

Türkiye’de Damar İçi Madde Kullanan Kişilerde Hepatit C Enfeksiyonunu Önlemeye Yönelik Eylem Çağrısı

Cüneyt Evren¹, Rabia Bilici²,
Enver Üçbilek³, Dilara İnan⁴

¹Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alkol ve Madde Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM), İstanbul - Türkiye

²Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, AMATEM / Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağımlılıkla Mücadele Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul - Türkiye

³Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin - Türkiye

⁴Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Antalya - Türkiye

Bu makaleye atf yapmak için: Evren C, Bilici R, Uçbilek E, İnan D. A call for action for hepatitis C infection among people who inject drugs in Turkey. *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2017;30:271-277. <https://doi.org/10.5350/DAJPN20173004001>

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Cüneyt Evren, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alkol ve Madde Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi (AMATEM), İstanbul, Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: cuneytevren@yahoo.com



Genel Popülasyonda ve Damar İçi Madde Kullananlar Arasında Hepatit C Epidemiyolojisi

Global prevalansının %2.8 olduğu tahmin edilen hepatit C virüsü (HCV), siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi ölümle sonuçlanabilen, kronik karaciğer hastalıklarına yol açabilen, kronik bir enfeksiyon nedendir (1). Epidemiyolojik çalışmalar, anti HCV pozitif olan kişi sayısının 1990 yılında tüm dünyada 122 milyon iken 2005 yılında sayının 185 milyona yükseldiğini göstermektedir. Bu durum HCV'nin dünya çapında bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (1). HCV'nin kan transfüzyonu, güvenli olmayan tedavi amaçlı enjeksiyonlar ve diğer tıbbi girişimler ile bulaşabilmesi olasılığına karşın HCV enfeksiyonlarının büyük bir kısmı, özellikle gelişmiş ülkelerde, yasal olmayan madde enjeksiyonu ile bulaşmaktadır (2,3).

Yasal olmayan damar içi madde kullanımı engellemeye yönelik tüm çabalara karşın, bu durum hem

gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (4). Son raporlar dünya çapında damar içi madde kullanan 10 milyon kadar kişinin HCV enfeksiyonuna maruz kalmış olabileceğini göstermektedir (5). Bu veriler; damar içi madde kullananlar arasında %80'lere ulaşan prevalansı ile HCV enfeksiyonunun HIV enfeksiyonundan daha yaygın olduğunu ve sağlık politikası belirleyenler için HCV enfeksiyonundan korunmanın ana öncelik olması gerektiğini ortaya koymaktadır (5).

İlginç şekilde, damar içi madde kullananlarda görülen HCV enfeksiyonunun özellikleri genel toplumda görülenden farklılık göstermektedir (6). Sosyal faktörler, eşlik eden psikiyatrik hastalıklar gibi damar içi madde kullananların tedaviye erişimini etkileyen faktörlere ek olarak bu popülasyonda HCV genotipleri de farklılık gösterebilmektedir (7,8). Bugüne kadar 6 ana HCV genotipi tanımlanmıştır ve damar içi madde kullananlarda genotip 1a ve 3 prevalansı genel

popülasyona göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (8). Buna ek olarak, HIV ile enfekte olmuş erkekler ile seks yapan erkeklerdeki (MSM) duruma benzer şekilde, damar içi madde kullananlarda başarılı kür sonrası HCV ile tekrar enfekte olma oranı göreceli olarak daha yüksektir (9). Tüm bu psikolojik ve biyolojik faktörler, damar içi madde kullananlarda HCV tedavisi yaklaşımlarının kişiselleştirilmesi ve farklı stratejilerin geliştirilmesini gerektirmektedir.

