır (kadınlarda %0.44, erkeklerde %0.36).

## Sonuç

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. HCV morbidite ve mortalitesinin azaltılması, çeşitli viral ve konakçı faktörlerin sahip olduğu güncel bir zorluktur. HCV’ nin yüksek derecede genetik heterojenite özelliği, konak içi viral popülasyonun farklı seçim baskılarına (örneğin, konakçı bağışıklık tepkileri ve antiviral tedavi) hızlı adaptasyonu için kilit bir unsurdur. HCV’ nin moleküler evrimi; yüksek mutasyon oranı, rekombinasyon ve zamansal varyasyonlar gibi farklı mekanizmalarla şekillenir. Bütün bu nedenlere bağlı olarak aradan geçen 48 yıllık sürece rağmen HCV’ ne yönelik aşı henüz bulunamamış ve virüs aşı ile eradike edilememiştir. ‘Bin yüzlü şeytan’ tabiri bu yönüyle HCV için uygun bir tanımlama gibi gözükmemektedir. Yaptığımız bu çalışmanın ülkemiz tarafından kabul edilen 2016 yılı Dünya Sağlık Örgütü Viral Hepatit Küresel Sağlık Sektörü Stratejisi’ nin hedeflerine ulaşmasına katkı sağlayacağını umuyoruz.

## Kaynaklar

1-Khaliq S, Jahan S, Pervaiz A. Sequence variability of HCV Core region: important predictors of HCV induced pathogenesis and viral production. Infect Genet Evol. 2011;11:543–556.

- 2-Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333–1342.
- 3-Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:74–81.
- 4-Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345:41–52.
- 5-McHutchison JG, Bacon BR. Chronic hepatitis C: an age wave of disease burden. *Am J Manag Care*. 2005;11:S286–S295; quiz S307-S311.
- 6-Editorial, Non-A, non-B? *Lancet* . 1975;2:64–65.
- 7-Ansaldi F et al. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 7; 20(29): 9633–9652.
- 8-Lombardi A, Mondelli MU; ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int*. 2019 Mar;39(3):416-426.
- 9-Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:107–115.
- 10-Nerrienet E, Pouillot R, Lachenal G, Njouom R, Mfoupouendoun J, Bilong C, Mauclere P, Pasquier C, Ayouba A. Hepatitis C virus infection in cameroon: A cohort-effect. *J Med Virol*. 2005;76:208–214.
- 11-Guerra J, Garenne M, Mohamed MK, Fontanet A. HCV burden of infection in Egypt: results from a nationwide survey. *J Viral Hepat*. 2012;19:560–567.
- 12-Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5(9): 558-67.
- 13-Hepatitis C –global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec*. 2000; 75(3): 18-9.
- 14-Collaborators G.B.D.C.o.D., Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018. 392(10159): p. 1736–1788.
- 15-Sebastiani G, Gkouvatsos K, and Pantopoulos K, Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(32): p. 11033–53.
- 16-Bailey JR, Barnes E, Cox AL. Approaches, Progress, and Challenges to Hepatitis C Vaccine Development. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(2):418-430.

- 17-Houghton M. Hepatitis C Virus: 30 Years after Its Discovery. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Dec 2;9(12):a037069.
- 18-Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi – Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
- 19-Yildirim B, Barut S, Bulut Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Turk J Gastroenterol.* 2009; 20(1): 27-30.
- 20-Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(11):1020–1026.
- 21-Tosun S. The changing viral hepatitis epidemiology in our country. *ANKEM Derg.* 2013;27(Suppl 2):128–134.
- 22-Thomas DL et al. The epidemiology of hepatitis C in Turkey. *Infection.* 1994 Nov-Dec;22(6):411-4.
- 23-Kara I, A. et al. hepatitis prevalence in Turkey, a systematic review. Presented at KLİMİK Assoc. viral hepatitis working group presentation presented on date 21.01.2017 Bursa, Turkey.
- 24-Barutçu S et al. Changes in Hepatitis C Awareness in Different Disciplines During COVID-19. *Turk J Gastroenterol.* 2022 Oct; 33(10): 838–843.
- 25-Sema Alacam, Ayfer Bakir, Aysel Karatas. Hepatitis C virus genotypes and viremia in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. *J Infect Dev Ctries*2022; 16(4):668-674.
- 26-Balaban HY et al. Retrospective Evaluation of Hepatitis C Awareness in Turkey Through Two Decades. *Turk J Gastroenterol.* 2021 Jan; 32(1): 88–96.