



T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANA BİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA
DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİLERİN
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan KÖSE

Ankara
2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANA BİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA
DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİLERİN
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sinan KÖSE

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rahmet GÜNER

Ankara
2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin plan aşamasından yazım aşamasında kadar tüm aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edebilecek etik dışı davranışlarımın olmadığını, tezde geçen tüm bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılan tüm bilgilere ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Tarih:/...../2022

Dr. Sinan KÖSE



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Rahmet GÜNER'e,

Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde benimle tecrübelerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Hürrem BODUR, Prof. Dr. Esragül AKINCI, Doç. Dr. Aliye BAŞTUĞ, Doç. Dr. Adalet AYPAK, Doç. Dr. Bircan KAYAASLAN, Doç. Dr. İmran HASANOĞLU, Doç. Dr. Fatma ESER, Dr. Öğr. Üyesi Ayşe KAYA KALEM'e,

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde benimle tecrübelerini paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Emine ALP MEŞE, Prof. Dr. Mehmet DOĞANAY, Prof. Dr. Bilgehan AYGİN, Prof. Dr. Orhan YILDIZ ve Prof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TÜRE YÜCE, Dr. Öğr. Üyesi Gamze KALIN ÜNÜVAR'a

Asistanlık sürecinde beraber çalışma şansına sahip olduğum uzman abi ve ablalarım ile asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım boyunca tüm zorlukları kolaylaştıran ve her zaman desteğiyle yanımda olan, hayattaki en büyük varlığım, sevgili canım eşim Selma KOCABAŞ KÖSE'ye ve canım kızım Ayşe Begüm KÖSE'ye,

Hayatımın her konusunda desteklerini aldığım anneme ve babama, kardeşlerime ve ikinci aileme en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sinan KÖSE
Mart 2022, Ankara

ÖZET

Kronik Hepatit C Hastalarında Direkt Etkili Antiviral Tedavilerin Etkinliği ve Güvenirliliği

Amaç: HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın görülen, hedef organı karaciğer olan akut ve kronik hepatit etkenidir. Tedavi edilmediği takdirde ilerleyen dönemlerde gelişen siroz ve komplikasyonları yaşam konforunu düşürmekte, önemli mortalite ve morbiditeye sebep olabilmektedir. HCV enfeksiyonu tedavisi için günümüze kadar IFN, RBV ve DEA ajanlar kullanılmıştır. Ancak tedavi başarı oranlarının artması için yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada KHC’li hastalarda kullanılan DEA ajanların etkinliğinin ve güvenirliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Numune Hastanesi, Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Polikliniği’ne 01.01.2016 - 31.12.2020 tarihleri arasında başvuran ve KHC enfeksiyonu tedavisi için DEA alan hastalar dahil edildi. Çalışmamız hasta verilerine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşılarak retrospektif olarak yapıldı. Çalışma Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurul-1 25/08/2021 tarihli ve E1-21-1983 sayılı karar onayı alınarak yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, genotip, tedavi deneyimi, siroz durumu, komorbiditeleri ile tedavi öncesi, tedavinin dördüncü haftası, tedavi sonu ve tedavi sonrası 12. ve 24. haftalardaki HCV RNA, serumda rutin bakılan tetkikler ve non-invaziv fibrozis skorları hesaplanarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 142 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 45.89 idi. Hastaların 79’u (%55.6) erkek, 63’ü (%44.4) kadındı. En sık görülen genotip %66.2 oran ile genotip 1b idi. Hastaların 106’sı (%74.6) tedavi naiv, 134 (%94.4) hasta non-sirozik idi. 42 hasta SOF±LDV±RBV, 68 hasta PTV/RTN/OBV±DSV±RBV, 32 hasta GLE/PIB tedavisi aldı. SOF±LDV±RBV tedavi grubunda %92.9 (39/42), PTV/RTN/OBV±DSV±RBV tedavi grubunda %92.6 (63/68), GLE/PIB tedavi grubunda %100 (32/32) KVV12 elde edildi. GLE/PIB tedavisi alan bir hasta da KVV12 elde edilmesine rağmen KVV24 kontrolünde relaps saptandı. KVV12 elde edilememesinde tek risk faktörü olarak

DİMB öyküsü bulundu. Non-invaziv fibrozis skorlarından AP indeksi hiçbir tedavi grubunda tedavi ile değişim göstermedi. FIB-4 skoru SOF±LDV±RBV ve PTV/RTN/OBV±DSV±RBV tedavi alan gruplarda anlamlı şekilde azaldı. GLE/PIB tedavi grubunda değişiklik olmadı. APRİ tüm tedavi gruplarında anlamlı şekilde azaldı. AAR ise SOF±LDV±RBV ve PTV/RTN/OBV±DSV±RBV tedavi gruplarında anlamlı şekilde arttı. GLE/PIB tedavi grubunda değişiklik olmadı. Hastalar DEA ajanları iyi tolere etti ve dökümanite edilen yan etki oranı düşüktü.

Sonuç: DEA ajanlar KHC tedavisi için yüksek KVY oranlarına sahiptirler ve kolay tolere edilebilirler. Ayrıca DEA ajanlarla tedavi ile karaciğer fibrozisindeki değişimi öngörmek için non-invaziv fibrozis skorlarından yararlanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Hepatit C, glecaprevir/pibrentasvir, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir±dasabuvir±ribavirin, sofosbuvir±ledipasvir±ribavirin, kalıcı virolojik yanıt.

ABSTRACT

Efficacy and Safety of Direct-Acting Antiviral Treatments in Chronic Hepatitis C Patients

Aim: HCV infection is a common cause of acute and chronic hepatitis, the target organ of which is the liver. If left untreated, cirrhosis and its complications in the following periods reduce the comfort of life and cause significant mortality and morbidity. IFN, RBV and DEA agents have been used for the treatment of HCV infection. However, new treatment regimens are needed to increase treatment success rates. In this study, it was aimed to evaluate the efficacy and safety of DEA agents used in patients with CHC.

Materials and Methods: Patients who applied to Ankara Numune Hastanesi, Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi and Ankara Şehir Hastanesi Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department Polyclinic between 01.01.2016 - 31.12.2020 and received DEA for the treatment of CHC infection were included in the study. Our study was done retrospectively by accessing patient data via the hospital information management system. The study was carried out with the approval of Ankara Şehir Hastanesi Ethics Committee-1 dated 25/08/2021 and numbered E1-21-1983. The patients' age, gender, genotype, treatment experience, cirrhosis status, comorbidities, before treatment, at the fourth week of treatment, at the end of the treatment and at the 12th and 24th weeks after the treatment, HCV RNA, routine tests in the serum and noninvasive fibrosis scores were evaluated.

Results: 142 patients were included in the study. The mean age of the patients was 45.89 years. Of the patients, 79 (55.6%) were male and 63 (44.4%) were female. The most common genotype was 1b with a rate of 66.2%. Of the patients, 106 (74.6%) were treatment-naïve, and 134 (94.4%) patients were non-cirrhotic. 42 patients received SOF±LDV±RBV, 68 patients received PTV/RTN/OBV±DSV±RBV, 32 patients received GLE/PIB treatment. SVR12 was achieved in 92.9% (39/42) in the SOF±LDV±RBV treatment group, 92.6% (63/68) in the PTV/RTN/OBV±DSV±RBV treatment group, and 100% (32/32) in the GLE/PIB treatment group. Although SVR12 was obtained in a patient who received

GLE/PIB treatment, relapse was detected in SVR24 control. A history of DIMB was found to be the only risk factor for not obtaining SVR12. The AP index, one of the non-invasive fibrosis scores, did not change with treatment in any treatment group. The FIB-4 score was significantly decreased in the SOF±LDV±RBV and PTV/RTN/OBV±DSV±RBV treatment groups. There was no change in the GLE/PIB treatment group. APRI was significantly reduced in all treatment groups. AAR was significantly increased in the SOF±LDV±RBV and PTV/RTN/OBV±DSV±RBV treatment groups. There was no change in the GLE/PIB treatment group. Patients tolerated DEA agents well, and the documented rate of adverse events was low.

Conclusion: DEA agents have high SVR rates for the treatment of CHC and are easily tolerated. In addition, non-invasive fibrosis scores can be used to predict the change in liver fibrosis with treatment with DEA agents.

Keywords: Chronic Hepatitis C, glecaprevir/pibrentasvir, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir±dasabuvir±ribavirin, sofosbuvir±ledipasvir±ribavirin, , sustained virological response.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hepatit C Virüsü (HCV).....	4
2.1.1. Viroloji ve Sınıflandırma.....	4
2.1.2. HCV Genomu	4
2.1.3. Replikasyon	5
2.1.4. Genotipler	7
2.2. İmmunopatogenez	7
2.2.1. Doğal İmmün Cevap.....	8
2.2.2. Adaptif İmmün Cevap	9
2.2.3. İmmün Cevaptan Kaçış Mekanizmaları	10
2.2.4. Fibrozis ve Kronik HCV Enfeksiyonu	11
2.2.5. Steatoz ve HCV	11
2.2.6. HSK ve HCV	11
2.3. Epidemiyoloji	12
2.4. Bulaş Yolları.....	14
2.5. Doğal Seyir ve Klinik Bulgular.....	16
2.5.1. Doğal Seyir	17
2.5.2. Akut Hepatit C.....	18
2.5.3. Kronik Hepatit C (KHC)	19
2.5.4. Kronik Enfeksiyonun Akut Alevlenmesi	20
2.5.5. Okült Hepatit C.....	20
2.5.6. Siroz.....	20
2.5.7. Hepatosellüler Karsinom (HSK)	21
2.6. Hepatit C Virüsü (HCV) Enfeksiyonu Tanısı	22
2.6.1. RNA Tespiti.....	22

2.6.2. Çekirdek Antijen Tespiti	24
2.6.3. Genotip	24
2.6.4. Hepatit C Virüsü Testlerinin Klinik Uygulaması	25
2.7. Karaciğer Fibroz Evrelemesi	25
2.7.1. Karaciğer Biyopsisi	26
2.7.2. Hepatik Fibrozisin İnvaziv Olmayan Kan Belirteçleri	29
2.7.3. Radyografik Testler	30
2.8. HBV/HCV Koenfeksiyonu	31
2.9. HIV/HCV Koenfeksiyonu	32
2.10. Hepatit C Tedavisi Genel Bilgiler	33
2.10.1. Tedavinin Amacı	33
2.10.2. Hepatit C İçin Tedavi Seçeneklerinin Gelişimi	33
2.10.3. İnterferon (IFN)	34
2.10.4. Pegile-İnterferon (PegIFN)	34
2.10.5. Ribavirin (RBV)	35
2.10.6. Doğrudan Etkili Antiviral (DEA) Ajanlar	35
2.10.7. Sabit Doz Kombinasyonları	38
2.11. Rehber Önerileri Eşliğinde Hepatit C Tedavisi	40
2.11.1. Hangi hastalar tedavi edilmelidir?	40
2.11.2. Non-Sirotik veya Kompanze Sirotik Hastalarda Pangenotipik Rejimlerle Basitleştirilmiş, Genotiplemesiz Tedavi	40
2.11.3. Non-Sirotik veya Kompanze Sirotik Hastalarda KHC'nin Genotip / Alt Tip Tabanlı Tedavisi	41
2.11.4. Dekompanze Sirotik Hastalarda KHC Tedavisi	41
2.11.5. Karaciğer Nakli Alıcılarında, Transplantasyon Sonrası HCV Nüksü Olan Hastalarda KHC Tedavisi	41
2.11.6. Özel Epidemiyolojik Gruplarda KHC Tedavisi	42
2.11.7. Akut Hepatit C'nin Tedavisi	43
2.11.8. Ülkemizde Güncel Hepatit C Tedavisi	43
2.11.9. Tedavi İzlemi	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	73

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	87
6.1. Sonuçlar.....	87
6.2. Öneriler.....	89
7. KAYNAKLAR.....	91
8. EKLER	118
Ek-1: Özgeçmiş	118



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAR	: Aspartate-Alanine Aminotransferase Ratio
AASLD	: American Association For The Study Of Liver Diseases
AFP	: Alfa Fetoprotein
ALT	: Alanin Aminotranferaz
AP	: Age-Platalet
APRI	: AST to Platalet Ratio İndex
ART	: Antiretroviral Tedavi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
C	: Kor Proteini
DEA	: Direkt Etkili Antiviral
DİMB	: Damar İçi Madde Bağımlılığı
DM	: Diyabetes Mellitus
DSV	: Dasabuvir
ER	: Endoplazmik Retikulum
EVY	: Erken Virolojik Yanıt
EBV	: Elbasvir
FIB- 4	: Fibrozis 4 İndeksi
GF	: Growth Faktör
GLE	: Glecaprevir
GRZ	: Grazoprevir
HAV	: Hepatit A Virüs
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs
HIV	: Human İmmunodeficiency Virüs
HSC	: Hepatik Stellat Hücreler
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
HT	: Hipertansiyon
HVPG	: Hepatik Venöz Basınç Gradyantı
HVR	: Çok Değişken Bölge
IFN	: İnterferon
IL12	: İnterlökin 12

INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IRES	: İnternal Ribosome Entry Segment
İU	: İnternational unit
JFH-1	: Japanase Fulminant Hepatit
KBH	: Kronik Hepatit B
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KHC	: Kronik Hepatit C
kPa	: Kilopaskal
KVY	: Kalıcı Virolojik Yanıt
KVY12	: Tedavi tamamlandıktan 12 hafta sonra kalıcı virolojik yanıt
KVY24	: Tedavi tamamlandıktan 24 hafta sonra kalıcı virolojik yanıt
LDL-R	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Reseptörü
LDV	: Ledipasvir
LSM	: Karaciğer Sertliği Ölçümü
MCP-1	: Monocyte Chemotactic Protein-1
MSM	: Homoseksüel Erkekler
NAT	: Nükleik Asit Testleri
NK	: Natural Killer
NNPI	: Non-Nükleozid Polimeraz inhibitörü
NPCIL1	: Niemann-Pick-C1-like1
NPI	: Nükleozid Polimeraz inhibitörü
NPV	: Negatif Prediktif Değer
NS	: Nonstructural
OBV	: Ombitasvir
OHC	: Okült Hepatit C
ORF	: Open Reading Frame
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PegIFN	: Pegile İnterferon
PIB	: Pibrentasvir
PKR	: Protein Kinaz R
PPV	: Pozitif Prediktif Değer
PTV	: Paritepravir
PTZ	: Protrombin Zamanı

RBV	: Ribavirin
RIBA	: Rekombinant İmmunblast Assay
RTN	: Ritonavir
SIM	: Simeprevir
SOF	: Sofosbuvir
SR-B1	: Human Scavenger Reseptör-B1
STL	: Sitotoksik T lenfosit
SUT	: Sağlık Uygulama Tebliği
TE	: Transient Elestografi
TGF- B	: Transforming Growth Factor B
TMA	: Transcription-Mediated Amplification
TNF-a	: Tumor Necrosis Factor a
TSY	: Tedavi Sonu Yanıt
VEL	: Velpatasvir
VOX	: Voxilepravir
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Non-sirotik veya kompanze sirotik hastalarda KHC'nin genotip / alt tip tabanlı tedavisi (195) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.....	41
Tablo 2.2.	KHC tanılı tedavi naiv hastalarda tedavi önerileri (197) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.	43
Tablo 2.3.	KHC tanılı tedavi deneyimli hastalarda tedavi önerileri (197) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.	43
Tablo 4.1.	Hastaların Yaş, Kilo, Boy, BKİ Ölçümlerinin Betimleyici İstatistikleri.....	51
Tablo 4.2.	Hastaların Demografik, Klinik Özelliklerinin Dağılımı	52
Tablo 4.3.	Hastaların HCV Genotipi ile Demografik, Klinik Özelliklerin İlişkisi.....	53
Tablo 4.4.	Hastaların Tedavi Rejimleri ile Demografik, Klinik Özelliklerin İlişkisi.....	55
Tablo 4.5.	Hastaların EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 Oranları ile Demografik, Klinik Özelliklerin İlişkisi	56
Tablo 4.6.	Genotip 1a ile enfekte hastalarda SOF/LDV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları.....	58
Tablo 4.7.	Genotip 1a ile enfekte hastalarda PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları.....	59
Tablo 4.8.	Genotip 1a ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları.....	59
Tablo 4.9.	Genotip 1b ile enfekte hastalarda PTV/RTV/OBV+DSV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları.....	60
Tablo 4.10.	Genotip 1b ile enfekte hastalarda SOF/LDV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları.....	60
Tablo 4.11.	Genotip 1b ile enfekte hastalarda SOF/LDV+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları	61
Tablo 4.12.	Genotip 1b ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları.....	61
Tablo 4.13.	Genotip 2 ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları	62

Tablo 4.14. Genotip 3 ile enfekte hastalarda SOF+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları.....	62
Tablo 4.15. Genotip 3 ile enfekte hastalarda SOF/LDV+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları	63
Tablo 4.16. Genotip 3 ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları	63
Tablo 4.17. Genotip 4 ile enfekte hastalarda PTV/RTV/OBV+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları.....	64
Tablo 4.18. Genotip 4 ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları	64
Tablo 4.19. Hastaların ALT, AST Düzeylerinin Tedavi Gruplarında Zamana Göre Değişimi	65
Tablo 4.20. ALT Tedavi Sonu Yanıtı.....	66
Tablo 4.21. Hastaların Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GGT, ALP Düzeylerinin Değişimi, Tedavi Rejimi Gruplarına göre Karşılaştırılması	67
Tablo 4.22. Hastaların INR ve PTZ Düzeylerinin Değişimi, Tedavi Rejimi Gruplarına göre Karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.23. Hastaların Hemoglobin ve Trombosit Düzeylerinin Tedavi Gruplarına Göre Zamansal Değişimi	69
Tablo 4.24. Hastaların Üre, Kreatinin ve Albumin Düzeylerinin Değişimi, Tedavi Rejimi Gruplarına Göre Karşılaştırılması	69
Tablo 4.25. Hastaların Hemoglobin Ölçümlerinin Değişimi, RBV Alma Durumuna Göre Karşılaştırılması	70
Tablo 4.26. Hastaların AP İndeksi, FIB-4, APRI, AAR Ölçümlerinin Değişimi, Tedavi Rejimi Gruplarına göre Karşılaştırılması	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. HCV genom yapısı (25) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.	4
Şekil 2.2. HCV yaşam döngüsü (25) nolu kaynaktan alınmıştır.	5
Şekil 2.3. Dünya’da anti-HCV prevalansı (77) nolu kaynaktan alınmıştır.	13
Şekil 2.4. HCV enfeksiyonun doğal seyri (25) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.	17
Şekil 2.5. Direkt etkili antiviral ajanlar ve etki mekanizmaları (17) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.	36
Şekil 4.1. Hastaların genotip dağılım yüzdesi.	53
Şekil 4.2. SOF±LDV±RBV tedavisi ile ALT ve AST düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi.	65
Şekil 4.3. PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi ile ALT ve AST düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi.	66
Şekil 4.4. GLE/PIB tedavisi ile ALT ve AST düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi.	66

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir (1). HCV akut ve kronik hepatite, akut ve kronik karaciğer yetmezliğine ve hepatosellüler kansere (HSK) yol açması nedeniyle önem arz eden bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık 71 milyon kişi HCV ile enfektidir (2). Ülkemizde yapılan iki geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmaya göre anti-HCV prevalansının %0.5-1 civarında olduğu belirtilmiştir (3,4). Dünyada sirozun %27'si, HSK'nın ise %25'i HCV enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır (5). Batı toplumlarında kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir (6). KHC'de ekstrahepatik tutulumlar görülebilmektedir. Esansiyel mikst kriyoglobulinemi, vaskulit, membranoproliferatif glomerülonefrit, monoklonal gamopati, Sjögren sendromu ve porfiriya kutanea tarda bu tutulumlar arasında sayılabilir (7).