HCV Eliminasyonu için T.C. Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütü hedefleri

Viral hepatitlerin önde gelen ölüm nedenlerinden biri olması (2013 yılı için dünya çapında 1.46 milyon ölüm) nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2030 yılına kadar hepatit B (HBV) ve HCV’nin elimine edilmesi amacıyla bir eylem planı başlatılmasına karar vermiştir (10,11). DSÖ yetkilileri, önleyici yöntemler ile son dönemde geliştirilmiş ve bu iki enfeksiyonun elimine edilmesini mümkün kılmış tedavi seçeneklerinin birlikte kullanılmasının önemini özellik vurgulamıştır. Yeni nesil yüksek etkili tedaviler, HBV replikasyonunun baskılanmasını ve kronik HCV enfeksiyonunda kür elde edilmesini sağlayabilmektedir.

Geleneksel birincil önleme yöntemlerinin (örneğin opioid yerine koyma tedavisi, enjektör ve enjektör ucu programları) damar içi madde kullananlarda HCV bulaşını azaltmada kısıtlı etkinliğe sahip olması nedeniyle bu popülasyonda HCV tedavisinin önleme yolu olarak kullanımı ve bu sayede birincil önleme yöntemlerinin etkinliğinin artırılması, dolayısıyla HCV ile ilişkili komplikasyonların ve mortalitenin azaltılması sıklıkla gündeme gelmektedir (12,13).

HCV enfeksiyonunun tamamen kür edilmesinin bireysel faydalarına (örneğin siroz ve hepatosellüler karsinoma gelişiminin engellenmesi, hastalığa bağlı ölüm riskinde azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme) ek olarak HCV enfeksiyonunda tam kür elde edilmesi ileride olabilecek bulaşların engellenmesine ve sağlık hizmetleri ile ilgili maliyetlerin azaltılmasına, halk sağlığının geliştirilmesine de yardımcı olabilir (14-17).

Damar içi madde kullananlarda HCV enfeksiyonunun tedavi edilmesi sayesinde bu kronik hastalığın

prevalansının ve ekonomik yükünün nasıl azaltılabileceğini gösteren matematiksel modellerin sonuçlarına dayanarak son dönemdeki kılavuzlar “önleme için tedavi” yaklaşımının önemini vurgulamakta ve bulaş açısından yüksek riskli kişilerin (damar içi madde kullananlar, MSM gibi) karaciğer fibrozis düzeyine bakılmaksızın tedavi edilmesini önermektedir (14,18,19). Birincil önleme yöntemleri ile etkili tedavi stratejilerinin bir arada kullanılması, 2030 yılına kadar HBV ve HCV’nin elimine edilmesi ve 7.1 milyon ölümün engellenmesi için anahtar faktördür (20).

Türkiye’de HCV prevalansı %0.5-%0.9 arasında olmasına karşın damar içi madde kullananlarda çok daha yüksektir. Son dönemde yayınlanmış çalışmalara göre alkol ve madde bağımlılığı tedavi merkezlerinde (AMATEM) yatarak tedavi edilen damar içi madde kullananlarda anti HCV pozitifliği giderek artarak 2012 yılı itibarıyla %50.1’e ulaşmıştır (21,22). Bu merkezlerde birincil önleme yöntemlerinin etkili bir şekilde kullanılması sayesinde bu rakam 2013 yılında bir miktar azalma göstererek %45.7’ye düşmüştür. Türkiye’de damar içi madde kullananlar dışındaki popülasyonda %90 sıklıkta HCV genotip 1 gözlenirken, diğer ülkelerle benzer şekilde, damar içi madde kullananlarda genotip 3, genotip 1’den daha sık görülmektedir (%58.6’ya karşı %11.5) (23). Buna ek olarak çalışmalar göstermiştir ki anti HCV pozitifliği sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve ilk damar içi madde kullanılan yaş ile anti HCV sıklığı arasında pozitif bir korelasyon vardır (22,24).

Rutin Tarama Neden Gereklidir?

HCV ile enfekte olan kişilerin yaklaşık yarısının durumlarından haberdar olmadığını gösteren raporlar, bu kronik enfeksiyonda taramanın ne kadar önemli olduğuna işaret etmektedir (25).

Sağlık çalışanı veya sağlık sistemi ile ilişkili nedenlerden dolayı damar içi madde kullananlar, HCV taraması ve tedavisine erişiminde zorluklar yaşamaktadır. Bu nedenle yatarak takip edilen, damar içi madde kullanan tüm hastalar HVC açısından rutin olarak taramalıdır. Bu sayede tanı koyma fırsatı kaçırılmamış olur (26). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Derneği (American Association for the Study of Liver

Tablo 1: HCV test sonuçlarına göre hastanın HCV durumunun değerlendirilmesi

Anti HCV	HCV RNA	Değerlendirme
Pozitif	Pozitif	Klinik duruma göre akut veya kronik HCV enfeksiyonu
Pozitif	Negatif	HCV baskılanması düşük seviye viremi esnasında akut HCV enfeksiyonu
Negatif	Pozitif	Erken dönem akut HCV enfeksiyonu Bağışıklık sistemi baskılanmışlarda kronik HCV enfeksiyonu Yanlış-pozitif HCV RNA testi
Negatif	Negatif	HCV enfeksiyonu yok

Diseases, AASLD) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) damar içi madde kullananlarda her yıl HCV taraması önermekte iken Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (European Association for the Study of the Liver, EASL) HCV enfeksiyonu tarama stratejilerinin; yerel HCV epidemiyolojisi ve demografisi, önceki maruz kalma hikayesi, yüksek riski davranış durumu ve hastanın tıbbi durumu gibi kriterlere göre belirlenmesi gerektiğinin altını çizmektedir. Bu kriterlere göre Türkiye'deki şartlar göz önünde bulundurulduğunda yılda 1 veya 2 kez tarama yapılması önerilebilir (14,19).

Diğer kılavuzlar da damar içi madde kullananlarda ve HIV enfeksiyonu olan MSM'lerde yüksek HCV enfeksiyonu insidansı nedeniyle her yıl HCV taraması yapılması gerektiğini özellikle vurgulamaktadır (27).

Ülkeden ülkeye damar içi madde kullananlarda HCV taramasının önündeki engeller değişim gösterebilmektedir. Bu nedenle HCV açısından yüksek risk altında olan damar içi madde kullananların karşılanmamış ihtiyaçlarını belirlemek için bu kişilerin AMATEM'lere erişimlerininin kolaylaştırılması gerekmektedir (28). Ülkemizde yatarak hasta kabul eden sınırlı sayıdaki AMATEM'de damar içi madde kullanan yatan hastalarda rutin HBV, HCV ve HIV taraması yapılmakta iken, ayakta takip edilen damar içi madde kullanan hastalarda rutin tarama yapılmamaktadır. Bu nedenle ülkemizdeki tüm AMATEM'lerde yatan ve ayakta takip edilen tüm hastalar için tarama programları acilen geliştirilmelidir.

Serolojik Test Sonuçları Ne Anlama Geliyor?

HCV taraması yapılması önerilen kişiler ilk olarak HCV antikoru (anti HCV) açısından test edilmelidir (29,30).

Anti HCV'nin pozitif olması her zaman aktif bir HCV enfeksiyonu varlığını göstermez. Eğer anti HCV pozitif ise, bu hastanın şu anda aktif HCV enfeksiyonu olduğunu (akut veya kronik) veya geçmişte HCV enfeksiyonu olduğunu ve şu anda gerilediğini veya test sonucunun yanlış-pozitif olabileceği anlamına gelir (31). Aktif HCV varlığında gerekli tedaviye başlamak gerektiğinden hastanın aktif HCV enfeksiyonu olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için HCV-RNA nükleik asit testinin yapılarak HCV viremisinin teyit edilmesi gereklidir (14).

Eğer hastanın bağışıklık sistemi baskılanmış veya son 6 ay içinde HCV'ye maruz kaldıysa bu kişiler anti HCV negatif olabilecekleri için, ayrıca HCV-RNA testi yapılması gereklidir (14).