HCV enfeksiyonu akut ve kronik seyirli olsa da, çoğunun anikterik ve asemptomatik seyretmesi nedeniyle HCV enfeksiyonunun akut dönemde tanı alması oldukça güçtür (7). Akut HCV enfeksiyonu, temastan bir-üç hafta sonra kanda HCV-RNA'nın saptanması yanında, semptomatik ve ikterik vakalarda; halsizlik, iştahsızlık, hafif kas ağrıları, sarılık gibi belirtilerle seyreder. Bu belirtiler genellikle düzelir. Virüs ile teması takiben olguların %15-40'ında iyileşme gözlenirken, %60-85'inde kronik hepatit gelişmektedir. Enfeksiyonun edinilme yaşı hastalığın kronikleşme riski ve ilerleme hızı ile ilişkili olan en önemli faktördür. Etnik köken (siyahiler beyazlara göre daha fazla), erkek cinsiyet, akut enfeksiyonu klinik olarak hafif, belirtsiz, anikterik geçirme, Human immunodeficiency virus (HIV) koenfeksiyonu kronikleşme oranını artıran diğer faktörlerdir (7, 8).

En az altı ay boyunca serumda HCV RNA'nın saptanması KHC olarak tanımlanır (8). KHC hastalarının büyük kısmında herhangi bir yakınma olmayıp, %70'i asemptomatik seyreder. Olguların çok az bir bölümünde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi yakınmalar vardır. Genellikle siroz, karaciğer yetmezliği veya HSK ortaya çıkana kadar asemptomatik bir seyir söz konusudur. Bazı hastalarda karaciğer dışı bulgular saptanabilir. HCV RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmalar gösterir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez (9, 10). HSK, KHC

enfeksiyonunun geç dönem bir komplikasyonudur. KHC enfeksiyonu olanların %2.5'inde ortaya çıkar. Genellikle sirotik olgularda görülür. HCV ilişkili sirozu olan hastalarda HSK gelişme insidansı her yıl için % 2-5 olarak bildirilmiştir ve kanser riski HCV enfeksiyonu olmayanlara göre 17 kat artmıştır (8).

Akut ve kronik HCV enfeksiyonu tanısı için genellikle hem anti-HCV hem de HCV RNA testleri gerekmektedir. Virüs seviyeleri hastalığın yönetiminde yararlı bilgiler sağladığından duyarlı kantitatif HCV RNA ölçümleri tavsiye edilmektedir. Akut ve kronik HCV enfeksiyon ayrımı hastanın klinik prezentasyonuna bağlıdır. Semptom ya da sarılık varlığı, ALT artışı öyküsü olup olmadığı ve varsa süresi bu ayırmada önemlidir. Akut maruziyetten sonra, HCV RNA genellikle anti-HCV'den önce serumda saptanabilir. Anti-HCV saptanması, HCV ile karşılaşıldığını gösterir ancak bağışıklığı göstermez. Bu test, akut, kronik ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt ettirmez. Spontan olarak iyileşen veya KHC tedavisine yanıt alınan olgularda anti-HCV pozitifliği devam edebilmektedir (11, 12).

KHC tedavisinin amacı HCV'nin eradike edilerek komplikasyonların önlenmesidir. KHC'de ilk tedavi 1991'de standart interferon (IFN) monoterapisi ile başlamıştır. 24 haftalık tedavi ile kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları yaklaşık %6 oranında gözlenmiştir. Tedavi 48 haftaya uzatıldığında ise KVY oranları %16'ya yükselmiştir. 1997'de IFN'nin yanına ribavirin (RBV) tedavisi eklenmiş olup, KVY oranları 24 haftalık tedavide %34'e, 48 haftalık tedavide ise %42'ye yükselmiştir (13). 2001'de IFN'nin yarı ömrü pegilasyon (PegIFN) ile uzatılarak virolojik yanıt oranları arttırılmaya çalışılmıştır. PegIFN ve RBV'nin kombine edilerek 48 haftalık tedavisi ile KVY oranları %56'ya yükselmesine rağmen yeterli kalıcı yanıt oranına ulaşamamış ve yan etki oranları azaltılamamıştır (14).

Zaman içerisinde HCV'nin yapısı ile yaşam döngüsü ve patogenezi aydınlandıkça virüsün direkt kendisini hedef alan tedaviler geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu noktada umut vadeden ilk direkt etkili antiviral (DEA) ajanlar; proteaz inhibitörleri (telaprevir ve boceprevir) olmuştur. Proteaz inhibitörleri NS3/4A proteazını inhibe ederek HCV RNA sentezini dramatik olarak bloke etmiştir. Ancak monoterapide direnç gelişimi gözlemlendiği için proteaz inhibitörleri PegIFN ve RBV ile birlikte kullanılmak üzere 2011'de onay almıştır. Bu tedavilerle KVY oranları %80'lere yükselmiştir (15). Yan etki potansiyelleri ve PegIFN ile kombine edilmesi tedavinin tamamlanması açısından dezavantaj oluşturmuştur (16).

İkinci jenerasyon DEA olan NS5B polimeraz inhibitörü simeprevir (SIM) ve sofosbuvir'in (SOF) onay almasından sonra özellikle sofosbuvir temelli rejimler 2013'den bu yana kullanıma girmiştir (17). Daha sonra NS5A inhibitörü ombitasvir (OBV), NS3/4A proteaz inhibitörü paritaprevir (PTV) , NS5B inhibitörü dasabuvir (DSV) ve PTV'nin sistemik etkinliğini arttıran CYP3A inhibitörü ritonavir (RTV) kombinasyonu (PTV/RTN/OBV+DSV) ile tedavi edilen HCV genotip 1 ve 4 hastalarında %90-100'e varan KVY oranları bildirilmiştir (18). Bu tedavi seçenekleri ülkemizde 18.06.2016 tarihinde Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) yer almıştır. Hem sofosbuvir temelli rejimlerin hem de PTV/RTN/OBV+DSV rejiminin HCV'nin farklı genotiplerinde farklı KVY oranları mevcuttu. NS5B inhibitörü sofosbuvir'in NS5A inhibitörü velpatasvir (VEL) ile kombine tedavi rejimi ve NS3/4A proteaz inhibitörü glecaprevir (GLE) ile NS5A inhibitörü pibrentasvir'in (PIB) kombine tedavi rejiminin HCV'nin tüm genotiplerine etkili olması önemli bir umut ışığı olmuştur (19, 20). Ülkemizde glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) kombine tedavisi 28 Aralık 2018 tarihinde yayınlanan SUT'da yapılan değişiklik ile KHC tanısı konan naiv ve tedavi deneyimli non-sirotik ve kompanze sirotik hastaların tedavisinde kullanım onayı almıştır.

DEA ajanlar önceleri PegIFN ile kombine edilirlerken, 2014 yılından sonra interferonsuz rejimlerin tedavide yüksek başarı oranlarına ulaşması nedeniyle tercih edilir olmuşlardır (21, 22). Böylece interferon kullanımındaki zorluklardan dolayı tedaviyi tamamlayamamış, kalıcı virolojik yanıt oluşmamış veya interferon kullanımının kontrendike olması nedeniyle bekleyen hastalar için DEA'lar önemli bir seçenek olmuştur (23).

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın görülen, hedef organı karaciğer olan akut ve kronik hepatit etkenidir. Tedavi edilmediği takdirde ilerleyen dönemlerde gelişen siroz ve komplikasyonları yaşam konforunu düşürmekte, önemli mortalite ve morbiditeye sebep olabilmektedir. HCV enfeksiyonu tedavisi için günümüze kadar IFN, RBV ve DEA ajanlar kullanılmıştır. Ancak tedavi başarı oranlarının artması için yeni tedavi rejimlerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada 1 Ocak 2016-31 Aralık 2020 tarihleri arasında KHC'li hastalarda kullanılan DEA ajanların etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

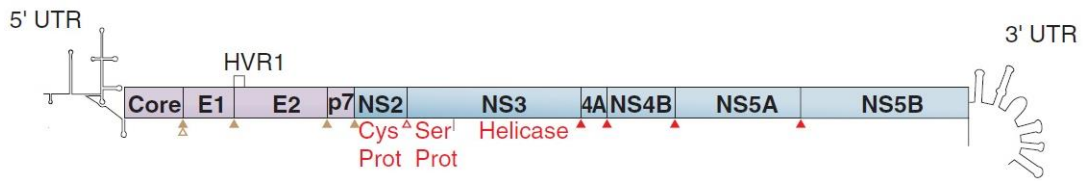
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Virüsü (HCV)

2.1.1. Viroloji ve Sınıflandırma

HCV, yaklaşık 65 nm çapında ve geniş bir boyut aralığına (40-100 nm) sahip, kabaca küresel, zarflı, tek sarmallı pozitif iplikli bir RNA virüsüdür. Yapısı, genomik organizasyonu ve replikasyon döngüsüne göre *Flaviviridae* ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılır ancak *Flavivirus* genusundan ayrı bir *Hepacivirus* genusu içinde sınıflandırılmaktadır (24).

2.1.2. HCV Genomu



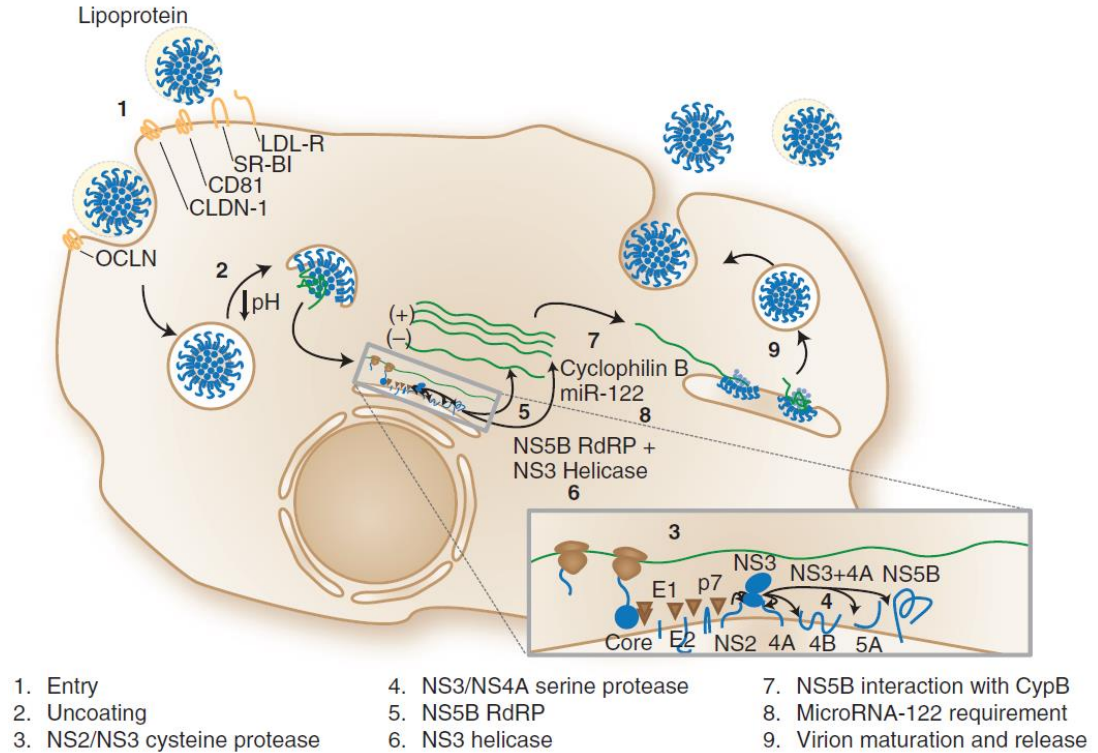
Şekil 2.1. HCV genom yapısı (25) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

HCV genomu, yaklaşık 9600 nükleotid uzunluğunda tek sarmallı bir RNA molekülüdür. Protein kodlamayan 5' ve 3' ucu ile yapısal ve yapısal olmayan protein kodlayan open reading frame (ORF) bölgesinden oluşur. Yapısal proteinler; kor proteini (c) ve zarf glikoproteinlerinden (E1 ve E2) oluşmaktadır. P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B yapısal olmayan proteinleri oluşturur (26). Kor proteini nükleokapsidi oluşturur. E1 ve E2 glikoproteinleri endoplazmik retikulum (ER) içinde birbirine nonkovalent bağlarla bağlanarak heterodimerik yapı oluşturur. E2 glikoproteini üzerindeki ilk 30 aminoasitlik bölüm çok değişken bölge (HVR1) olarak adlandırılır ve konak immün yanıtından kaçışta önemlidir (27). P7 bir viroporindir. Viral partiküllerin birleşimi ve virüsün hücreden çıkışı için gerekli olup RNA replikasyonunda rolü yoktur (28). NS2 proteini membran bağımlı dimerik sistein proteazıdır. NS3, NS4A, NS4B ve NS5B RNA replikasyonu için gerekli olup enfekte hücrelerin sitoplazmaları içinde membran ilişkili replikaz kompleksini oluşturur. NS3 proteini serin proteaz, RNA helikaz ve NTPaz aktivitesine sahiptir. NS3 proteaz aktivitesi için NS3 ve NS4A arasında nonkovalent bağlanmaya ihtiyaç

vardır (29). NS4A, NS3'ün kofaktörüdür. NS4B membran değişikliğine aracılık eder. Replikazların membrana bağlanması ile sonuçlanan endoplazmik retikulum membran değişikliğine aracılık eder (30). NS5A fonksiyonu belirsiz olmakla beraber RNA replikasyonunda rol alan RNA bağlayan bir fosfoprotein gibi gözükmemektedir (31). NS5B, RNA bağımlı polimeraz içeren membran proteini olup replikaz kompleksinin katalitik bölgesi olarak değerlendirilir (32).

2.1.3. Replikasyon

HCV araştırmalarında en önemli problemlerden biri virüsün hücre kültüründe üretilmemesi olmuştur. Hücre kültüründe HCV'nin replikasyon siklusu fulminant hepatitli genotip 2a ile enfekte Japon bir hastada (Japanese fulminant hepatitis-1 (JFH-1)) genomun klonlanmasıyla gösterilmiştir. RNA, klonlanmış cDNA'dan sentezlenip enfeksiyöz virüs partikülleri üretilmiş ve bu virüs partikülleri ile naiv hücreler enfekte edilmiştir (33). JFH-1 HCV replikasyon sistemi, JFH-1'den elde edilen az sayıda kimerik virüsler ve bazı genotipler; tüm dünyada standart bir HCV replikasyon modeli oluşturmuştur (34).



Şekil 2.2. HCV yaşam döngüsü (25) nolu kaynaktan alınmıştır.

Kan dolaşımı sırasında HCV, hepatosit membran dış yüzeyi ile etkileşir. Virüs hücre duvarındaki reseptörlere bağlanır ve hücre içine girer (35). Virüs CD81, LDL reseptörü, Niemann-Pick-C1-like1 (NPC1L1), EGF reseptörü, DC-SIGN, L-SIGN, human scavenger reseptör-B1 (SR-B1), CLDN1 ve okludin gibi hücre yüzey reseptörleri ile etkileşim kurarak hücreye girer (36). HCV'nin hepatosite ilk bağlanması düşük dansiteli lipoprotein reseptörleri (LDL-R) ile glikozaminoglikanlar arasındaki etkileşimle başlar (37). Ancak daha yeni veriler LDL-R'nin hücreye giriş için gerekli olmadığını kolesterol metabolizmasındaki rolünden dolayı HCV replikasyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir (38). Hücre yüzeyinde bulunan CD81, HCV E2 ile direkt bağlanır. HCV'nin insan hepatositlerine tropizm göstermesinin başlıca nedenlerindendir (39). CD81 fonksiyonu için CLDN1'e gereksinim duyar (40). SRB-1, virüsün hücreye bağlanmasında, lipit transfer aktivitesinde ve HCV E2'nin CD81'e bağlanmasında rol oynar (41). CDLN proteinleri CDLN-1 başta olmak üzere direkt HCV glikoproteinleri ile etkileşen membran yüzey proteinleridir. Bağlanma sonrasında CD81 ile etkileşerek HCV'nin hücre içine alınmasını kolaylaştırır (42). Okludin, CD81 gibi HCV'nin insan hepatositine tropizmini belirleyen moleküllerdendir (43). Kolesterol taşıma mekanizmasında yer alan NPC1L1, HCV'nin hepatosit içine girmesinde rol alan başka bir moleküldür (44).

Hücreye tutunma, penetrasyon ve endozomal membrana yerleşmeyi takiben, asidifikasyonun zarf proteinlerinin yapısını değiştirmesi sonucu endozomal membran ile füzyon sağlanır. Viral genom poliproteinlerin translasyonunu yönetecek mRNA olarak sitoplazmaya salınır. Viral genom pozitif polariteli olduğundan doğrudan ribozomlara bağlanır ve erken proteinlerin sentezini başlatır. Bu proteinler sitoplazmada viral genomun replikasyonunu sağlar. Replikasyonda ilk basamak negatif RNA iplikçiklerinin sentezidir. NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B replikaz kompleksini oluşturur. Bu replikaz kompleksi RNA genomunun 3' ucunu tanır ve negatif RNA iplikçığının sentezini gerçekleştirir (45). İkinci basamakta ise pozitif RNA iplikçigi sentezlenir. Her iki basamakta da RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi işlev görür. Replikasyonun tamamlanması ile beraber yapısal proteinlerin sentezi başlar. Bu proteinler genomik RNA ile biraraya gelerek viral partikülleri oluşturur. Endoplazmik retikulum ve golgi membranlarından olgunlaşır. HCV genomunun translasyonu 'internal ribosome entry' denen bir mekanizma ile başlatılır.

Viral genomun 5' ucunda IRES (internal ribosome entry segment) denen bölgenin varlığını gerektirir. Bu bölge HCV genomunda 5' protein kodlamayan bölgede yer alır, genomun dizilim yönünden en iyi korunmuş bölgesidir (46).

2.1.4. Genotipler

HCV, çoğalmak için RNA bağımlı bir RNA polimeraza ihtiyaç duymaktadır. Bu RNA polimerazın hata oranının yüksek olması nedeni ile viral genom büyük ölçüde heterojendir. NS5B RNA polimerazın düzeltme (proofreading) aktivitesinin olmaması viral mutantların oluşmasına neden olur. Kişiyi enfekte eden birbiri ile yakın akraba olmakla beraber ayrı varyant kümelenmeleri türümsü (quasispecies) olarak adlandırılır. HCV genomunda genetik çeşitlilik en çok E2 glikoproteininin HVR1 bölgesinde görülürken, kor geni ile 5' ve 3' protein kodlamayan bölgede en az görülmektedir (47). HCV, değişik biyolojik ve klinik özelliklere sahip genotip ve subtiplere ayrılır. Genotipler birbirinden nükleotid düzeyinde %30-33 oranında farklılık gösterirken, subtipler ise %20-25 oranında farklılık gösterir. HCV'nin çok sayıda subtipi olan altı genotipi vardır. Standart adlandırma da bu subtip ve genotiplere göre yapılır (48).