Daha önce tedavi sayesinde veya kendiliğinden viral baskılanması olan anti HCV pozitif kişilerde tekrar enfeksiyonun tespiti için de HCV-RNA testi yapılması gereklidir (14). HCV test sonuçlarına göre hastanın HCV durumunun değerlendirilmesi ile bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Enfeksiyon Varlığında Ne Yapmalı?

HCV tedavisinin hem hastalar hem de halk sağlığı açısından faydaları göz önünde bulundurulduğunda HCV ile enfekte olmuş tüm damar içi madde kullananların yeterli sağlık hizmetine erişmesi ve etkin yeni nesil anti-viral tedavileri kullanması gereklidir.

HCV'ye yönelik tedaviye başlamadan önce, bazı tedavilerinin kullanılması gereken sürenin belirlenmesi için vireminin derecesini değerlendirmesi gerekebilir. Bu yüzden kantitatif HCV-RNA (bir başka deyişle viral yük) testi yapılmalıdır. HCV genotipinin belirlenmesi de en uygun tedavinin belirlenmesine yardımcı

olacaktır. Bunlara ilave olarak HCV ile enfekte olmuş damar içi madde kullanan kişilerde alkolün karaciğerde yol açabileceği ilave hasarı önlemek için, alkol kullanımını azaltacak koruyucu önlemler alınmalıdır (32). Önemli olan alkolün olası hasar yapıcı etkilerini önleyebilmektir. Birçok çalışmada yüksek miktarda alkol kullanımı ile karaciğerde fibrozis gelişimi (veya var olan fibrozisin ilerlemesi) ve hepatosellüler karsinoma gelişimi arasında kuvvetli ilişki bulunmuştur (33-35).

HCV tarama programlarının hazırlanmasının yanında, etkili bir sevk sistemini hayata geçirilmelidir, çünkü HCV enfeksiyonu takibi karaciğer hastalıkları ve anti-viral tedaviler konusunda uzmanlık gerektirmektedir.

Son çalışmalara göre uygun tarama programlarının olmaması ve sevk sistemindeki problemler nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan HCV ile enfekte olmuş kişilerin sadece %15'i tedavi alabilmektedir (25,36).

Tedaviye kolay erişimin eksikliği, HCV tedavisinde yeterli deneyime sahip olmama ve sevk zincirindeki eksiklikler etkili bir HCV tedavisi almanın önündeki en önemli engellerdir. AMATEM'lerde sağlık çalışanları bu eksiklerin giderilmesi için eğitilmelidir (37-40).

HCV tarama, değerlendirme, sevk ve tedavi hizmetlerinin hayata geçirilmesi ile, uygun tedaviye ulaşabilmiş ve daha iyi bir sağlık durumuna sahip HCV ile enfekte olmuş damar içi madde kullananlar sayısında artış sağlanabilir (41-43). Böyle bir sistemin hayat geçirilmesi için AMATEM'lerde çalışan hekimler ile viral hepatit konusunda uzman hekimlerin sıkı bir şekilde birlikte çalışması gerekmektedir (44).

Tedavi Seçenekleri

Direk etkili anti-viral (DEA) ajanlar bu kronik enfeksiyonun tedavisinde yeni bir çığır açmışlar ve HCV ile enfekte olmuş kişilerin sağlık ile ilgili çıktılarında anlamlı bir iyileşme sağlamışlardır.

Tedaviye olan uyumlarının az olması ve tekrar enfeksiyon riskleri nedeniyle HCV ile enfekte olmuş damar içi madde kullanan kişiler geçmişte tedavi edilmesi zor popülasyonlar olarak kabul edilmişlerdir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar damar içi madde kullananların tedavi uyumunun ve kalıcı virolojik yanıt elde

etme oranlarının damar içi madde kullanmayanlar ile benzer olduğunu göstermiştir (45-47). Bu çalışmaların sonuçları ışığında; AASLD ve EASL kılavuzları, halihazırda yasadışı madde kullanan veya Opioid yerine koyma tedavisi alan damar içi madde kullananlarda, eğer tedaviyi almayı ve takiplerine düzenli gelmeyi kabul ederlerse, HCV tedavisinin düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir (19).

Sevk Zinciri Nasıl Organize Edilmeli?

AMATEM'lerin kendi bünyesinde enfeksiyon hastalıkları ve/veya gastroenteroloji uzmanı bulunmamaktadır. Bu nedenle HCV enfeksiyonu tespit edilen hastalar AMATEM'lerin bağlı bulunduğu hastanedeki enfeksiyon hastalıkları ve/veya gastroenteroloji bölümlerine sevk edilmektedir. Bu bölümlerde değerlendirilen hastaların, HCV tedavisinde kullanılan anti-viral tedavilerin geri ödeme koşulları nedeniyle, tedavilerine başlamaları için başka merkezlere tekrar sevk edilmesi gerekebilmektedir.

Mevcut sevk zincirinde birçok hasta işlemlerin karmaşıklığı, hastalıklarının ciddiyeti anlamamaları ve başvurdukların AMATEM merkezinin HCV enfeksiyonu konusunda yeterince deneyim sahip olmaması nedeniyle bu tarz hastaların takibinde deneyim sahibi olan 3. basamak merkezlere erişememektedir.

AMATEM'lerin HCV enfeksiyonu olan hastalar için halihazırda kullandıkları sevk süreçlerini gözden geçirmeleri, her bir sağlık çalışanının (hekimler, hemşireler, idari görevliler) görevini tarif ederek mevcut sevk süreçlerini güncellemeleri veya yeni süreçler geliştirmeleri önerilmektedir. Yeni sevk zinciri, hastanın HCV enfeksiyonu olan hastaların takibinde deneyimli 3. basamak merkeze nasıl ulaşacağını açıklayacak şekilde hazırlanmalıdır.

SONUÇ

Tekrar enfeksiyon riskini azaltarak HCV prevalansının azaltılması HCV eliminasyonu için en önemli basamaktır. Bu nedenle HCV'nin neden olduğu yükü azaltmayı amaçlayan halk sağlığı otoriteleri "koruma için tedavi et" yaklaşımını mutlaka benimsemelidir (48).

Damar içi madde kullananların tedavilerine ve takiplerine devamlılıklarını ve süreci sahiplenmelerini artıracak yaklaşımlar geliştirilmedikçe damar içi madde kullanımının neden olduğu tekrar enfeksiyon riskini azaltmak mümkün olmayacaktır. Buna ilave olarak damar içi madde kullananların tedavi açısından hedef kitle olarak belirlenmesinin uzun süreli sağlık maliyetlerini

düşürme açısından maliyet etkin bir yaklaşım olduğu gösterilmiştir (49). Ancak, AMATEM'lerde ayaktan ve yatarak takip edilen tüm damar içi madde kullananların rutin olarak HCV açısından taranması ve bu hastalarda HCV tedavisi için öncelikli olarak DEA kullanılmasını sağlayacak yaklaşımların geliştirilmesi ile HCV'nin elimasyonu için belirlenen hedeflere ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