2.2. İmmunopatogenez

Akut HCV enfeksiyonunda karaciğerde gelişen hücre hasarı konakçının immün cevabına bağlı olarak oluşur. Viral replikasyon direkt olarak sitopatik etki oluşturmaz. Konakçı savunması ile HCV arasında ilk bir hafta içindeki etkileşim enfeksiyonun daha sonrasındaki seyrinde muhtemelen çok önemlidir (49). HCV bulaşını takip eden 1-2 hafta içinde HCV RNA serumda tespit edilebilir hale gelir (50). İmmünolojik çalışmalar hücresel immün cevabın 1-2 ay, humoral immün cevabın ise 2-3 ay içinde geç ortaya çıktığını göstermektedir (26,28). Bu bilgiler HCV'nin immün cevabı atatabildiğini düşündürmektedir. Yine, T lenfosit aracılığı ile oluşan karaciğer hücre hasarı, sarılık ve diğer klinik bulguların, HCV virüs enfeksiyonunda seyrek olarak görülmesi bu durumu destekler niteliktedir (51).

2.2.1. Doğal İmmün Cevap

Konakçının HCV'ye karşı oluşturduğu ilk immün cevap doğal immün cevaptır. Bu cevap endojen kaynaklardan interferon salgılanması ve natural killer (NK) hücrelerince oluşturulur. Hayvan çalışmaları HCV'nin hepatositik genlerin erken değişikliğine neden olduğunu göstermiştir. Bunlar, özellikle interferon tip 1'e cevapla ilişkili genlerdir (52). Akut HCV enfeksiyonunda interferon tip 1'in salınımı doğal immün cevabın erken belirtilerinden biri olarak kabul edilir. İnterferon tip 1'in etki mekanizması; Hücresel protein kinazlar tarafından indüklenen enfekte hücrelerin protein sentezini azaltmak, hedef hücre ve antijen sunan hücreler üzerindeki MHC gen ekspresyonunun artırılması, 2'-5' oligoadenilat sentetaz enzimleri veya Mx proteinleri tarafından aktive edilmiş viral replikasyonu inhibe etmek, NK hücreleri, dendritik hücreler ve CD8+ lenfositlerin aktivitesini arttırmak ve apoptozis nedeniyle aktive olmuş moleküller tarafından hücre ölümünü indüklemek şeklinde olur.

HCV in vitro şartlarda interferona karşı duyarlı olsa bile in vivo olarak interferonun antiviral aktivitesine karşı koyabilir. İnterferon α 'nın hücre içi üretimi ile HCV azaltılabilir. Bu durum, interferon üretimine bağlı bazı yapısal olmayan proteinlerin (NS3, NS4A, NS5A) düzenleyici etkisiyle ortaya çıkan bir sonuçtur. Viral zarftan kaynaklanan proteinler (E2) ve NS5A, interferon tarafından sitümüle edilmiş antiviral proteinlerden protein kinaz aktivitesini inhibe eder. Sonuç olarak, interferon tip 1 viral replikasyonu azaltır fakat bloke edemez. HCV'ye ait viral proteinler NK hücrelerinin aktivitesini arttırmırlar. HCV'ye ait zarf proteinleri NK hücrelerinin yüzeyine bağlanarak sitokin deşarjına neden olurlar ve NK hücrelerinin sitotoksik aktivitelerini bloke ederler (50).

Yapılan in vitro çalışmalar HCV ile enfekte kişilerde NK hücrelerinin dendritik hücreleri aktive etme yeteneklerinin normal popülasyona oranla daha zayıf olduğunu göstermiştir (51). Dendritik hücreler antiviral immünitede önemli role sahiptirler. Bu hücrelerin antijen sunma işlevi vardır. İnterferon tip 1'in üretilmeye başlaması, NK hücreleri ile etkileşim gibi doğal immün sistemden gelen uyarılar, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını sağlar. Bu gelişmeler adaptif cevap için gerekli basamaklardır. Dendritik hücrelerin görevi CD4+ ve CD8+ lenfositlere antijen sunmaktır. Matür dendritik hücreler tarafından uyarıldıktan sonra CD8+ ve CD4+ T lenfositler oldukça yoğun bir şekilde çoğalmaya başlarlar (49).

2.2.2. Adaptif İmmün Cevap

Hücresel immünitinin rolü; erken, güçlü, poliklonal ve çoklu özel (çeşitli viral epitoplara karşı) gelişen CD8+ ve CD4+ T lenfosit cevabı, viral klirensle doğrudan ilişkilidir (52, 53). Th1 sitokinler, sitotoksik CD8+ T lenfositlerini, Th2 sitokinler antikor üretmeleri için uyardıkları esnada, stimüle ederler. Th1 sitokinlerin salgılanmaları akut enfeksiyon sonrası iyileşme ile ilişkilidir (54). İmmün cevap gecikirse, daha az etkili gelişirse, daha az sayıda viral epitopa karşı oluşursa ve yeteri kadar uzun süreli olmazsa HCV enfeksiyonu kronikleşir. Kronik enfeksiyon gelişen hastalar Th2 sitokin sekresyonuna sahiptirler (52, 55).

Hümmoral immünitinin rolü; HCV'ye karşı oluşmuş antikorlar serumda, aminotransferazların yükselmesi ve hücresel immün cevabın oluşmasından sonra tespit edilebilir. Serumda, HCV spesifik olarak, ilk tespit edilebilen antikorlar, hedef NS3 bölgesi (anti c-33 antikorları) ve kor (anti 22c veya anti kapsit) antikorlarıdır. Daha sonra ise NS4 spesifik antikorlar ve zarf proteinlerine (E1 ve E2) karşı oluşmuş olan antikorlar oluşurlar (54). HCV enfeksiyonunda yüzey antijenlerine karşı oluşan antikorlar nötralizan özellikte değildir. Bu nedenle koruyuculuğu yoktur.

HCV ile oluşan enfeksiyonda yeterli bir koruyucu immünite oluşmaz. Deneysel ve klinik çalışmalarda, homolog veya heterolog izolatlarla yeniden veya süperenfeksiyon durumlarında, bu durum gösterilmiştir (56, 57). Akut ve kronik HCV enfeksiyonlu hastaların kanlarında HCV spesifik, CD8+ sitotoksik T lenfosit (STL)'lere özel MHC klas I ve CD4+ T helper hücrelere özel MHC klas II'ler tanımlanmıştır (57). HCV ile enfekte konakçı karaciğer hücrelerinin CTL aracılı yıkımı virüsün karaciğerden temizlenmesine neden olabilir. Fakat bu olay tam gerçekleşmez ise enfeksiyon kronikleşir. HCV ile enfekte olduktan sonra seronegatif hale gelmiş hastaların CD4+ ve CD8+ hücre cevaplarının çok güçlü olduğu gösterilmiştir (58-60). HCV, antiviral immün cevabı uyarmadan sitopatik etki oluşturmadan karaciğer hücresi içerisinde kalıcı olmasının sebebi enfeksiyonun erken döneminde STL cevabının uyarılmasına sekonder olarak oluşan enfeksiyon cevabında gizlidir. HCV enfeksiyonu kronikleşen hastalarda STL cevabı daha zayıftır. Bu mekanizmada; periferik tolerans, T hücre cevabının yetersizliği, antijen sunumunun inhibisyonu, virüse özel T hücreler tarafından tanınan antagonize edici antijenlerde viral mutasyonların ortaya çıkmasının etkileri vardır (61).

2.2.3. İmmün Cevaptan Kaçış Mekanizmaları

İmmüniteden kaçışın mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte en önemli mekanizmalardan biri olarak viral genom dizilerinde gelişen mutasyonlar üzerinde durulmaktadır. HCV virüsünün bilinen altı genotipi ve birçok viral subtipi konakçı tarafından alındığında benzer yapılar konakçı organizması içerisinde genom dizilerinin karışımı sonucu farklı bir yapı “quasispecies” olarak karşımıza çıkabilir. Böyle bir yapının varlığı ve doğası bize HCV’nin immün cevaptan kaçabilme yeteneğinde olduğunu düşündürür. Quasispecies’in doğasında, yüksek replikasyon hızı, viral popülasyonun hızlı farklılaşmasına katkıda bulunma ve HCV polimerazın proofreading kapasitesini azaltmak vardır. Başlangıç adaptif hücresel ve humoral immün cevapta gecikme olduğunda quasispecies’in işi kolaylaşır (61). HCV mutantları hücresel immün cevabın etkisinden çeşitli dönemlerde kaçabilir. Bunlar; antijen sunma, MHC’ye bağlanma ve T lenfosit reseptörlerinin uyarılma dönemleri olabilir. HCV mutant suşları egemen viral diziyi temsil etmese de, T lenfositlerin virüslere karşı cevabının azalmasına katkıda bulunabilirler. Humoral immün cevap, viral popülasyonda immün sistemden kaçmaya neden olan quasispecies oluşumunu ve virüslerin kompleks bir hal almasını azaltır. Bu görüş mutasyon oranının çok yüksek olarak gerçekleştiği HVR1 bölgesine sahip primer immünglobulin eksikliği olan kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda, immünitesi sağlam hastalarla karşılaştırılarak desteklenmiştir. Bazı HCV proteinlerinin mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte, immün sisteme ait hücreler üzerinde modülatör etkisi olduğu bilinmektedir. Bu durum kor proteinlerinin T lenfositler üzerine farklılaşma yönünde etkilerinin ve efektif fonksiyonlarına etkisinin gösterilmesiyle ispatlanmıştır. HCV kor proteinleri makrofajlar üzerindeki komplemanlara ve T lenfosit yüzeyine bağlanarak makrofajlardan interlökin 12 (IL12) salınımının azalmasına, T lenfositlerin proliferasyonunun yavaşlamasına, IL2 ve interferon α üretiminin azalmasına neden olurlar. Azalan IL2 sekresyonu neticesinde spesifik lenfositlerin maturasyonu ve farklılaşması tamamlanamaz. HCV proteinleri dendritik hücrelerin fonksiyonlarını da etkileyebilir. Dendritik hücrelerden özellikle interferon tip1, tip2 ve IL12 gibi sitokin sekresyonlarının salınımının azalması ve bu hücrelerin farklılaşmasının engellenmesi yönünde etki yaparlar (60).

2.2.4. Fibrozis ve Kronik HCV Enfeksiyonu

Kronik inflamasyon fibrozise neden olur. Ekstraselüler matriks proteinlerinin artmış birikimi ile fibrozis oluşmasında perisinuzoidal hepatik stellat hücreler (HSC) ana rolü oynar. Karaciğerde ekstraselüler matriksin ana kaynağı miyelo-fibroblastlardır. Miyelo-fibroblastlar primer olarak HSC'den oluşur. HSC'nin aktivasyonu ve miyelo-fibroblastta dönüşümü virüse karşı oluşan growth faktör (GF), sitokin ve kemokinlerin pozitif ya da negatif etki göstererek oluşturduğu immün cevapla ilişkilidir. Transforming growth factor B (TGF- B), platelet derived growth factor (PDGF), tumor necrosis factor a (TNF- a), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) gibi sitokinlerin fibrozisin gelişiminde pozitif rol oynadığı düşünülmektedir (62). Diğer yandan NK hücreleri ve virüs spesifik T hücreleri tarafından üretilen interferon- γ STAT1 fosforilasyonunu indükleyerek fibrozise negatif yönde etki eder (63). Kronik enfeksiyonda intrahepatik T ve NK hücrelerinin, NKT lenfositlerin inflamasyonu sürdürmesi fibrozisin progresyonuna katkıda bulunur. HSC aktivasyonu ve fibrozisi başlatmada spesifik viral proteinlerin ekspresyonu da rol oynayabilmektedir. CD8 ve CD4 lenfositler de fibrozisin patogeneğinde etkilidir (64).

Kronik hepatit C enfeksiyonlu immünkompetan bireylerin neden sadece bir kısmında siroz geliştiği halen bilinmemektedir. Bazı HCV varyantları daha virülan olabilir. Bazı çalışmalar ise sirozu genotip 1b enfeksiyonu, HCV türümsü komplekslerinin varlığı ve yüksek viral yük ile ilişkilendirmiştir (65).

2.2.5. Steatoz ve HCV

Hepatik steatoz sıklıkla HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Daha çok trigliserit ve kolesterol esterlerinden oluşan lipid damlacıklarının sitoplazmik birikimi ile karakterizedir. KHC'de hepatit B'den daha sık görülen bir tablodur (66). Hepatik fibrozisin progresyonu ve HSK gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (67). Kronik hepatit C'de karaciğerdeki trigliserit kompozisyonu sadece ve anlamlı miktarda karbon monounsature yağ asitleri ile zenginleşmiştir (68).

2.2.6. HSK ve HCV

HCV ile enfekte tüm popülasyonda oran bilinmemekle beraber HCV ile enfekte siroz gelişmiş olan hastalarda yıllık kanser gelişme oranı %1-4'tür. HCV'nin

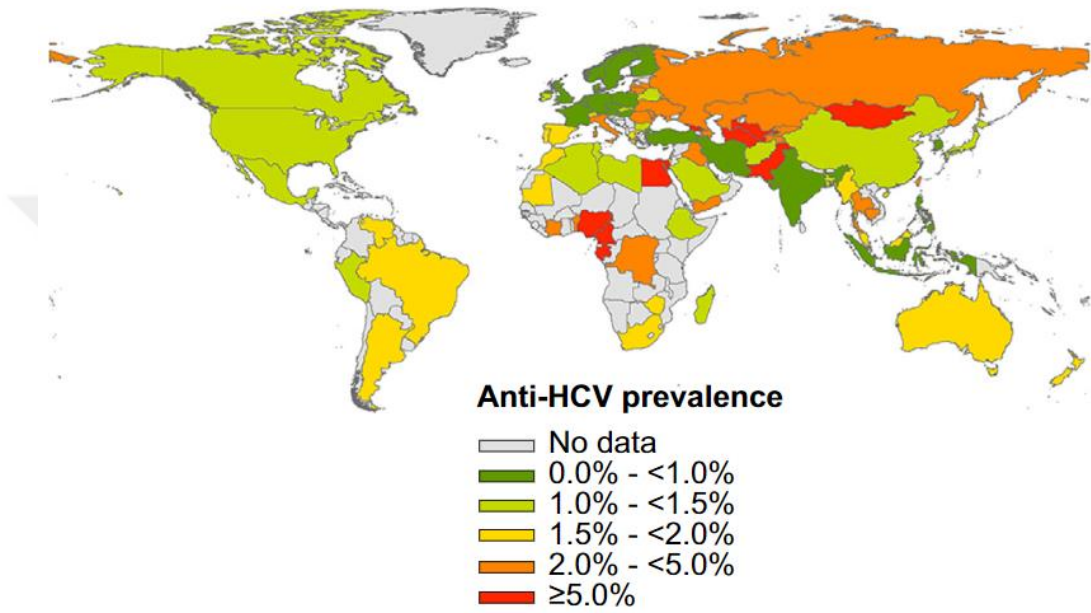
HSK gelişimindeki rolü bilinmekle beraber mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. HCV enfekte bireyde siroz ve HSK gelişimi için HBV koenfeksiyonu, genotip 1b ile enfekte olmak, alkol ve tütün kullanımı, ileri yaş ve erkek cinsiyet risk faktörleridir (69).

Virüse karşı oluşan immün cevap sonucu enfekte hücreler apoptoza uğrar, bu durum kanser gelişiminde önemli bir basamak olabilir. Karaciğer rejenerasyon yeteneği olan bir organdır. Tekrarlayan hepatosellüler ölüm ve rejenerasyon sikluslarının olduğu kronik hastalık durumunda HSK gelişmektedir. Kronik hepatosellüler hasar ve kompensatuar proliferasyonun kendisi karsinogeneze neden olabilir. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalığı ve tümörögenезin erken safhasında apoptotik hücre ölümü ve rejeneratif hücre stimülasyonu kromozomal hasar gelişmiş türümsü hücrelerin amplifikasyonuna neden olabilir (70). Uzun yıllar boyunca bu olayların döngüsünün devamı ile oksidatif stres bazı hücrelerde mutasyonların birikimine ve kontrol mekanizmalarından kaçışına izin vermektedir. Bunun sonucu olarak fenotip değişmektedir. Bu modelleme ile HCV enfeksiyonu karsinogenezele indirekt olarak ilişkilendirilmiştir (71). Virüsün hepatosellüler karsinogenezele direkt olarak rol oynadığı ile ilgili kanıtlar da vardır. Kor ve NS3 proteini ile değişim aktiviteleri ilişkili bulunmuştur (72). Kor proteini direkt ve indirekt karsinogenezele ilişkili bulunmuştur. NS5A'nin protein kinaz R (PKR) antitümör aktivitesini baskılayarak tümör gelişimine katkıda bulunması olasıdır (73). Siroz gelişen her hastada kanser gelişmemesi hastaların genetik çeşitliliği ile ilişkilendirilmiştir. Genom çalışmaları ile kronik HCV'li hastalarda HSK riskini artıran polimorfizmler saptanmıştır. Ancak altta yatan mekanizma açıklanamamıştır (74).

2.3. Epidemiyoloji

HCV enfeksiyonu dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık politikalarını kanıta bağlı olarak oluşturmak ve kaynakları akılcı olarak kullanmak için HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisinin ve hastalık yükünün bilinmesi önemlidir. HCV enfeksiyonunun neden olduğu hastalık yükünün en önemli kısmını ise kronik enfeksiyona bağlı sekeller oluşturmaktadır (75). Günümüzde dünyada kabaca dünya nüfusunun %1'inin, yaklaşık 71 milyon kişinin KHC enfeksiyonu olduğu, yılda yaklaşık 1.75 milyon yeni HCV enfeksiyonu olduğu ve HCV'ye bağlı siroz ve karaciğer kanseri gibi komplikasyonlarla yılda yaklaşık 400 000 kişinin yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (76).

Genel popülasyonda yüksek yaygınlığa sahip olduğu tahmin edilen bölgeler (>%3.5) Orta ve Doğu Asya ve Kuzey Afrika / Orta Doğu; Orta derecede yaygınlığa sahip olan bölgeler (%1.5-3.5) Güney ve Güneydoğu Asya, Sahra Altı Afrika, Latin Amerika, Karayipler, Okyanusya, Avustralya, Avrupa; düşük yaygınlığa sahip (<%1,5) bölgeler ise Asya-Pasifik, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'dır (77). Afrika'daki güncellenmiş tahminler, Batı Afrika'da daha yüksek ve Güneydoğu Afrika'da daha düşük bir HCV prevalansı göstermektedir (78).



Şekil 2.3. Dünya’da anti-HCV prevalansı (77) nolu kaynaktan alınmıştır.