1. 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. **[CrossRef]**
2. Denniston MM, Jiles RB, Drobeniuc J, Klevens RM, Ward JW, McQuillan GM, Holmberg SD. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. *Ann Intern Med* 2014; 160:293-300. **[CrossRef]**
3. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:558-567. **[CrossRef]**
4. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390:1345-1422. **[CrossRef]**
5. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011; 378:571-583. **[CrossRef]**
6. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res* 2014; 104:62-72. **[CrossRef]**
7. Harris M, Rhodes T. Hepatitis C treatment access and uptake for people who inject drugs: a review mapping the role of social factors. *Harm Reduct J* 2013; 10:1-11. **[CrossRef]**
8. Robaey G, Bielen R, Azar DG, Razavi H, Nevens F. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *J Hepatol* 2016; 65:1094-1103. **[CrossRef]**
9. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, Stellbrink H-J, Mauss S, Boesecke C, Mandorfer M, Bottero J, Baumgarten A, Bhagani S, Lacombe K, Nelson M, Rockstroh JK, NEAT study group. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. *J Hepatol* 2017; 66:282-287. **[CrossRef]**
10. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, Assadi R, Bhala N, Cowie B, Forouzanfar MH, Groeger J, Hanafiah KM, Jacobsen KH, James SL, MacLachlan J, Malekzadeh R, Martin NK, Mokdad AA, Mokdad AH, Murray CJL, Plass D, Rana S, Rein DB, Richardus JH, Sanabria J, Saylan M, Shahraz S, So S, Vlassov VV, Weiderpass E, Wiersma ST, Younis M, Yu C, El Sayed Zaki M, Cooke GS. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016; 388:1081-1088. **[CrossRef]**
11. World Health Organisation. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030 <http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/> Erişim tarihi: 15 Ekim 2017.
12. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings. *Addiction* 2012; 107:1984-1995. **[CrossRef]**
13. Hickman M, De Angelis D, Vickerman P, Hutchinson S, Martin NK. Hepatitis C virus treatment as prevention in people who inject drugs. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28:576-582. **[CrossRef]**
14. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62:932-954. **[CrossRef]**
15. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A Sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:509-516. **[CrossRef]**
16. Leidner AJ, Chesson HW, Xu F, Ward JW, Spradling PR, Holmberg SD. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for patients in early stages of liver disease. *Hepatology* 2015; 61:1860-1869. **[CrossRef]**
17. Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, Hoop RS, Buikema A, Nerenz D, Hamzeh FM. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology* 2012; 56:1651-1660. **[CrossRef]**

18. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, Foster GR, Dillon JF, Goldberg DJ, Dore GJ, Hickman M. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013; 58:1598-1609. **[CrossRef]**
19. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66:153-194. **[CrossRef]**
20. Imperial College Applied Modelling Group. Global investment case document. London, 2016.
21. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. Sağlık istatistikleri yılı 2014. https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/EN_YILLIK.pdf Erişim tarihi: 15 Ekim 2017.
22. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi. EMCDDA 2014 Ulusal Raporu (2013 Verileri) Reitox Ulusal Temas Noktası Türkiye - Yeni Gelişmeler, Trendler, Seçilmiş Konular. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/1012/2014_TURKISH_DRUG_REPORT.pdf Erişim tarihi: 15 Ekim 2017.
23. Üçbilek E, Abaylı B, Koyuncu MB, Midikli D, Gözüküçük S, Akdağ A, Özdoğan O, Altıntaş E, Sezgin O. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey. *Turkish J Med Sci* 2016; 46:66-71. **[CrossRef]**
24. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). European Drug Report 2014: Trends and developments. http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2014_en Erişim tarihi: 15 Ekim 2017.
25. Holmberg SD, Spradling PR, Moorman AC, Denniston MM. Hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 2013; 368:1859-1861. **[CrossRef]**
26. Dillon JF, Lazarus JV, Razavi HA. Urgent action to fight hepatitis C in people who inject drugs in Europe. *Hepatol Med Policy BioMed Central* 2016; 1:1-10. **[CrossRef]**
27. Witt MD, Seaberg EC, Darilay A, Young S, Badri S, Rinaldo CR, Jacobson LP, Detels R, Thio CL. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984-2011. *Clin Infect Dis* 2013; 57:77-84. **[CrossRef]**
28. Barocas JA, Brennan MB, Hull SJ, Stokes S, Fangman JJ, Westergaard RP. Barriers and facilitators of hepatitis C screening among people who inject drugs: a multi-city, mixed-methods study. *Harm Reduct J* 2014; 11:1-8. **[CrossRef]**
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:362-365.
30. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52:1-13.
31. Pawlotsky J-M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:65-73.
32. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of Hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28:805-809. **[CrossRef]**
33. Schwarzingler M, Baillot S, Yazdanpanah Y, Rehm J, Mallet V. Contribution of alcohol use disorders on the burden of chronic hepatitis C in France, 2008-2013: a nationwide retrospective cohort study. *J Hepatol* 2017; 67:454-461. **[CrossRef]**
34. Khan KN, Yatsushashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol* 35:286-295. **[CrossRef]**
35. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, Wright TL. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004; 39:826-834. **[CrossRef]**
36. Spradling PR, Rupp L, Moorman AC, Lu M, Teshale EH, Gordon SC, Nakasato C, Boscarino JA, Henkle EM, Nerenz DR, Denniston MM, Holmberg SD, Chronic Hepatitis Cohort Study Investigators. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: factors associated with testing and infection prevalence. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1047-1055. **[CrossRef]**
37. Khokhar OS, Lewis JH. Reasons why patients infected with chronic hepatitis C virus choose to defer treatment: do they alter their decision with time? *Dig Dis Sci* 2007; 52:1168-1176. **[CrossRef]**
38. Clark BT, Garcia-Tsao G, Fraenkel L. Patterns and predictors of treatment initiation and completion in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6:285-295. **[CrossRef]**
39. McGowan CE, Monis A, Bacon BR, Mallolas J, Goncales FL, Goulis I, Poordad F, Afdhal N, Zeuzem S, Piratvisuth T, Marcellin P, Fried MW. A global view of hepatitis C: physician knowledge, opinions, and perceived barriers to care. *Hepatology* 2013; 57:1325-1332. **[CrossRef]**
40. Morrill JA, Shrestha M, Grant RW. Barriers to the treatment of hepatitis C. Patient, provider, and system factors. *J Gen Intern Med Springer* 2005; 20:754-758. **[CrossRef]**
41. Ho SB, Bräu N, Cheung R, Liu L, Sanchez C, Sklar M, Phelps TE, Marcus SG, Wasil MM, Tisi A, Huynh L, Robinson SK, Gifford AL, Asch SM, Groessl EJ. Integrated care increases treatment and improves outcomes of patients with chronic hepatitis C virus infection and psychiatric illness or substance abuse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:2005-2014. **[CrossRef]**