Ülkemizde ise, Türk Kızılayı’nın 2008-2012 yılları arasında asker ve sivil donörlerden topladığı 5 011 701 ünite kanda bildirdiği anti-HCV pozitifliği %0.03’tür. 2007-2011 yılları arasında farklı coğrafi bölgelerden gelen anti-HCV pozitiflik oranları ise %2-0.5 arasında bulunmuştur. Son 10 yılda farklı merkezlerden gelen donör taramalarında 5 milyona yakın donörde anti-HCV pozitifliği %0.3 olarak bildirilmiştir. Bu oranın daha önceki yıllarda bildirilen %0.6 oranına göre anlamlı bir azalmayı göstermektedir. Genel olarak Kızılay ve diğer taramaların sonuçlarındaki farklar, büyük olasılıkla Kızılay donör havuzunda genç yaştaki askerlerin önemli oranda yer almasının neden olduğu kohort etkisinden kaynaklanmış olabilir (79). Viral Hepatitle Savaşım Derneği ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği’nin gerçekleştirdiği toplum taramalarında ise %0.7-0.9 arasında değişen anti-HCV pozitifliği bildirilmiştir. Özellikle yaşla birlikte prevalansın arttığı ve 50 yaşından sonra pik yaptığı görülmektedir (80,81). Viral Hepatitle Savaşım Derneği

çalışmasında bölgesel farklılıkların olduğu gösterilmiş ve en düşük prevalansın Ege Bölgesinde (%0.1) olduğu bildirilmiştir. Bu raporda bildirilen oranlar, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %0.8, Doğu Anadolu ve Karadeniz Bölgesi'nde %0.6, İç Anadolu ve Marmara Bölgesi'nde ise %0.5'tir (80).

HCV genotipleri epidemiyolojik olarak farklı dağılım göstermektedir. Dünya genelinde en sık görülen tip genotip 1'dir (82). Genotip 3a, Kuzey Avrupa 'da intravenöz ilaç kullanıcılarında, 4a daha çok Ortadoğu'da görülürken tersine genotip 1b, 2a ve 2b enfeksiyonları Avrupa ve Asya'da yaşlı popülasyonda ve kan transfüzyonuna bağlı olarak görülür (83). Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da tip 1, Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da genotip 2 ve 3, Mısır ve Ortadoğu'da genotip 4, Güney Afrika'da genotip 5, Güney Doğu Asya ülkelerinde genotip 6 daha sık görülmektedir (84). Ülkemizde yaygın olan genotip %80'in üzerinde genotip 1 ve ağırlıklı olarak 1b'dir (85). Bursa, Aydın, Mersin, Gaziantep ve Doğu Anadolu'dan gelen oranlar %90'nın üzerinde genotip 1 olduğunu göstermektedir (86, 87, 88, 89). Ancak Kayseri'de genotiplerin 1/3'ünden fazlası genotip 4 olarak bildirilmiştir (90). Kahramanmaraş'ta ise %40'a varan genotip 3 prevalansı saptanmış. Bunların genç kişiler olduğu vurgulanmış ve madde bağımlılığı sorumlu tutulmuştur (91). Ayrıca yabancı uyruklu hastaların fazla olduğu Antalya'da genotip 3'ün %12'ye yaklaştığı görülmektedir (92). Adana'da yapılan bir çalışmada ise genotip 3 prevelansı %16 olarak bulunmuştur (93). Ülkemizde en sık saptanan genotip 1'in filogenetik analizinde 1900'larda Yunanistan'dan geldiği ve 1920-1930'larda Kıbrıs ve Türkiye'ye yayıldığı ve 1940-1999 yılları arasında güvenli olmayan girişimlerle yaygınlığının arttığı düşünülmektedir (94).

2.4. Bulaş Yolları

HCV bulaşı, bulaşıcı virionların çoğalmaya izin veren hücrelerle temas etmesini gerektirir. HCV RNA, kanda (serum ve plazma dahil), tükürükte, gözyaşında, seminal sıvıda, asit sıvısında ve beyin omurilik sıvısında saptanabilir (95,96). HCV RNA içeren kan, intravenöz olarak inoküle edildiğinde bulaşıcıdır. Ek olarak, bir şempanze intravenöz tükürük aşılmasıyla enfekte olmuştur (97). Bununla birlikte, HCV RNA içeren vücut sıvılarının potansiyel enfektivitesiyle ilgili çok az bilgi mevcuttur. Ayrıca, hepatositler dışındaki hücrelerin enfekte olup olamayacağı

(ve dolayısıyla enfeksiyonun kan dolaşımına doğrudan perkütan inokülasyon gerektirip gerektirmediği) açık değildir (98,99).

Bir çalışmada HCV pozitif kan bağışçılarını içeren 2316 hastanın olduğu bir vaka kontrol çalışmasında HCV risk faktörlerinin aşağıdaki gibi belirlenmiştir (100) ;

1. İntravenöz ilaç kullanımı
2. Kan transfüzyonu
3. İntravenöz uyuşturucu kullananlarla seks
4. Üç günden fazla hapiste olmak
5. Sünnet
6. Kanlı bir cisimle vurulma veya kesilme
7. Delinmiş kulak veya vücut parçaları
8. İmmünglobulin enjeksiyonu

İntavenöz ilaç kullanımı: HCV'ye parenteral maruziyet, bulaşmanın en önemli yoludur. Canlı virüs, kontaminasyondan dokuz hafta sonrasına kadar şırıngaların içinden izole edilebilmiştir (98). Bu nedenle, paylaşılan iğneler veya diğer gereçlerle birlikte enjeksiyonlu uyuşturucu kullanımının akut HCV enfeksiyonunun en yaygın nedenidir. Dünya çapında 25 ülke, damariçi uyuşturucu kullanıcılarının %60-80'inin anti-HCV antikoruna sahip olduğunu bildirmiştir; 12 ülkede yaygınlık %80'in üzerindedir (101).

Kan transfüzyonu: Kan transfüzyonu geçmişte akut enfeksiyon için önemli bir risk faktörü idi (102). HCV'nin tanımlanmasın ardından 1990 yılında anti-HCV antikorları için donör taramasının başlaması, transfüzyon sonrası akut HCV enfeksiyon riskini neredeyse ortadan kaldırmıştır. Tahmin edilen risk şu anda transfer edilen ürün başına milyonda birden azdır (103).

Sağlık çalışanları: HCV ile enfekte hastalara ait iğnelerin kazara batması ile %1-2 oranında HCV bulaşı meydana gelir. Bu tür kazalarla ilgili çalışmalar, HCV bulaşma riskinin orta düzeyde olduğunu göstermektedir (104).

Sağlık hizmetleriyle ilişkili: Dünya çapında, güvenli olmayan tıbbi uygulamalar, HCV bulaşının yaygın bir nedenidir. Yeterli kaynakların olduğu

lkelerde, nazokomiyal bulaşma nadirdir ve HCV bulaşı, enfeksiyon kontrol protokollerindeki ihlallerle ilişkilidir (105).

Organ transplantasyonu: HCV pozitif donörlerden organ alan transplant alıcılarının, HCV enfeksiyonu bulaş riski yüksektir (106).

Cinsel veya ev içi temas: Risk düşük olsa da, HCV'nin cinsel yolla bulaşı meydana gelebilir. Anti-HCV seroprevalansı, homoseksüel erkekler (MSM) ve heteroseksüeller arasında artmıştır. Hepatit B virüsü (HBV) ve HIV de olduğu gibi prezervatif kullanımı ile cinsel yolla bulaşma riskinin daha da azaltılması muhtemeldir (107).

Perinatal bulaş: HCV nin perinatal bulaşması, doğum sırasında anti-HCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık %5-6'sında meydana gelir (108). HCV ve HIV ile enfekte olan kadınlardan doğan bebeklerde bulaşma riski yaklaşık iki kat daha yüksektir (109). Bulaşma neredeyse tamamen HCV-RNA pozitif olan annelerden meydana gelir (110).

Hemodiyaliz: HCV enfeksiyonu, diyaliz hastaları arasında genel popülasyona göre daha yaygındır. HCV enfeksiyonu insidansı diyaliz hastaları arasında azalmakla birlikte, bu popülasyonda nispeten yüksek anti-HCV seropozitifliği insidansı bir endişe olmaya devam etmektedir ve diyaliz ünitelerinde aralıklı salgınlar meydana gelmeye devam etmektedir (111).

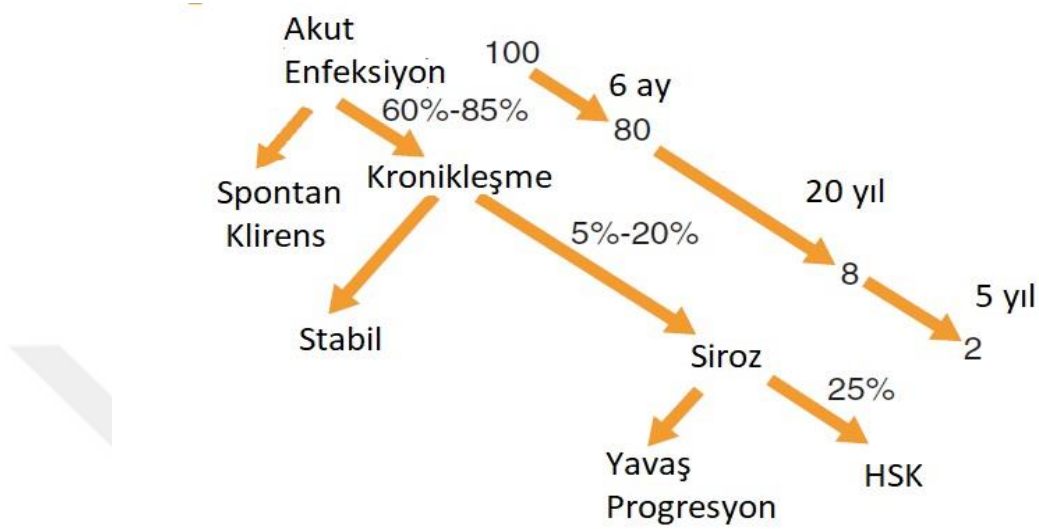
Diğer - Geleneksel tıp, sünnet, hacamat, dövme, vücut delme ve berberle ilgili prosedürler de nadir durumlarda HCV bulaşına neden olabilir (112).

2.5. Doğal Seyir ve Klinik Bulgular

HCV enfeksiyonu yavaş seyirli sinsi bir hastalıktır. HCV ile oluşan akut ve kronik enfeksiyonlarda karaciğer hasarından sorumlu mekanizma halen tam olarak anlaşılamamış, hastalığın doğal seyri de tam olarak çözülememiştir. Konağın savunmasıyla HCV arasında ilk bir hafta içindeki etkileşimin enfeksiyonun daha sonrasındaki seyrinde önemli olduğu düşünmektedir (49). HCV enfeksiyonundaki yüksek kronikleşme oranı HCV'nin hızlı mutasyona eğilimi nedeniyle oluşan genetik çeşitlilik sonucu, virüsün immün sistemden kaçmasıyla açıklanmaktadır (113).

2.5.1. Doğal Seyir

HCV ile enfekte olan hastaların çoğunda spontan klirens sağlanamaz ve bu nedenle kronik HCV enfeksiyonu gelişir. Hastalığın ilerleme hızı değişken olmasına rağmen kronik enfeksiyon, karaciğer fibrozuna ve nihayetinde siroza neden olur.



Şekil 2.4. HCV enfeksiyonunun doğal seyri (25) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Kronik enfeksiyon riski: HCV bulaşından sonra kronik enfeksiyon riski yüksektir. Popülasyona ve enfeksiyon kaynağına bağlı olarak, hastaların %60-85'inde HCV kronikleşir. Spontan klirens genellikle serokonversiyondan sonraki 12 hafta içinde sağlanır, ancak daha uzun bir takip döneminden sonra da spontan klirens tanımlanmıştır (114).

Viral risk belirleyicileri: HCV geniş viral çeşitliliğe yol açan hızlı mutasyona eğilimlidir. Viral çeşitlilik, HCV'nin immün sistemden kaçmasına izin verdiği için bu, kronik enfeksiyona katkıda bulunur (113).

Konakçı risk belirleyicileri: Virüsün spontan klirensinde konakçı faktörler de rol oynayabilir. En etkili faktörlerden biri, interlökin-28B (IL28B) genine yakın bir kromozomal lokusun belirli polimorfizmleri gibi görünmektedir (115).

Daha yüksek spontan klirens olasılığı ile ilişkili olan faktörler şunlardır (116):

Spesifik HLA-DRB1 ve DQB1 alellerinin varlığı

HCV yapısal proteinlerine karşı yüksek nötralizan antikor titreleri

HCV'ye özgü CD4 T lenfosit yanıtının kalıcılığı

Akut enfeksiyon esnasında nispeten düşük zirve HCV viremi düzeyleri olan beyaz hastalar

Kadın cinsiyet

Çocukluk döneminde enfeksiyon

Semptomatik akut enfeksiyon

2.5.2. Akut Hepatit C

HCV ile akut olarak enfekte olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda sık bildirilen semptomlar; sarılık, mide bulantısı, koyu renkli idrar ve sağ üst kadranda ağrısıdır. Ek semptomlar arasında yorgunluk, üşüme ve titreme, iştahsızlık, kaşıntı, kas ağrısı, duyu durum bozukluğu, eklem ağrısı, dispepsi ve konfüzyon yer almaktadır (117). Akut HCV enfeksiyonu olan hastalar tipik olarak orta ila yüksek serum aminotransferaz yükselmelerine sahiptir. Bunlar asemptomatik hastalarda tespit edilemeyebilir.

Semptomatik olan hastalar arasında semptomlar tipik olarak HCV'ye maruz kaldıktan 2 ila 26 hafta sonra, ortalama 7 ila 8 hafta arasında gelişir. Akut hastalık genellikle 2 ila 12 hafta sürer (118).

Akut enfeksiyonun seyri sırasında, aminotransferaz seviyeleri genellikle yüksek seyreder ancak kısa zaman aralıklarında büyük değışkenlikler gösterebilir. Semptom geliştiren hastalar arasında, aminotransferazlar klinik semptomların başlamasından kısa bir süre önce ve genellikle anti-HCV antikorları saptanmadan önce artmaya başlar. Bununla birlikte, aminotransferazlar sıklıkla dalgalandığından ve hatta normalleştiğinden, hastaların hastane başvuru anında yüksek aminotransferaz seviyeleri olmayabilir. Akut enfeksiyondan sonra serum aminotransferaz düzeylerinin normalleşmesi, enfeksiyonun ortadan kalktığı anlamına gelmez (117).

Akut HCV enfeksiyonuna bağılı fulminan karaciğer yetmezliğı çok nadirdir, ancak altta yatan kronik hepatit B (KBH) olan hastalarda daha yaygın olabilir (119, 120). Ancak, akut HCV enfeksiyonunun spontan klirensi, altta yatan mevcut veya geçmiş HBV enfeksiyonu olan kişilerde daha yaygındır (121).

2.5.3. Kronik Hepatit C (KHC)

KHC akut enfeksiyon başlangıcından 6 ay sonra vireminin göstergesi olan HCV RNA pozitifliğinin devam etmesi olarak tanımlanır. Akut hepatit C hastalarının %60-85'inde KHC gelişir.

Kronik HCV enfeksiyonu olan birçok hasta semptomatik olsa da, çoğu semptom spesifik değildir ve açıkça HCV enfeksiyonunun bir sonucu değildir. Siroz gelişse bile çoğu hastada sadece spesifik olmayan semptomlar görülür. Bazen hastalar, doğrudan HCV enfeksiyonu ile ilişkili olan spesifik semptomlara sahip olurken ekstrahepatik bulgulara da sahip olabilir.

Genel semptomlar

En sık görülen şikayetler yorgunluk ve uyku bozukluklarıdır. Diğer semptomlar mide bulantısı, ishal, karın ağrısı, iştahsızlık, miyalji, artralji, halsizlik ve kilo kaybını içerir. Nöropsikiyatrik semptomlar (depresyon ve anksiyete) da yaygındır (122).

HCV enfeksiyonu, karaciğer hastalığının ciddiyetinden bağımsız olarak HCV'li hastalarda gösterilen bilişsel bozuklukla da ilişkilendirilmiştir (123).

Ekstrahepatik belirtiler: Bir dizi ekstrahepatik hastalık, kronik HCV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Çoğu vaka doğrudan viral enfeksiyonla ilişkili görünmektedir. Bunlar (124):

Esansiyel mikst kriyoglobulinemi

Lenfoma

Membranoproliferatif glomerülonefrit

Tiroidit ve otoimmün hastalıklar

Porfiriya Kutanea Tarda ve Liken Planus

Diabetes Mellitus

Laboratuvar bulguları

Serum aminotransferazlar: Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda zaman içinde serum aminotransferaz düzeylerinde büyük değişkenlikler olabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normal

seviyelerdedir (125). Çoğu hastada ALT yüksekliği normal üst sınırın hafif üstündedir; sadece yaklaşık %25'inin serum ALT düzeyi normalin iki katından fazladır ve normalin 10 katından fazla yükselmeler nadirdir. Kronik HCV enfeksiyonu sırasında nadiren görünür ve alternatif bir neden olmaksızın serum aminotransferazlarda akut artışlar meydana gelebilir. Bu fenomen iyi tanımlanmamıştır ve bu nedenle insidansı değerlendirmek zordur. Aminotransferaz seviyeleri ile karaciğer histolojisi arasında genellikle zayıf bir korelasyon vardır (126,127).

Viral seviyeler: Kronik HCV enfeksiyonu sırasında (akut fazı takiben), HCV'nin viral seviyeleri genellikle sabit kalır, ancak önemli dalgalanmalar meydana gelebilir (128). HCV viral seviyeleri ile serum aminotransferaz seviyeleri ve karaciğer hastalığının şiddeti arasında zayıf bir korelasyon vardır (129).

2.5.4. Kronik Enfeksiyonun Akut Alevlenmesi

Kronik HCV enfeksiyonunun akut alevlenmesi, akut hepatitin diğer potansiyel nedenlerinin yokluğunda serum aminotransferaz seviyelerinde önemli bir yükselmeye neden olabilir. HCV ile ilgili çalışmalarda, yaklaşık yüzde 10'luk bir insidansla, dalgalanan aminotransferaz seviyeleri bildirilmiştir (130).

2.5.5. Okült Hepatit C

Okült hepatit C (OHC) anormal karaciğer fonksiyonlarına sahip kriptojenik kronik hepatit tanısı almış anti HCV ve HCV RNA negatif hastaların karaciğer hücrelerinde ve periferik kan mononükleer hücrelerde (PBMC) HCV RNA tespit edilmiş olması ile tanımlandı.

Kriptonejik kronik hepatitli hastalarda OHC prevalansı %74'e ulaşmaktadır. OHC'li hastaların %7'sinde siroz saptanmıştır (131).

2.5.6. Siroz

Siroz, karaciğerde aşırı bağ dokusu ile çevrelenmiş rejenaratif nodüllerin olduğu, temel vasküler yapıların bozulup intrahepatik vasküler rezistansın artarak neticede portal hipertansiyonun ortaya çıktığı kronik karaciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır (132).

Siroz karaciğer biyopsi ile tanımlanabilir. Değişik skorlama sistemlerinde sirozun karşılığı şu şekildedir; METAVİR 4 skoru, Ishak 5-6 skoru, Laennec skorlama sisteminde 4A, 4B, 4C

Karaciğer sirozunun klinik evresi geleneksel yaklaşımla kompanze ve dekompanze olarak ikiye ayrılmaktadır. Siroz tanısı almış bir hastada varis kanaması, ensefalopati, sarılık bulgularından bir veya birkaçının olması sirozun dekompanze evrede olduğunu gösterir (133).