42. Islam MM, Topp L, Conigrave KM, White A, Reid SE, Grummett S, Haber PS, Day CA. Linkage into specialist hepatitis C treatment services of injecting drug users attending a needle syringe program-based primary healthcare centre. *J Subst Abus Treat* 2012; 43:440-445. **[CrossRef]**
43. Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: one size does not fit all. *Clin Infect Dis* 2013; 57:56-61. **[CrossRef]**
44. Miller L, Fluker S-A, Osborn M, Liu X, Strawder A. Improving access to hepatitis C care for urban, underserved patients using a primary care-based hepatitis C clinic. *J Natl Med Assoc* 2012; 104:244-250. **[CrossRef]**
45. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, Goldberg DJ, Hellard ME. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 57:80-89. **[CrossRef]**
46. Elsherif O, Bannan C, Keating S, McKiernan S, Bergin C, Norris S. Outcomes from a large 10 year hepatitis C treatment programme in people who inject drugs: no effect of recent or former injecting drug use on treatment adherence or therapeutic response. *PLoS One* 2017; 12:e0178398. **[CrossRef]**
47. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335-1374. **[CrossRef]**
48. Hellard ME, Jenkinson R, Higgs P, Stoové MA, Sacks-Davis R, Gold J, Hickman M, Vickerman P, Martin NK. Modelling antiviral treatment to prevent hepatitis C infection among people who inject drugs in Victoria, Australia. *Med J Aust* 2012; 196:638-641. **[CrossRef]**
49. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, Grebely J, Miners A, Cairns J, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Martin TCS, Ramsay M, Hickman M, Hickman M. Prioritization of HCV treatment in the direct-acting antiviral era: an economic evaluation. *J Hepatol* 2016; 65:17-25. **[CrossRef]**