20 ila 30 yıllık bir süre içinde kronik olarak HCV ile enfekte bireylerin yaklaşık %5-30'unda siroz gelişir, ancak daha yavaş ve daha hızlı ilerleme oranları tanımlanmıştır. Siroz gelişimi, ortaya çıktığı hastaların çoğunda sessizdir. Bu hastalar, tek başına kronik hepatiti olanlara göre daha semptomatik olma eğiliminde olsalar da hiçbir klinik semptom, fiziksel belirti veya laboratuvar testi tanı için ne hassas ne de çok spesifik değildir. Fizik muayenede hepatomegali veya splenomegali saptanabilir (134).

Laboratuvar testleri, HCV ile enfekte hastalarda sirozu belirlemede yardımcı olabilir, ancak hiçbir yüzde yüz spesifik değildir. Önerilen bulgular arasında serum hiperbilirubinemi, hipoalbüminemi veya trombositopeni yer alır (135).

2.5.7. Hepatosellüler Karsinom (HSK)

HSK, KHC'nin geç komplikasyonudur ve esas olarak sirozlu hastalarda ortaya çıkar. HSK genellikle 2 veya daha fazla dekat süren enfeksiyonu takiben oluşur (136). HCV ile ilişkili sirozlu kişilerde HSK gelişme oranı, beş yılda yaklaşık %20'tür (137). Genel olarak, HCV enfeksiyon tedavisi almayan siroz hastalarının yarısından fazlası, bir HSK tanısı almadan önce siroz komplikasyonlarından ölmektedir (138). DEA tedaviye erişimin artmasıyla siroza bağlı mortalitenin azalması beklenmektedir. Modelleme çalışmaları, sirozla ilişkili mortalitede %21-27 azalma öngörmektedir (139). Bununla birlikte artan yaşam süresi ise, daha fazla HSK geliştirme riskini de beraberinde getirecektir (140).

HCV ilişkili HSK'nın gelişmesinde birkaç faktörün rol aldığı düşünülmektedir. HBV koenfeksiyonu, Genotip tip 3 ile enfekte olma, alkol ve tütün kullanımı, ileri yaş ve erkek cinsiyet en önemli faktörlerdir (141).

2.6. Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonu Tanısı

HCV enfeksiyonunun teşhisi, esas olarak, rekombinant HCV polipeptidlerine karşı oluşan antikorların ve HCV RNA'nın saptanmasına dayanır (142). HCV enfeksiyonunun tanısında antikor testi olarak, anti-HCV saptanması için 3. Kuşak ELISA testleri kullanılmaktadır. ELISA testleri prevalansın düşük olduğu bölgelerde yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olması nedeni ile ELISA'ya göre özgüllüğü daha yüksek ancak duyarlılığı daha düşük olan analitik testler geliştirilmiştir. Bu testler başlıca yalancı pozitifliklerin dışlanması için kullanılmaktadır. Western blot modifikasyonu olan ELISA'da kullanılan antijenler kullanılarak yapılan analitik testleri doğrulama yerine destekleme testi olarak adlandırmak daha doğrudur. Destekleyici analitik testler arasında en sık kullanılan test Rekombinant immunoblast assay (RIBA) testidir. ELISA testleri ile alınan zayıf pozitifliklerde ise destekleme testleri ile doğrulamak yerine HCV RNA çalışması önerilmektedir. 3. Kuşak ELISA testinin duyarlılığı %97 olduğu tahmin edilmektedir ve HCV antikoruna maruziyetten sonra 6 ila 8 hafta içinde tespit edilebilmektedir. Anti HCV IgM ile akut ve kronik enfeksiyon ayrımı yapılamaz (143). Bu testler, bağışıklığı değil, geçmiş veya mevcut HCV enfeksiyonunu tanımlar. HCV antikoruna sahip bireylerde devam eden ve önceki enfeksiyonu ayırt etmek için HCV RNA testi gereklidir (144).

2.6.1. RNA Tespiti

HCV RNA, ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), Real-Time PCR, Transcription-Mediated Amplification (TMA) ve dallı DNA (bdNA) dahil olmak üzere çeşitli moleküler teknikler aracılığıyla plazma ve serumda tespit edilebilir. Başlangıçta, virüs miktarını ölçmek için kullanılan testler, HCV RNA'yı tespit etmek için kullanılanlardan daha az duyarlıydı. Ancak yakın zamanda geliştirilen Real-Time PCR ve TMA testleri, geniş bir aralıkta virüsün miktarını belirler (145).

HCV RNA tespiti ve kantifikasyonu, kronik HCV enfeksiyonu olan bireylerin teşhisinde ve yönetiminde temel araçlardır. HCV RNA tahlilleri, enfeksiyonun varlığını veya yokluğunu doğrulamak ve mevcut HCV RNA miktarını ölçmek için kullanılır.

HCV RNA tespiti için nükleik asit testleri (NAT) geleneksel olarak iki kategoriye ayrılmıştır: kalitatif ve kantitatif testler. Mevcut kantitatif testlerin çoğunda alt saptama sınırı kalitatif testler ile karşılaştırılabilir. Bu nedenle, enfeksiyonun tespiti için kantitatif testler kullanılabilir. Kronik HCV enfeksiyonu olan çoğu hasta, kantitatif testlerin alt saptama sınırından çok daha yüksek bir HCV RNA değerine sahip olacaktır.

Tüm HCV RNA tahlilleri, farklı tahlillerde sonuçların doğruluğunu ve karşılaştırılabilirliğini sağlamak için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) HCV uluslararası birim (IU/ml) standardı kullanılarak kalibre edilir. Standart, HCV RNA genotip 1'in kantitatif analizine dayanmaktadır. Ancak, sonuçlar özellikle bazı genotip 1 dışı HCV genotip numuneleri için testler arasında farklılık gösterebilir (146).

Ters transkriptaz PCR tabanlı yöntemler, virüsten nükleik asidin çıkarılmasını içerir. Nükleik asit daha sonra, virüs sekansını tamamlayıcı olan ve tespit için yeterli bir DNA miktarına ulaşılan kadar hibridize sekansın kontrollü, tekrarlanan replikasyon döngüleri yoluyla amplifiye edilen kısa nükleotid primerlerine hibridize edilir. En hassas standart PCR testleri, hasta serumunda 25 IU/mL veya daha düşük konsantrasyonlarda HCV RNA'yı saptar.

Real-Time PCR, sinyal oluşturmak için amplifiye edilen ürüne bağlanabilen bir raportör boyaya hibridize edilmiş bir probun kullanımını gerektirir. Sinyal yoğunluğunu, bilinen kopya düzeyine sahip kontrol örneklerinin standart bir eğrisiyle karşılaştırarak, hedef HCV RNA nicelendirilebilir. Real-Time PCR yöntemleri, HCV seviyesi testi için klinik laboratuvarlardaki standart PCR yöntemlerinin yerini büyük ölçüde almıştır. Bu testler, yaklaşık 15 IU/mL'lik daha düşük saptama düzeyi ve geniş doğrusal dinamik bir aralık ile daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Ek olarak, Real-Time PCR yönteminde numune ön seyreltme işlemi gerekmediğinden kontaminasyon riski ortadan kalkar.

TMA tabanlı yöntem, manyetik mikroproblar kullanarak ekstrakte edilen virüsü yakalar ve ardından ters transkripsiyon yoluyla DNA'nın amplifikasyonu izotermal, otokatalitik bir şekilde gerçekleşir. PCR gibi, amplifiye DNA bir tespit probu ile etiketlenir ve amplifiye edilen virüs miktarı dahili negatif kontrollerle karşılaştırılarak belirlenir. TMA yöntemleri, HCV RNA'yı yaklaşık 10 IU/mL konsantrasyonlarında saptar (147).

bDNA sinyal amplifikasyon yöntemi, viral nükleik asidi amplifiye etmez, bunun yerine onu saptamak için daha kolay amplifiye edilen spesifik problemleri hibridize eder. bDNA tahlili teknik olarak daha kolay, daha az değişkendir ve standart hedef amplifikasyon tekniklerine göre daha düşük kontaminasyon riskine sahiptir. Bununla birlikte, bDNA sinyal amplifikasyonu, 615 IU/mL'lik bir alt saptama sınırı ile PCR tabanlı yöntemlerin duyarlılığından yoksundur (148).

HCV RNA saptama yöntemleri, geleneksel olarak serum veya plazma numuneleri üzerinde gerçekleştirilir. Parmak ucuyla elde edilen bir tam kan örneğinden hazırlanan kurumuş kan testi de, bazı durumlarda 250 ila 500 IU/mL kadar düşük bir saptama sınırı ile nispeten doğru görünmektedir ve sınırlı kaynaklar için yararlı bir araç olabilir (149).

2.6.2. Çekirdek Antijen Tespiti

HCV çekirdek antijeni (p21), viral nükleokapsidin bir bileşeni olan ve enfeksiyon boyunca plazmada bulunan yüksek oranda korunmuş bir proteindir. HCV çekirdek antijen tespiti, aktif viral replikasyonu göstermesi açısından değerlidir ve tedaviyi optimize etmek için RNA miktarının genellikle gerekli olmadığı günümüzde RNA tespitine çeşitli potansiyel avantajlar sunar. Mevcut avantajlar, daha kısa test süresi ve daha düşük maliyettir. Kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde HCV tedavisinin yaygınlaştırılmasının önemli bir bileşenidir (150). Bu test ile serokonversiyon öncesi dönemde HCV RNA'nın saptanabilmesinden 1-2 gün sonra pozitif sonuç alınmaktadır. Bu nedenle de akut hepatit C tanısında ve donör taramalarında önem kazanmaktadır. Bulaşı izleyen 15. günde pozitif olması ve pencere dönemini en az 30 gün kısaltması nedeni ile kan bankacılığında yararlı olabileceği düşünülmüştür (151).

2.6.3. Genotip

Viral genotipin belirlenmesi, IFN temelli tedaviye yanıtın belirlenmesinde büyük bir rol oynamıştır. Mevcut DEA rejimlerinin pangenotipik etkinliklerinin olması nedeni ile eski önemini kaybetmiştir. Bununla birlikte, pangenotipik olmayan DEA rejimi kullanımında ve genotipik direnç testi ihtiyacı gereken durumlarda uygun tedavi için kritik olmaya devam etmektedir. HCV genotipinin ve alt tipinin

belirlenmesi için referans metot, çekirdek / E1 ve NS5B bölgelerinin dizilenmesine dayanır; ancak bu yaklaşım klinikte nadiren kullanılmaktadır. Alt tip belirlemenin tedaviye karar vermede önemli olduğu durumlarda, HCV genomunun iki bölgesini hedefleyen ikinci nesil bir test (çizgi probu veya oligonükleotid probu) kullanılmalıdır (152).

2.6.4. Hepatit C Virüsü Testlerinin Klinik Uygulaması

Kronik HCV enfeksiyonu, anti-HCV antikorlarının saptanmasının ardından enfeksiyonun devam edip etmediğini değerlendirmek için HCV RNA'nın serumda tespit edilmesiyle teşhis edilir. HCV tedavileri geliştikçe, bazal HCV RNA seviyelerinin doğru bir şekilde ölçülmesinin ve tedavi sırasında değişikliklerin belirlenmesinin önemi önemli ölçüde azalmıştır. Yine de çoğu durumda, saptama sınırı 15 ila 25 IU / mL'den daha az kantitatif bir HCV RNA testi kullanılır. HCV antikorlarına sahip olduğu bulunan bir kişide negatif bir RNA testi sonucu büyük olasılıkla HCV enfeksiyonunun geçirildiğini gösterir. Diğer olasılıklar arasında, anti-HCV sonucunun yanlış bir şekilde pozitif olduğu, HCV RNA test sonucunun yanlış bir şekilde negatif olduğu veya nadiren bir kişinin aralıklı veya düşük seviyeli viremiye sahip olduğu yer alır. Aralıklı ve düşük seviyeli viremi, enfeksiyonun ilk iki yılında geçici olarak ortaya çıkabilir, ancak KHC enfeksiyonunda nadirdir (153).

Akut HCV enfeksiyonunda veya immunsupresyon varlığında, negatif bir anti-HCV, HCV enfeksiyonunu dışlamaz. HCV RNA testi, seronegatif akut HCV enfeksiyonundan şüpheleniliyorsa yararlıdır çünkü HCV RNA, şüpheli maruziyetten 2 ila 3 gün sonra tespit edilebilirken, HCV'ye karşı oluşan antikorlar ortalama 7 ila 8 hafta sonra saptanabilir. HIV enfeksiyonu ve hemodiyaliz gibi azalan antikor üretimi ile ilişkili koşullara sahip olduğu bilinen, negatif anti-HCV sonuçları olan kişilerde HCV enfeksiyonunu taramak için HCV RNA testi kullanılabilir (154).

2.7. Karaciğer Fibroz Evrelemesi

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer fibrozunun evrenmesi için bir dizi yaklaşım mevcuttur. Hepatit C tedavisinin etkinliği dramatik bir şekilde geliştikçe, evreleme için tercih edilen yaklaşımlar karaciğer biyopsisinden serum fibroz belirteçleri ile radyografik modalitelere veya bunların kombine kullanımına

evrilmiştir. Terapötik ilerlemelere rağmen, uygun fibroz evrelemesi, uygun tedavi rejimi seçimi ve optimal hasta yönetimi (örn; Özofagus varisleri ve HSK taraması) için halen kritik öneme sahiptir.

2.7.1. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi, HCV enfeksiyonu ile ilişkili karaciğer hasarını değerlendirmek için en kesin yöntem olmaya devam etse de, fibroz aşamasından bağımsız olarak yüksek tedavi etkinlik oranları ve tedaviye bağlı sık yan etkilerin veya toksisitenin olmaması nedeniyle mevcut HCV tedavisi döneminde nadiren kullanılmaktadır. Biyopsi, alkol kullanımı veya hemokromatoz gibi karaciğer hastalığının diğer nedenlerini belirleyebilir ve ayrıca periportal nekroz, parankimal hasar, portal inflamasyon ve fibroz, inflamasyonun derecelendirilmesi ve evreleme gibi HCV ile ilgili farklı süreçler hakkında bilgi sağlar.

Karaciğer biyopsisinin önemli kısıtlamaları vardır. En önemli husus, alınan numunenin boyutunun yetersiz olması ve fibrozun saptanamamasıdır. 15 mm'den daha kısa doku örnekleri fibrozisi göstermeyebilir. Nadir de olsa (<%1) ciddi kanama gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Saptanan inflamasyon ve fibroz durumu, invaziv bir tarama testi için beklenen kesinliği ve hastalığın gelecekteki seyrini tahmin ettirmez. Karaciğer biyopsisinin kontrendikasyonları arasında koagülopati ve dekompanze siroz bulunur (155).

KHC İçin Kullanılabilecek Karaciğer Histolojik Skorlama Sistemleri

Kronik hepatiti değerlendirmek için kullanılan birkaç skorlama sistemi vardır. Bu sistemler prognozu değerlendirmeye ve klinik yönetimi yönlendirmeye yardımcı olur. Skorlama sistemleri tipik olarak hem nekroinflamatuvar aktivitenin, hem de fibroz derecesinin tanımlarını içerir. Skorlama sistemleri arasındaki önemli bir fark, fibrozisin evrenmesidir.

Yaygın olarak kullanılan sistemler şunları içerir:

Knodell skoru

METAVIR skoru

Ishak skoru (Modifiye Knodell skoru)

Knodell skoru

Knodell skoru; periportal ve/veya köprü nekrozu, intralobüler dejenerasyon ve fokal nekroz, portal inflamasyon ve fibrozisin histolojik değerlendirmesine dayanan bileşik bir skordur. Skor 0 ile 22 arasında değişir ve daha yüksek skorlar daha ileri hastalığı temsil eder. Knodell skorundaki azalma histolojik iyileşmeye gösterir.

Knodell skorunun dezavantajı, inflamasyon ve fibrozu tek bir skorda birleştirmesidir, bu nedenle fibrozdaki değişikliklere nispeten duyarsızdır. Bu önemlidir, çünkü kronik karaciğer hastalığının birçok sekeline yol açan inflamasyon değil fibrozdur. Ek olarak, hastalar belirgin derecede farklı fibrozis derecelerine sahip olmalarına rağmen aynı Knodell skoruna sahip olabilirler (156).

METAVIR skoru

METAVIR skoru, bir aktivite ve bir fibrozis skorundan oluşan yarı niceliksel bir sınıflandırma sistemidir

Aktivite skoru, nekroinflamatuvar lezyonların yoğunluğuna göre derecelendirilir (A0 = aktivite yok, A1 = hafif aktivite, A2 = orta aktivite, A3 = şiddetli aktivite).

Fibrozis skoru beş puanlık bir ölçekte değerlendirilir (F0 = fibroz yok, F1 = septasız portal fibroz, F2 = birkaç septa, F3 = sirozsuz çok sayıda septa, F4 = siroz).

Kronik hepatit için genel bir skortlama sistemi olarak tasarlanan Knodell skorunun aksine, METAVIR skoru HCV'li hastalar için özel olarak tasarlanmış ve doğrulanmıştır (157).

Ishak skoru (Modifiye Knodell skoru)

Ishak skoru, altı fibrozis aşamasını içeren Knodell skorunun bir modifikasyonudur. Knodell skoru ile karşılaştırıldığında fibrozdaki küçük değişikliklerin saptanmasını sağlar. METAVIR skoru gibi, nekroinflamasyon dereceleri de fibrozis evresinden ayrı olarak kategorize edilir.

Ishak skoru 0-6 arasında puanlanarak yapılır. Fibroz yok 0 puan, bazı portal alanların fibröz genişlemesi 1 puan, çoğu portal alanın fibröz genişlemesi 2 puan, portala köprüleme ile çoğu portal alanının lifli genişlemesi 3 puan, İşaretli köprüleme (portaldan portala) ve portaldan merkeze portal alanlarının lifli

genişlemesi 4 puan, ara sıra nodüller (eksik siroz) ile işaretli köprüleme (portaldan portala ve/veya portaldan merkeze) 5 puan, olası veya kesin siroz 6 puan olarak değerlendirilir.

Bu skarlama sistemi, fibrozdaki hafif değışiklikleri saptama yeteneğinden dolayı klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (158).

Siroz için skarlama sistemleri

Fibrozisin daha ileri evreleri, özellikle siroz, geleneksel evreleme sistemleri tarafından yakalanamaz. Bu konuyu ele almak için Laennec evreleme sistemi ve Pekin sınıflandırması önerilmiştir.

1- Laennec evreleme sistemi: Laennec evreleme sistemi, METAVIR F4 (siroz) fibroz kategorisinin bir modifikasyonudur ve sirozun prognozunu etkileyen farklı şiddet derecelerine sahip olabileceğİ gözlemine dayalı olarak geliştirilmiştir.

Sistem, F4 sirozu, fibröz septanın genişliğine, sayısına ve nodüllerin boyutuna göre üç kategoriye ayırır;

4A- İnce fibröz septa ile çevrenmiş nodüller

4B- Geniş fibröz septa ile çevrili nodüller

4C- Biyopsinin yarısından fazlasının mikronodüllerden oluştuğU çok geniş fibröz septa

Yapılan çalışmalar, Laennec siroz evrelemesinin prognostik değere sahip olduğunu göstermiştir. Örneğın, şiddetli siroz (4C) saptanması, dekompanseasyon ve HSK gelişimi için artmış risk ve HSK için yapılan cerrahi rezeksiyondan sonra artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (159).

2- Pekin sınıflandırması: Pekin sistemi sirozu fibrozun progresyonuna göre ilerleyici, dengeli veya gerileyen fibroz olarak üç kategoriye ayırır. İlerleyici kategori geniş fibröz septa gösterirken, gerileyen kategori parçalanma odakları olan ince septalar gösterir. Belirsiz kategori, bir gerileme ve ilerleme dengesini gösterir. Bu sınıflandırma özellikle kronik viral hepatitli hastalar için yararlıdır çünkü antiviral tedaviden önce ve sonra siroz derecesini karşılaştırmayı kolaylaştırır (160).

2.7.2. Hepatik Fibrozisin İnvaziv Olmayan Kan Belirteçleri

Çok sayıda serum fibroz belirteci, karaciğer fibrozisi için güvenilir kabul edilmiştir. Çalışmalarda ALT, AST ve GGT gibi karaciğerle ilgili enzimleri; protrombin zamanı, trombosit, albümin, bilirubin, γ -globulin ve apolipoprotein A1, YKL-40, hyaluronik asit, prokolajen III, N-peptid, TGF-p, alfa2-makroglobulin, alfa2-globulin gibi karaciğer tarafından yapılan veya işlenen moleküllerin doğrudan ve dolaylı ölçümleri; inflamasyon, fibrinoliz, fibrojenez veya kupffer hücre aktivasyonu belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Ancak klinik karar vermede önemli bir rol oynayacak kadar yeterince hassas veya spesifik değildir. Karaciğer fibrozu için kan tahlillerinin geçerliliği, birden fazla bireysel sonucu birleştiren algoritmaların kullanılmasıyla iyileştirilmiştir. Bu algoritmalarından en erişilebilir olanları AST-platalet ratio index (APRI), fibrozis 4 indeksi (FIB- 4), Aspartate-Alanine aminotransferase Ratio (AAR) ve Age-Platalet (AP) indeksidir (161).

APRI, ilerlemiş fibroz veya siroz olasılığını tahmin etmek için trombosit sayısı ve AST kullanılarak hesaplanır. $APRI = (AST / (AST \text{ normal üst sınır değeri})) \times (100 / \text{trombosit}(10^9/L))$ formülü ile hesaplanır. ≤ 0.5 'lik bir eşik değerinin kullanılması, ilerlemiş fibroz veya siroz için yüksek bir negatif prediktif değer (NPV) (%86-90) sağlar. Anlamlı fibrozisi (F2'den F4'e) öngörmek için ≥ 0.7 'lik eşik değer %77 duyarlılığa, %72 özgüllüğe sahiptir. ≥ 1.0 'lik eşik değer ise sirozu (F4) öngörmek için %76 duyarlılığa, %72 özgüllüğe sahiptir (162).

FIB-4, ileri fibroz veya siroz olasılığını tahmin etmek için hasta yaşıyla birlikte AST, ALT ve trombosit sayısını kullanır. $FIB-4 = (Yaş(yıl) \times AST) / (\text{trombosit}(10^9/L) \times \sqrt{ALT})$ formülü ile hesaplanır. Kullanılan sınır değerler, < 1.45 fibroz için yüksek NPV'ye (%95) sahiptir, > 3.25 fibroz veya siroz için % 82 pozitif prediktif değer (PPV) içerir (163).

Aspartate-Alanine aminotransferase Ratio (AAR) ve Age-Platelet (AP) indeksi fibrozis değerlendirilmesinde kullanılan diğer algoritmalar. AAR, AST/ALT formülüne göre hesaplanmıştır ve normal kişilerde yaklaşık 0.8'dir. Bazı çalışmalar, > 1 'lik bir oranın siroz varlığını düşündürdüğünü öne sürmüştür. Bununla birlikte, çalışmalarda saptanan veriler bu oranın siroz teşhisinde yararı konusunda belirsizliği vurgulamaktadır (164). AP indeksi yaş ve trombosit sayılarına göre puanlar (Yaş 30 ve altı 0 puan, 31-40 arası 1 puan, 41-50 arası 2 puan, 51-60 arası 3

puan, 61-70 arası 4 puan ve 71 yaş ve üzeri 5 puan; trombosit sayısı 225 bin üzeri 0 puan, 200-224 bin arası 1 puan, 175-199 bin arası 2 puan, 150-174 bin arası 3 puan, 125-149 bin arası 4 puan ve 124 bin ve altı değerler 5 puan) verilip her iki puanın toplanması ile hesaplanır ve ≥ 6 puan belirgin fibrozis göstermektedir (165).

2.7.3. Radyografik Testler

Geçici elastografi (TE) ile karaciğer sertliği ölçümü (LSM), KHC'li kişilerde karaciğer hastalığının evrelendirilmesinde invaziv olmayan bir yöntem olarak piyasaya sürülmüştür. Karaciğer fibrozunun, karaciğer sertliği ölçümü yoluyla tahmin edilebileceği tezine dayanarak, bu ultrasonografi benzeri cihaz, 2.5 ila 75 kilopaskal (kPa) arasında değişen bir dizi karaciğer sertliği ölçümü sağlar. Hastalara 10 ayrı ölçüm yapılır ve ortalaması alınır. 7.5 kPa'dan düşük sonuç fibroz olmamasıyla ya da minimum düzeyde olmasıyla, 12.5 kPa'dan yüksek sonuç siroz varlığı ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Obezite, kadın cinsiyet, yapan kişinin deneyimsizliği ve 52 üzeri yaş yanlış sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Akut enfeksiyonda ve yakın zamanda gıda alımında yanlış yüksek karaciğer fibroz tahminleri de bildirilmiştir (166).

TE gerçekleştirmek için bir sistem olan karaciğer sertliği testi (FibroScan) 2003'te Avrupa'da, 2013'te Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Elastografinin ilginç bir yönü sirozu teşhis etmek için LSM 12.5'in üzerinde 75 kPa sınırına yaklaştıkça ek bilgilerin sağlanabilmesidir. Veriler, LSM ≥ 21 kPa'nın, portal hipertansiyon tanısı için altın standart kabul edilen 10 mm Hg'lik bir hepatik venöz basınç gradyantına (HVPG) yakından karşılık geldiğini göstermektedir. Bu veriler ile American Association For The Study Of Liver Diseases (AASLD), kompanze sirozlu, trombosit sayısı $> 150\ 000 / \text{mm}^3$ ve LSM < 20 kPa olan hastaların özofagus varis taramasının ertelenebileceğine dair tavsiyelerde bulunur.

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans karaciğer nodülünü, asiti, splenomegaliyi, intraabdominal varisleri ve HSK'yı gösterebilir. Bununla birlikte, sirozu olduğu bilinen kişilerin yönetiminde potansiyel olarak yararlı olsa da bu tür görüntüleme yöntemleri fibroz tespiti için hassas değildir ve HCV enfeksiyonu evrelemesi için kullanılmamalıdır (167).

2.8. HBV/HCV Koenfeksiyonu

Kronik hepatit B (KHB) ile enfekte hastaların %7-15'inde HCV koenfeksiyonu görülür (168). İntravenöz madde kullanıcıları, HBV'nin endemik olduğu bölgede yaşayanlar, hemodiyaliz hastaları, organ transplantasyonu yapılanlar, beta talesemi hastaları, HIV ile enfekte kişiler yüksek risk altındadır (169).

Epidemiyoloji

Geniş çaplı çalışmaların yokluğundan dolayı HBV/HCV koenfekte hasta sayısı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda koenfeksiyon prevalansı seçilen hasta popülasyonu, coğrafi bölge, hasta seçim kriterleri ve çalışma dizaynı nedeni ile ciddi farklılıklar göstermektedir. Mısırdaki yapılan bir çalışmada prevalans %0.7 bulunmuştur (170). İspanya, İran ve Tayvan' da yapılan çalışmalarda HBV ile enfekte hastaların %10-15'inde HCV enfeksiyonu saptanmıştır (171,172).

Klinik Özellikler

HBV/HCV koenfeksiyonunda klinik tabloyu bulaşma yolu, karşılaşma yaşı, konak immün yanıtı, iki virüsten hangisinin önce alındığı ya da birlikte alınıp alınmama durumu gibi faktörler belirler. HBV/HCV koenfeksiyonunda monoenfeksiyona göre karaciğer hasarı ve komplikasyon sıklığı daha fazla görülmektedir.

Hastalar halsizlik başta olmak üzere iştahsızlık, bulantı, kusma, hafif ateş ve ikterik seyirli vakalarda idrarda koyulaşma ve gözlerde sararma gibi klinik semptomlardan yakınırlar.

Akut HBV/HCV Koenfeksiyonu: Nadirdir, ancak damar içi madde bağımlılarında daha fazla rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda monoenfeksiyona benzer şekilde kronikleşme olduğu görülmüştür (173).

HCV Süperenfeksiyonu: Sıklıkla Asya, Güney Amerika, Sahra Altı Afrika Ülkeleri gibi HBV'nin endemik olduğu bölgelerde görülür (174). KHB enfeksiyonu olanlarda HCV süperenfeksiyonu geliştiğinde HbeAg serokonversiyonu ve HbsAg kaybolması görülebilir. Fulminan hepatit gelişimi nadirdir ancak HBV monoenfeksiyonuna göre daha sık görülür (175). Uzun süreli takiplerde siroz ve HSK gelişmesi açısından HDV süperenfeksiyonu ve kronik aktif HBV enfeksiyonundan daha riskli bulunmuştur (176).

HBV Süperenfeksiyonu: HBV süperenfeksiyonu daha az sıklıkla görülmektedir. KHC bulunan hastalarda karaciğer fonksiyonlarının akut bozulması ile ilişkili olabilir ve fulminan hepatit riskini arttırabilir (177).

Okült HBV Enfeksiyonu: KHC enfeksiyonu olanlarda, okült HBV enfeksiyon varlığı %50'ye kadar ulaşabilmektedir. Pek çok çalışmada, HCV enfeksiyonu olanlarda okült HBV enfeksiyon varlığının ilerleyici karaciğer hastalık ve HSK riskini arttırdığı vurgulanmaktadır (178).

2.9. HIV/HCV Koenfeksiyonu

Her ikisi de RNA virüsü olan HIV ve HCV bulaşma yollarının benzer olması nedeni ile HIV/HCV koenfeksiyonu yaygın görülmektedir. Tüm dünyada HIV enfekte olguların %6'sı HCV ile enfekte (179). Ülkemizde HIV enfekte olgulardaki HCV koenfeksiyon oranı %0.9 olup HIV enfekte olmayanlar ile benzerdir (180). Damar içi madde bağımlılığı (DİMB) olan hastalarda ve kan ürünü alıcılarında koenfeksiyon oranı fazladır. HCV'nin HIV'e göre cinsel yolla bulaş riski az olup, heteroseksüel yolla HIV ile enfekte olmuş gruplarda HCV koenfeksiyon riski partner sayısı ile doğru orantılıdır. HIV ile enfekte homoseksüel erkekler (MSM)'de koenfeksiyon sıklığında artış mevcuttur. Genellikle DİMB öyküsü olan hastalar HCV enfeksiyonunu HIV enfeksiyonundan önce, MSM'ler ise HIV enfeksiyonunu HCV enfeksiyonundan daha önce edinmektedir (181).

İmmünkompetan annelerde HCV'nin maternofetal bulaş riski %1'den az iken, HIV ile koenfekte olanlarda immunsupresyonun derecesine bağlı olarak %20'ye kadar çıkmaktadır. Efektif antiretroviral tedavi (ART) alan annelerde HCV'nin maternofetal bulaşma riski %3'ün altındadır.

Patogenezi

HIV/HCV koenfekte hastalarda karaciğerde fibrozisin ilerlemesi HCV monoenfekte hastalara göre daha hızlıdır. Bu durumu açıklayabilecek nedenler:

- HIV ile enfekte kişilerde HCV antijenine karşı zayıflamış hücrel immün yanıt olması,

- HIV enfeksiyonunda proenflamatuar sitokinlerin dolaşımında artması ile karakterize kronik immün aktivasyonun karaciğer hasarının progresyonunu arttırması,

- CD4 sayısındaki azalma ile Kupffer hücrelerinin tükenmesi ile fibroz gelişimine neden olması,

- HCV enfeksiyonunda hepatositlerin apoptozunu uyaran ligandların HIV'in glikoproteinleri (gp120) ile artış göstermesi olarak gösterilebilir.

HIV'in HCV'nin doğal seyri üzerine etkisi

HIV enfekte olgularda (özellikle düşük CD4 varlığında), akut HCV enfeksiyonun spontan klirensi daha azdır. Steatoz koenfekte olgularda daha fazladır (182,183).

HIV ile enfekte hastalarda HSK sıklığında artış izlenmekte ve bu olguların neredeyse tamamı HCV ile koenfektedir. Koenfekte hastalarda HSK daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve yaşam beklentisi daha kısa olmaktadır. ART başlanmış olsa bile koenfekte olgularda karaciğer dekompanzasyon riski fazla olup ART yokluğunda bu risk daha da artmaktadır (184).

2.10. Hepatit C Tedavisi Genel Bilgiler

2.10.1. Tedavinin Amacı

HCV ile enfekte olan hastalarda antiviral tedavinin amacı, tedavi tamamlandıktan 12 veya 24 hafta sonra saptanamayan bir HCV RNA seviyesi olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edilmesidir.

KVY'ye ulaşmak tüm nedenlere bağlı mortalitede, karaciğer ilişkili mortalitede, karaciğer transplantasyon ihtiyacında, HSK oranlarında ve ilerlemiş karaciğer fibrozu olan hastalar arasında bile komplikasyonlarda azalma ile ilişkilendirilmiştir.

2.10.2. Hepatit C İçin Tedavi Seçeneklerinin Gelişimi

KHC'de ilk tedavi 1991'de standart IFN monoterapisi ile başlamıştır. 1997'de IFN'nin yanına RBV tedavisi eklenmiş olup 24 haftalık tedavide KVY oranları

%34'e, 48 haftalık tedavide ise %42'ye yükselmiştir. 2001'de IFN'nin yarı ömrü pegilasyon ile uzatılarak virolojik yanıt oranları arttırılmaya çalışılmıştır ancak yeterli tedavi oranlarına ulaşamamış ve yan etkiler azaltılamamıştır. Zaman içerisinde HCV'nin yapısı, yaşam döngüsü ve patogenezi aydınlatıldıkça virüsün direk kendisini hedef alan direkt etkili antiviral (DEA) ajanlar hayatımıza girmiştir (17).

2.10.3. İnterferon (IFN)

İnterferonlar bakteri, virüs, parazit ve tümör hücrelerine karşı yanıtta immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan doğal proteinlerdir. Antiviral etkilerini konak genlerini uyararak immünmodülatör etki ile gösterirler, doğrudan virüsü hedef almazlar. NK hücreleri gibi makrofajları aktive ederler ve MHC aracılığıyla antijen sunan hücreleri uyarırlar.

IFN tedavisinin başlıca yan etkileri: gribal enfeksiyon bulguları, halsizlik, uykusuzluk, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ağrısı, konsantrasyon kaybı, irritabilite, depresyon, libido azalması, alopesi, hipotiroidi, hipertroidi, hipoglisemi, hiperglisemidir. Bunlardan en sık görüleni gribal enfeksiyon bulgularıdır. IFN tedavisi yan etkilerinden dolayı zor tolere edilmektedir. Hastaların üçte birinden fazlasında doz azaltımı, yaklaşık %10'unda ise tedavinin kesilmesi gerekmektedir (11).

2.10.4. Pegile-İnterferon (PegIFN)

IFN'lara polietilen glikol molekülünün eklenmesiyle, haftalık enjeksiyonlara olanak sağlayan PegIFN 1990'ların sonunda geliştirilmiştir. Bu tedavi ile HCV klirens oranları da artmıştır. 2011 yılında 24 veya 48 haftalık PegIFN alfa 2a ya da 2b tedavisi standart hale gelmiştir. Genotip 2, 3, 5 ve 6'da (en yüksek Genotip 2'de olmak üzere) %80'e varan kür oranları mevcutken; Genotip 4'te orta derecede yanıtlar bildirilmiştir. Buna karşın dünyada en yaygın genotip olan genotip 1'de %40'tan da az başarıya ulaşılmıştır (185).

IFN'nin nöropsikiyatrik yan etkilerinden dolayı kontrol altında olmayan depresyon ve psikozda, immunmodülatör etkilerinden dolayı otoimmün hastalığı olanlarda PegIFN + RBV tedavisi kontrendikedir. Sirozlu bireylerde IFN, yaptığı nekroinflamasyon ve hepatosit nekrozu nedeniyle dekompanasyonu tetikleyebilir. Bu nedenle IFN dekompanze sirozu olanlarda da kontrendikedir. IFN'nin

kontrendikasyonları genel olarak; dekompanze siroz, ciddi kalp hastalığı, renal yetmezlik, gebelik veya laktasyon, intihar eğilimi, ciddi lökopeni veya trombositopeni, otoimmün hepatit, ülseratif kolit/crohn hastalığı, aşırı duyarlılık reaksiyonları şeklinde sıralanabilir (186).

2.10.5. Ribavirin (RBV)

RBV 1970 yılında geliştirilen bir guanozin analogudur. DNA ve RNA virüslerine etkili geniş antiviral spektruma sahip olması nedeniyle interferonun sağladığı KVV'yi artırır. IFN sinyal yolağının immünmodülasyonu ile antiviral etki sağlar. Direkt etkili antiviral tedavilerle birlikte kullanılmakta ve tedavi başarısını arttırmaktadır.

RBV, 200 mg tablet formunda bulunmaktadır. <75 kg olan hastalarda 1000 mg/gün, >75 kg olan hastalarda ise 1200 mg/gün dozunda kullanılır. Günlük toplam doz ikiye bölünerek verilir. RBV ilaç-ilaç etkileşimleri yönünden düşük bir potansiyele sahiptir ve ağır böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir.

Başlıca yan etkiler; hemolitik anemi, döküntü ve öksürüktür. Hemoglobin <10 gr/dL olursa, ribavirin dozu 200 mg düşürülmeli; hemoglobin <8.5 gr/dL olursa ribavirin kesilmelidir. Hayvan çalışmalarında RBV'nin belirgin teratojenik ve/veya embriyositoksik etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle fertil dönemdeki kadın ve erkek hastalar tedavi süresince ve tedavinin bitimini izleyen altı ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları gerekmektedir (18).

2.10.6. Doğrudan Etkili Antiviral (DEA) Ajanlar

DEA'lar, virüsün yapısal olmayan proteinlerini hedefleyen, viral replikasyonu engelleyen moleküllerdir. Etki mekanizmaları ve terapötik hedefleri ile tanımlanan dört DEA sınıfı vardır;

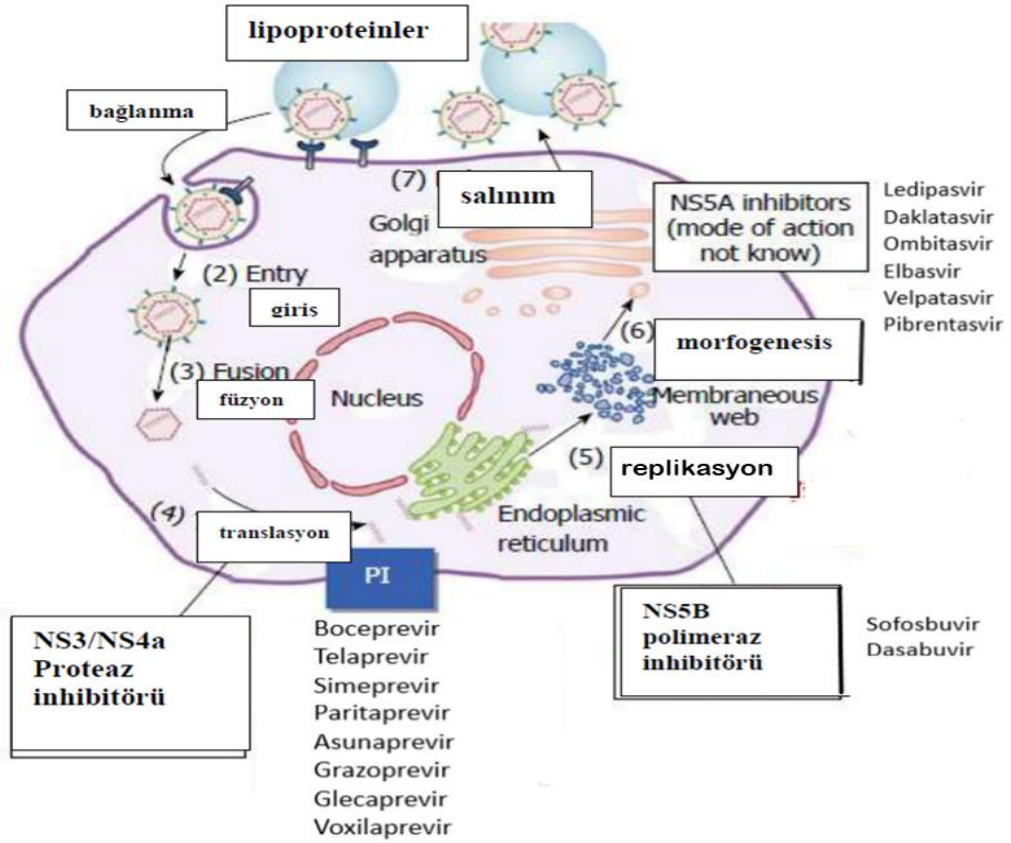
NS3/4A proteaz inhibitörleri (PI'ler)

NS5B nükleozid polimeraz inhibitörleri (NPI'ler)

NS5B nükleozid olmayan polimeraz inhibitörleri (NNPI'ler)

NS5A inhibitörleri

HCV Yaşam Döngüsü Ve DEA Hedef Bölgeleri:



Şekil 2.5. Direkt etkili antiviral ajanlar ve etki mekanizmaları (17) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Viral yapı, viral çekirdek proteini ve RNA'yı içeren bir lipid çift tabakasındaki zarf glikoproteinlerinden oluşur. Hücre girişinden sonra viral RNA, hem konakçı hem de viral kodlu proteazlar tarafından bir dizi nonstructurel (NS) protein dahil 10 olgun viral proteine ve transasyon sırasında ve sonrasında bölünen bir poliproteine çevrilir. Bu post-translasyonel işlemede yer alan viral proteazlardan biri, NS3 ve NS4A proteinlerinin (NS3/NS4A) heterodimerik bir kompleksidir. NS3, proteolitik aktiviteye sahiptir ve NS4, bir kofaktör olarak işlev gören bir zar proteinidir. Yeni viral RNA'nın sentezi, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'den oluşan oldukça yapılandırılmış bir replikasyon kompleksinde meydana gelir. NS5B, viral replikasyon için gerekli olan RNA'ya bağımlı bir RNA polimerazdır. NS5A, replikasyon kompleksinin organizasyonunda ve replikasyonu düzenlemede varsayımsal bir role sahiptir (187).

NS3/4A Proteaz İnhibitörleri (telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir (PTV), glecaprevir (GLE), grazoprevir (GRZ))

Proteaz inhibitörleri, NS3 katalitik bölgesini veya NS3 ile NS4A etkileşimini bloke ederek HCV replikasyonunu bozar. Viral replikasyondaki rolüne ek olarak NS3/4A proteaz, interferonların bozulmuş indüksiyonuna ve virüs eliminasyonun bloke edilmesine neden olur. Bu nedenle, NS3/4A proteazın inhibisyonu, iki mekanizma ile antiviral etki gösterir (22).

NS5A İnhibitörleri (daclatasvir, elbasvir (EBV), ledipasvir (LDV), ombitasvir (OBV), pibrentasvir (PIB), velpatasvir (VEL))

NS5A proteini, hem viral replikasyonda hem de HCV oluşumunda rol oynar. NS5A'yı inhibe eden ajanlar genellikle oldukça güçlüdür. Tüm genotiplerde etkilidir. Ancak düşük direnç bariyerine ve değişken toksisite profiline sahiptirler. PegIFN ve RBV ile kombine kullanımı KVV oranlarını artırır (188).

NS5B RNA Bağımlı RNA Polimeraz İnhibitörleri

İki polimeraz inhibitörü sınıfı vardır: nükleozid analogları (NPI) ve nükleozid olmayan analoglar (NNPI). NPI'lar, NS5B'nin katalitik bölgesini hedefler ve zincir sonlanmasına neden olurken, NNPI'ler allosterik inhibitörler olarak işlev görür (22).

1- Nükleozid Polimeraz İnhibitörleri (NPI) (Sofosbuvir (SOF))

Tüm genotiplerde orta ila yüksek etkililiğe, 1a ve 1b alt tipleri arasında eşit etkililiğe sahiptir. Yüksek direnç bariyerine sahiptir. NPI'lerin bir başka potansiyel avantajı, NPI'lara direnç kazandıran aktif bölge NS5B mutasyonlarının, NNPI allosterik bağlanma ceplerindeki mutasyonlara kıyasla RNA polimeraz aktivitesini de bozma olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, bu ilaç sınıfında toksisite sorunları nedeni ile farklı moleküllerin geliştirilmesi sınırlanmıştır (22).

2- Nükleozid Olmayan Polimeraz İnhibitörleri (NNPI) (Dasabuvir (DSV))

NNPI'ler daha az güçlüdür. Daha genotipe özgüdür (NNPI'ler, genotip 1 için optimize edilmiştir). Düşük ila orta direnç bariyere sahiptir. Değişken toksisite profillerine sahiptir. Bu ilaç sınıfı, esas olarak, yüksek direnç bariyerine sahip daha güçlü bileşiklere ek olarak kullanılmaktadır (22).

2.10.7. Sabit Doz Kombinasyonları

Elbasvir/Grazoprevir (EBV/GRZ)

Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB)

Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV)

Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir $\pm$ Dasabuvir ((PTV/RTN/OBV $\pm$ DSV))

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir (SOF/VEL/VOX)

Elbasvir/Grazoprevir (EBV/GRZ)

NS5A inhibitörü elbasvir ve NS3/4A proteaz inhibitörü grazoprevir, tek bir tablette ve günde bir kez kullanılır. Genotip 1a, 1b, 4 de kullanılabilir. Genotip 1a enfeksiyonu olan hastalar, NS5A direnci ile ilişkili mutasyonlar açısından test edilmelidir. Tüm hastaların, başlangıç aminotransferaz düzeylerine bakılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarına gerek yoktur. Dekompanze sirotik hastalarda kontrendikedir.

En yaygın yan etkiler; baş ağrısı, yorgunluk ve bulantıdır. Hastaların yaklaşık %1'inde, tedavi durdurulduktan sonra düzelen bilirubin ve aminotransferaz yükselmeleri görülmüştür. Aminotransferaz yükselmelerine diğer karaciğer hasarı belirti (örn; hiperbilirubinemi veya INR artışı) veya semptomları eşlik ederse rejim kesilmelidir (189).

Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB)

NS3 / 4A proteaz inhibitörü glecaprevir ve NS5A inhibitörü pibrentasvir, tek bir tablette ve yemekle birlikte günde tek seferde 3 tablet olarak kullanılır. Pangenotipiktir. Yüksek direnç bariyerine sahiptir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarına gerek yoktur. Dekompanze sirotik hastalarda kontrendikedir.

En yaygın yan etkiler; baş ağrısı ve yorgunluktur. Aminotransferaz yüksekliği veya hiperbilirubinemi nadirdir.

Hem NS3 hem de NS5A mutasyonları mevcut olduğunda (hem NS3 hem de NS5A inhibitörlerine daha önce maruz hastalarda görülmüştür), virolojik başarısızlık söz konusu olabilir. Glecaprevir / pibrentasvir bu hasta grubunda kullanılmamalıdır (190).

Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV)

NS5A inhibitörü ledipasvir ve NS5B nükleotid polimeraz inhibitörü sofosbuvir, tek bir tablette ve günde bir kez yemekten bağımsız kullanılır. Genotip 1a, 1b, 4, 5, 6 da kullanılabilir. Hasta popülasyonuna bağlı olarak RBV eklenebilir. Böbrek yetmezliği veya orta / şiddetli karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerekmez.

Hafif veya orta şiddette yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı ve uykusuzluk yapabilir.

SOF/LDV direnci; Tip 1a virüsünde Q30R, Y93H / N ve L31M, Tip 1b virüsünde Y93H mutasyonu ile ilişkili görülebilir (191).

Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir±Dasabuvir (PTV/RTV/OBV±DSV)

NS5A inhibitörü ombitasvir, proteaz inhibitörü paritaprevir ve CYPA3 inhibitörü ritonavir, tek bir tablet bulunur. NS5B inhibitörü dasabuvir ile birlikte genotip 1 de etkilidir. Genotip 1a'da tedaviye RBV eklenir. RBV içeren ancak dasabuvir içermeyen rejim, genotip 4 enfeksiyonları için etkilidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarına gerek yoktur. Dekompanze sirotik hastalarda kontrendikedir (192).

Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL)

NS5B inhibitörü sofosbuvir ve NS5A inhibitörü velpatasvir, tek bir tablette ve günde bir kez yemekten bağımsız kullanılır. Pangenotipiktir. Böbrek yetmezliği veya orta/şiddetli karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerekmez (193).

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir (SOF/VEL/VOX)

NS5B inhibitörü sofosbuvir, NS5A inhibitörü velpatasvir ve NS3/4A inhibitörü voksilapreviri içerir. Günde bir kez yemekle birlikte uygulanır. Pangenotipiktir. Esas olarak önceden DEA rejimlerinde başarısız olan hastalar için ayrılmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarına gerek yoktur. Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde voksilaprevir toksik seviyelere çıkmakta bu nedenle dekompanze sirotik hastalarda önerilmemektedir (194).

2.11. Rehber Önerileri Eşliğinde Hepatit C Tedavisi

2.11.1. Hangi hastalar tedavi edilmelidir?

Akut veya kronik HCV enfeksiyonu olan tedavi naiv ya da deneyimli tüm hastalar tedavi edilmelidir. Karaciğerle ilişkisiz komorbiditeler nedeniyle sınırlı yaşam beklentisi olan hastalarda tedavi genellikle önerilmemektedir.

Acil tedavi gereken durumlar; Siroz dahil önemli fibroz (METAVIR skoru F2, F3 veya F4) varlığı, ekstrahepatik belirti veya bulgu varlığı, karaciğer nakli sonrası HCV nüksü, karaciğer dışı solid organ veya kök hücre nakli alıcısı olma, HBV ve HIV koenfeksiyonları, diyabet varlığı, HCV bulaştırma risk varlığıdır (195).

2.11.2. Non-Sirotik veya Kompanze Sirotik Hastalarda Pangenotipik Rejimlerle Basitleştirilmiş, Genotiplemesiz Tedavi

Basitleştirilmiş, genotipleme / alt tiplere içermeyen, pangenotipik HCV tedavisi, genotip / alt tip belirlemenin mevcut olmadığı, uygun maliyetli olmadığı her ortamda tedaviye erişimi kolaylaştırmak ve tedavi oranlarını artırmak için kullanılmalıdır.

Tedavi öncesi değerlendirme, HCV viremi kanıtı ve invaziv olmayan bir yöntemle sirozun varlığının veya yokluğunun belirlenmesi ile sınırlandırılabilir.

Beklenen yüksek KVV oranları göz önüne alındığında, KVV için test edilmeyebilir (yeniden enfeksiyon riski olan hastalar hariç).

Tedavi naiv tüm hastalar ve tedavi deneyimli non-sirotik hastalar için SOF/VEL 12 hafta, GLE/PIB 8 hafta verilmesi önerilmektedir. Tedavi deneyimli kompanze sirotik hastalar için ise SOF/VEL ve GLE/PIB tedavileri 12 hafta verilmesi önerilir (195).

2.11.3. Non-Sirotik veya Kompanze Sirotik Hastalarda KHC'nin Genotip / Alt Tip Tabanlı Tedavisi

Tablo 2.1. Non-sirotik veya kompanze sirotik hastalarda KHC'nin genotip / alt tip tabanlı tedavisi (195) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

GENOTİP	SİROZ DURUMU	TEDAVİ DENEYİMİ	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	EBV/GRZ	
Genotip 1a, 1b, 2, 4, 5, 6	Non-sirotik	Naiv	12 hafta	8 hafta	-	Sadece genotip 1b için 12 haftalık tedavi	
		Deneyimli					
	Kompanze sirotik	Naiv		12 hafta			
		Deneyimli					
Genotip 3	Non-sirotik	Naiv	12 hafta	8 hafta	-	-	
		Deneyimli		12 hafta			
	Kompanze sirotik	Naiv	12 hafta*	8-12 hafta	12 hafta*		
		Deneyimli		16 hafta			

* NS5A Y93H RAS mutasyonu olan hastalar SOF/VEL+RBV veya SOF/VEL/VOX ile 12 haftada tedavi edilmelidir.

2.11.4. Dekompanze Sirotik Hastalarda KHC Tedavisi

Dekompanze sirotik hastalarda SOF/VEL+RBV tüm genotiplerde 12 hafta, SOF/LDV+RBV genotip 1a, 1b, 4, 5, 6 olan hastalarda 12 hafta verilmesi önerilmektedir. Dekompanze sirozu olan hastalarda RBV günde 600 mg dozunda başlanabilir ve daha sonra doz toleransa bağlı olarak ayarlanabilir. RBV kontrendikasyonu olan hastalarda tedavi süresi 24 hafta olmalıdır (195).

2.11.5. Karaciğer Nakli Alıcılarında, Transplantasyon Sonrası HCV Nüksü Olan Hastalarda KHC Tedavisi

HCV enfeksiyon nüksü olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Tedavi transplantasyondan sonraki ilk 3 aydan sonra mümkün olduğu kadar erken başlatılmalıdır (195).

Non-sirotik ve kompanze sirotik hastalarda SOF/VEL ve GLE/PIB tedavisi 12 hafta önerilmektedir. Dekompanze sirotik hastalarda SOF/VEL 24 hafta yada RBV ile kombinasyon şeklinde 12 hafta verilmesi önerilmektedir (195).

2.11.6. Özel Epidemiyolojik Gruplarda KHC Tedavisi

Gebelerde KHC tedavisi

Hamilelikte HCV tedavisi önerilmemektedir. Tedavi sırasında tesadüfen gebe kalınması durumunda tedavi devamı vaka bazında düşünülebilir. Hamilelik düşüncesi olan kadınlar ve eşleri, hamilelik sırasında veya hamilelikten en az 6 ay önce RBV almamalıdır (196).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda KHC tedavisi

Böbrek yetmezliği bulunan non-sirotik ve kompanze sirotik hastalarda doz ayarlamaları yapılmaksızın genel önerilere uyulur. Dekompanze sirotik hafif veya orta (GFR>30) şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda SOF/VEL+RBV (günlük 600 mg dozunda başlanabilir) 12 hafta, şiddetli (GFR<30) böbrek yetmezliği bulunan hastalarda SOF/VEL tedavisi 24 hafta verilmesi önerilir (195).

HBV/HCV Koenfeksiyon Olan Hastalarda KHC Tedavisi

Genel kurallar izlenerek tedavi edilmelidir. HBV tedavi kriterlerini karşılayan hastalar HBV için tedavi almalıdır (195, 196).

HBsAg pozitif ancak HBV tedavi kriterlerini karşılayamayan hastalar için 2 öneri vardır;

1- HCV tedavisi ile birlikte, tedavi bitiminden sonraki en az 12. haftaya kadar profilaksi almalı ve HBV tedavisi durdurulursa aylık olarak izlenmelidir (195, 196).

2. DEA tedavisi sırasında ve hemen sonrasında HBV DNA seviyeleri aylık olarak izlenmeli. HBV DNA'da > 10 kat üzerinde artış veya önceden saptanamayan HBV DNA düzeyine sahip olanlarda HBV DNA'nın > 1 000 IU / mL'ye yükselmesi durumunda HBV profilaksisi verilmelidir (196) .

HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda, serum ALT aylık olarak izlenmelidir (195, 196).

HIV/HCV Koenfeksiyonu Olan Hastalarda KHC Tedavisi

HIV enfeksiyonu olmayan kişilerle aynı şekilde tedavi edilmelidir. Kompanze sirotik hastalarda HIV/HCV koenfeksiyon varlığında GLE/PIB tedavi süresi 12 hafta olmalıdır. Antiretroviral tedaviye ara verilmesi önerilmez (195).

2.11.7. Akut Hepatit C'nin Tedavisi

Viremi ile akut HCV tanısından sonra, spontan klirensi beklemeden HCV tedavisi başlatılmalıdır (204). SOF/VEL veya GLE/PIB ile 8 haftada tedavi edilmelidir. KVV, tedaviden 12 ve 24 hafta sonra değerlendirilmelidir. Çünkü geç relapslar bildirilmiştir. Maruziyet öncesi veya sonrası profilaksi verilmesi önerilmez (195).

2.11.8. Ülkemizde Güncel Hepatit C Tedavisi

Ülkemizde HCV tedavisi geri ödeme sorunu olması nedeni ile SUT'a uygun olarak planlanmaktadır. Ülkemizde DEA rejimleri İlk olarak 18.06.2016'da onay almıştır. 26.10.2021'de güncellenen tebliğe göre KHC tanılı hastalarda genotip, tedavi deneyimi ve siroz varlığına göre önerilen tedavi rejimleri tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. KHC tanılı tedavi naiv hastalarda tedavi önerileri (197) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Genotip	Non-sirotik Hasta		Kompanze sirotik Hasta	
	PTV/RTN/OBV	GLE/PIB	PTV/RTN/OBV	GLE/PIB
1a	+DSV+RBV ile 12 hafta	8 hafta	+DSV+RBV ile 24 hafta	12 hafta
1b	+DSV ile 8-12 hafta	8 hafta	+DSV İLE 8-12 hafta	12 hafta
2-3-5-6	-	8 hafta	-	12 hafta
4	+RBV ile 12 hafta	8 hafta	+RBV ile 12 hafta	12 hafta

Tablo 2.3. KHC tanılı tedavi deneyimli hastalarda tedavi önerileri (197) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

Genotip	Non-sirotik hasta		Kompanze sirotik hasta	
	PTV/RTN/OBV	GLE/PIB	PTV/RTN/OBV	GLE/PIB
1a	+DSV+RBV ile 12 hafta	8 hafta	+DSV+RBV ile 24 hafta	12 hafta
1b	+DSV ile 12 hafta	8 hafta	+DSV ile 12 hafta	12 hafta
2-5-6	-	8 hafta	-	12 hafta
3	-	16 hafta	-	16 hafta
4	+RBV ile 12 hafta	8 hafta	+RBV ile 12 hafta	12 hafta

N5SA inhibitör deneyimi olan hastalarda GLE/PIB 16 hafta süre ile verilir.

Dekompanze sirotik tedavi naiv veya deneyimli genotip 1a,1b,4,5,6 olan hastalar için SOF/LDV+RBV kombinasyon tedavisi 12 hafta önerilmektedir. Dekompanze sirotik genotip 2 ve 3 olan hastalara önerilmiş bir tedavi rejimi yoktur.

Akut hepatit C tedavisi 24 hafta süre ile PegIFN olarak önerilmektedir. Tedaviye RBV eklenmesi önerilmemektedir (197).

2.11.9. Tedavi İzlemi

Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

HCV RNA tedavi sonrası 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) test edilmelidir.

Pangenotipik tabanlı rejimlerle beklenen yüksek KVY12 oranları göz önüne alındığında, yeniden enfeksiyon riski altındaki hastalar dışında, KVY'nin kontrol edilmesi gereksizdir (195).

Tedavi Güvenliğinin İzlenmesi

DEA içeren bir rejim alan hastalar, yan etkiler açısından değerlendirilmelidir. ALT seviyeleri en azından başlangıçta ve tedaviden 12 veya 24 hafta sonra ve semptom durumunda değerlendirilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonu aylık olarak kontrol edilmelidir. İlaç-ilaç etkileşimleri izlenmelidir (195).

Tedavinin Sonlandırılması

Şiddetli yan etki veya ALT >10 katı artması durumunda tedavi durdurulmalıdır. Bulantı, kusma, sarılık veya bilirubin, ALP, INR artışının eşlik ettiği, ALT <10 kat artışta da tedavi kesilmelidir (204). ALT'de <10 kat asemptomatik artışlar, 2 haftalık aralıklarla ile yakından izlenmelidir. ALT'de düşüş olmazsa, tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (196).

KVY'ye Ulaşan Hastaların Tedavi Sonrası Takibi

Fibroz skoru F0–F2 olan, risk davranışı ve komorbiditesi olmayan hastalarda takip sonlandırılmalıdır. İlerlemiş fibrozlu (F3) veya sirozlu (F4) hastalar, her 6 ayda bir HSK açısından kontrol edilmelidir. Devam eden risk davranışı olan hastalarda yıllık veya iki yılda bir HCV RNA test edilmelidir (195).

Tedavi Edilmeyen ya da Tedavi Başarısızlığı Olan Hastaların Takibi

Tedavi edilmeyen ve tedavi başarısızlığı olan hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Fibrozu değerlendiren non-invaziv yöntemler, 1 ila 2 yıllık aralıklarla test edilmelidir. İlerlemiş fibroz (F3) veya sirozu (F4) olan hastalarda HSK sürveyansı her 6 ayda bir süresiz olarak sürdürülmelidir (195).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ankara Numune Hastanesi, Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne 01.01.2016 - 31.12.2020 tarihleri arasında başvuran ve KHC enfeksiyonu tedavisi için DEA alan hastalar dahil edildi. Çalışmamız hasta verilerine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ulaşılarak retrospektif olarak yapıldı. Çalışma Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurul-1 (25/08/2021 tarihli ve E1-21-1983 sayılı karar) onayı alınarak yapıldı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalar,
- Yaşları 18 ve daha büyük hastalar,
- Daha önce KHC için tedavi almayan (tedavi naiv) veya tedavi alıp yanıt vermeyen tedavi deneyimli (PegIFN±RBV ya da PegIFN±RBV kombinasyonu içeren tedavi rejimi alan) hastalar,
- PCR yöntemiyle HCV RNA pozitifliği olan hastalar,
- Ters hibridizasyon yöntemi (Line Probe Assay, NLM, İtalya) ile HCV genotipi belirlenen hastalar,
- HCV genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6 olan, non-sirotik veya kompanze sirotik (KHC'ye bağlı kompanze karaciğer sirozu olan hastalarda; trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altında veya protrombin zamanının 3 saniye ve/veya üzerinde uzama olması veya görüntüleme yöntemleri ya da histolojik olarak siroz varlığının saptanması) olan hastalar,
- Tedavi süresince aylık ve tedavi bittikten sonra üç aylık periyotlarla fizik muayene, yan etkilerin değerlendirilmesi ve laboratuvar testleri için kontrolleri yapılan hastalar,
- KVV oranları belirlenen hastalar.

Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri ;

- 18 yaşından küçük hastalar,

- Child-Pugh sınıf B veya C ile dekompanze karaciğer sirozu (asit sıvısının varlığı veya hepatik ensefalopati veya özefagus varis kanaması olması) olan hastalar,
- HSK tanısı ve karaciğer yetmezliği olan hastalar,
- Tedavi sırasında aylık ve tedavi sonrası üçüncü ayda poliklinik kontrolüne gelmeyen, rutin laboratuvar takibi yapılamamış hastalar

çalışmaya dahil edilmedi.

HASTALARA GENOTİPLERE GÖRE UYGULANAN TEDAVİ

Genotip 1a olan hastalara verilen tedavi ve süreleri;

1. Tedavi naiv non-sirotik hastalar; GLE/PIB 8 hafta, SOF/LDV 12 hafta veya PTV/RTN/OBV+DSV+RBV 12 hafta
2. Tedavi deneyimli non-sirotik hastalar; PTV/RTN/OBV+DSV+RBV 12 hafta veya SOF/LDV 24 hafta
3. Tedavi naiv veya deneyimli kompanze sirotik hastalar; SOF/LDV 24 hafta

Genotip 1b hastalarına verilen tedavi ve süreleri;

1. Tedavi naiv non-sirotik hastalar; GLE/PIB 8 hafta, SOF/LDV 12 hafta, PTV/RTN/OBV+DSV 12 hafta veya SOF/LDV +RBV 12 hafta
2. Tedavi deneyimli non-sirotik hastalar; GLE/PIB 8 hafta, PTV/RTN/OBV+DSV 12 hafta, SOF/LDV 24 hafta, SOF+RBV 12 hafta veya SOF/LDV+RBV 12 hafta
3. Tedavi naiv veya deneyimli kompanze sirotik hastalar; PTV/RTN/OBV+DSV 12 hafta, SOF/LDV 24 hafta veya SOF/LDV+RBV 12 hafta

Genotip 2 hastalarına verilen tedavi ve süreleri;

1. Tedavi naiv veya deneyimli non-sirotik hastalar; GLE/PIB 8 hafta
2. Tedavi naiv veya deneyimli kompanze sirotik hastalar; SOF/LDV+RBV 24 hafta

Genotip 3 hastalarına verilen tedavi ve süreleri;

1. Tedavi naiv non-sirotik hastalar; GLE/PIB 8 hafta, SOF+RBV 24 hafta veya SOF/LDV+RBV 12 hafta
2. Tedavi deneyimli non-sirotik hastalar; SOF+RBV 24 hafta

Genotip 4 hastalarına verilen tedavi ve süreleri;

1. Tedavi naiv non-sirotik hastalar; GLE/PIB 8 hafta veya PTV/RTN/OBV+RBV 12 hafta

Hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden; hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, HCV genotipi, koenfeksiyon durumu, tedavi deneyimli veya deneyimsiz olması, DİMB öyküsü, tedavi başlangıcında, tedavinin dördüncü haftasında, tedavi bitiminde ve tedavi tamamlandıktan sonraki 12. ve 24. haftada HCV RNA düzeyi, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), direkt bilirubin, total bilirubin, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), protrombin zamanı (PTZ), üre, kreatinin, albümin, hemoglobin, trombosit düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca non-invazive fibrozis skorları aminotransferaz/trombosit indeksi (APRI), age-platatelet indeksi (AP indeksi), AST(IU/L) / ALT(IU/L (AAR), aspartat fibrozis-4 (FIB-4) skoru tedavi öncesi, tedavinin 4. haftası, tedavi sonu, tedavi sonrası 12 ve 24. haftalarda hesaplanarak değerlendirildi.

Fibrozis skorlarının hesaplama yöntemleri;

$$APRI = (AST / (AST \text{ normal üst sınır değeri})) \times (100 / \text{trombosit}(10^9/L))$$

$$FIB-4 = (Yaş(yıl) \times AST) / (\text{trombosit}(10^9/L) \times \sqrt{ALT})$$

$$AAR = AST(IU/L) / ALT(IU/L)$$

API= Yaş (yıl) (<30=0 puan; 30-39=1 puan; 40- 49=2 puan; 50-59=3 puan; 60-69=4 puan; ≥70=5 puan) + trombosit (10⁹/L) (≥225=0 puan; 200-224=1 puan; 175-199=2 puan; 150-174=3 puan; 125-149=4 puan; <125=5 puan) şeklindedir

Genotiplere göre erken virolojik yanıt (EVY) oranları, tedavi sonu yanıt (TSY) oranları, kalıcı virolojik yanıt (KVY12 ve KVY24) oranları karşılaştırıldı. Bu yanıtlar aşağıdaki şekilde tanımlandı;

EVY: Tedavinin 4. haftasında HCV RNA düzeyinde en az iki logaritmik azalma olması veya HCV RNA'nın kaybolmasıdır.

TSY: Tedavi sonunda ALT düzeyinin normal olması biyokimyasal yanıt, HCV RNA'nın negatifleşmesi virolojik yanıt olarak tanımlanır.

KVY12: Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) hassas moleküler yöntemlerle serumda HCV RNA'nın saptanmaması olarak tanımlanır.

KVY24: Tedavi bittikten sonraki 24. haftada (KVY24) hassas moleküler yöntemlerle serumda HCV RNA'nın saptanmaması olarak tanımlanır.

Yan etki ile ilgili bilgilere hasta kayıt sisteminden ulaşıldı. Yan etkiler; yorgunluk, halsizlik, bulantı, anemi, baş ağrısı, döküntü, kaşıntı ve ciddi yan etkiler; AST, ALT düzeylerinde beş kat artış, bilirubin yüksekliği olarak değerlendirildi.

Tedavi öncesi HCV genotipi HCV GenotypePlus Real-TM (Sacace) PCR kiti kullanılarak Rotorgene Q (Qiegen) real-time PCR sisteminde çalışılarak belirlendi. Hastaların tanı anındaki verileri ile oral antiviral ilaç kullanımı sonrasındaki değerlendirmelerinde; virolojik cevap kriteri olarak HCV RNA değerinin <65 İÜ/ml olması olarak kabul edildi. HCV-RNA saptanması gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time PCR) platformu olan ARTUS HCV RG RT-PCR kiti kullanılarak Rotorgene Q real-time PCR sistemi ile belirlendi.

İstatistik değerlendirme

Verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma ($Ort \pm ss$), minimum, maksimum ve medyan (max-min) istatistikleri verilmiştir. Çalışmada ölçümlerin birçoğunun normal dağılım göstermemesi (çarpıklık/basıklık katsayılarının -3:+3 aralığı dışında olması), gruplara düşen hasta sayılarının ve bazı ölçümlerdeki hasta sayılarının düşük olması nedeniyle parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır.

Çalışmada test tekniklerinden Kruskal Wallis, Friedman, Cochran Q, Mann Whitney, Kikare, Mc Nemar testleri kullanılmıştır. Kikare; iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Mc Nemar testi; bağımlı iki kategorik ölçümün değişiminin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Mann Whitney; iki gruplu kategorik değişken gruplarının sayısal değişken

bakımından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Kruskal Wallis; k ($k>3$) gruplu bir kategorik değişken gruplarının sayısal değişken bakımından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Friedman; k ($k>2$) zamana bağlı ölçümün (zamana göre) karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Cochran Q; k ($k>2$) zamana bağlı kategorik ölçümün (zamana göre) karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir.

Çalışmada ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, Mann Whitney testleri, ölçümlerin zamana göre değişimleri gruplu değişkenler için CochranQ (HCV RNA), Mc Nemar (AST, ALT), ölçümler için Friedman testleri ile analiz edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Ankara Numune Hastanesi, Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne 01.01.2016 - 31.12.2020 tarihleri arasında başvuran ve KHC enfeksiyonu tedavisi için DEA alan 142 hasta dahil edildi.

Tablo 4.1. Hastaların Yaş, Kilo, Boy, BKİ Ölçümlerinin Betimleyici İstatistikleri

	n	Min-Max(M)	Ort±ss	Çarpıklık	Basıklık
Yaş	142	79-18 (47)	45,89±17,37	-0,048	-1,488
Kilo	40	98-47 (73)	73,15±11,59	-0,069	-0,214
Boy	40	184-144 (165)	165,58±9,89	-0,094	-0,729
BKİ	40	36-19,1 (27,3)	26,86±4,37	-0,026	-0,601

Hastaların yaş ortalaması 45.89±17.37, kilo ortalaması 73.15±11.59, boy ortalaması 165.58±9.89, BKİ ortalaması 26.86±4.37'dir.

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında hastaların 59'u (%41.5) Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 48'i (%33.8) Ankara Numune Hastanesi'nde, 35'i (%24.6) Ankara Şehir Hastanesi'nde tedavi almıştır. Hastaların 79'u (%55.6) erkek, 63'ü (%44.4) kadındır. 23 (%16.2) hasta 65 yaş ve üzerindedir. Hastaların %6.3'ünde diyabetes mellitus (DM), %9.2'sinde hipertansiyon (HT), %2.8'inde astım, %6.3'ünde kronik böbrek yetmezliği (KBY), %7.0'sinde koroner arter hastalığı (KAH), %2.8'inde malignite, %2.1'inde romatolojik hastalık, %3,5'inde hipotroidi vardı. 1 hastada HBV koenfeksiyon, 3 hastada izole anti-HBc IgG pozitifliği, 3 hastada HIV koenfeksiyon bulunmaktadır. Hastaların 55'ine (%38.7) karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Biyopsi yapılan hastaların Ishak fibrozis skorlama sistemine göre 10 hasta evre 1, 23 hasta evre 2, 14 hasta evre 3, 4 hasta evre 4 ve 4 hasta evre 5 olarak bulundu. 35 (%24.6) hastanın KHC tedavi deneyimi bulunmaktadır. Hastaların 8'i (%5.6) kompanse sirotik, 134'ü (%94.4) non-sirotik hastalardı. Kompanse sirotik hastaların yarısı tedavi deneyimli idi. Non-sirotik hastaların 103'ü (%72.5) tedavi naiv 31'i (%21.8) tedavi deneyimli idi. Hastaların 5'i (%3.5) SOF+RBV, 23 (%16.2) SOF/LDV, 14'ü (%9.9) SOF/LDV+RBV, 9'u (%6.4)

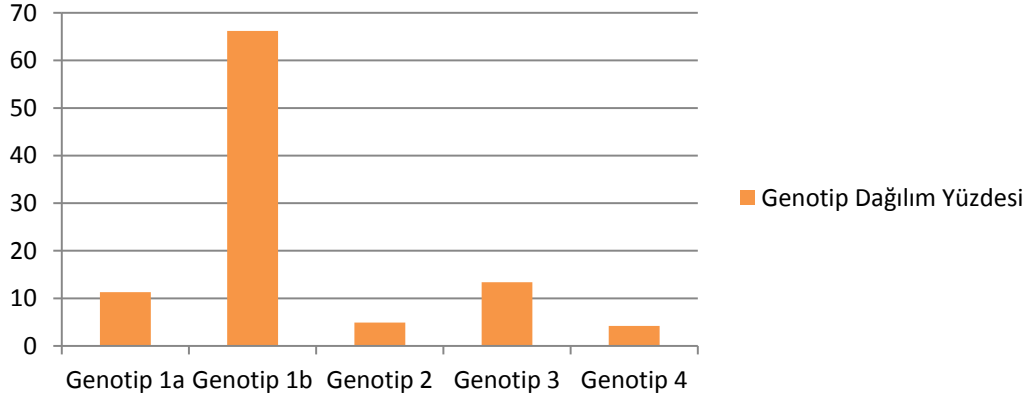
PTV/RTV/OBV+DSV+RBV, 3'ü (%2.1) PTV/RTV/OBV+RBV, 56'sı (%39.4) PTV/RTV/OBV+DSV, 32'si (%22.5) GLE/PIB tedavisi aldı.

Tablo 4.2. Hastaların Demografik, Klinik Özelliklerinin Dağılımı

		n (%)
Merkez	Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	59 (41,5)
	Ankara Şehir Hastanesi	35 (24,6)
	Ankara Numune Hastanesi	48 (33,8)
Cinsiyet	Erkek	79 (55,6)
	Kadın	63 (44,4)
Yaş	18-64	119 (83,8)
	65 ve üstü	23 (16,2)
Kororbidite	DM	9 (6,3)
	HT	13 (9,2)
	Astım	4 (2,8)
	KBY	9 (6,3)
	KAH	10 (7)
	Malignite	4 (2,8)
	Romatolojik hastalık	3 (2,1)
	Hipotiroidi	5 (3,5)
HBV koenfeksiyon		1 (0,7)
HIV koenfeksiyon		2 (1,4)
Biyopsi		55 (38,7)
Tedavi deneyimi	Deneyimli	36 (25,4)
	Naiv	106 (74,6)
HCV genotip	1a	16 (11,3)
	1b	94 (66,2)
	2	7 (4,9)
	3	19 (13,4)
	4	6 (4,2)
	Non-sirotik	134 (94,4)
Siroz durumu	Kompanze sirotik	8 (5,6)
DİMB öyküsü varlığı		31 (21,8)
Başlanan tedavi	SOF+RBV	5 (3,5)
	SOF/LDV+RBV	14 (9,9)
	SOF/LDV	23 (16,2)
	PTV/RTV/OBV+DSV +RBV	9 (6,4)
	PTV/RTV/OBV+RBV	3 (2,1)
	PTV/RTV/OBV+DSV	56 (39,4)
	GLE/PIB	32 (22,5)
	SOF±LDV±RBV	42 (29,6)
Başlanan tedavi grubu	PTV/RTV/OBV±DSV±RBV	68 (47,9)
	GLE/PIB	32 (22,5)
	2016	31 (21,8)
Tedavi tarihi	2017	37 (26,1)
	2018	25 (17,6)
	2019	34 (23,9)
	2020	15 (10,6)
Tedavi süresi	8	32 (22,5)
	12	88 (61,9)
	24	22 (15,5)

Genotip dağılımı; 16 (%11.3) hasta genotip 1a, 94 (%66.2) hasta genotip 1b, 7 (%4.9) hasta genotip 2, 19 (%13.4) hasta genotip 3 ve 6 (%4.2) hasta genotip 4 idi.

Genotip Dağılım Yüzdesi



Şekil 4.1. Hastaların genotip dağılım yüzdesi

Hastaların HCV Genotipi ile Demografik, Klinik Özelliklerin İlişkisi

Tablo 4.3. Hastaların HCV Genotipi ile Demografik, Klinik Özelliklerin İlişkisi

		HCV genotip					p
		1a n (%)	1b n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	
Cinsiyet	Erkek	9 (56,2)	43 (45,7)	6 (85,7)	16 (84,2)	5 (83,3)	0,004*
	Kadın	7 (43,7)	51 (54,3)	1 (14,3)	3 (15,8)	1 (16,7)	
Yaş	18-64	15 (93,7)	73 (77,7)	7 (100)	19 (100)	5 (83,3)	0,055
	65 ve üstü	1 (6,2)	21 (22,3)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	
Tedavi deneyimi	Yok	13 (81,2)	63 (67)	7 (100)	17 (89,5)	6 (100)	0,052
	Var	3 (18,7)	31 (33)	0 (0)	2 (10,5)	0 (0)	
Siroz durumu	Non-sirotik	15 (93,7)	88 (93,6)	6 (85,7)	19 (100)	6 (100)	0,509
	Kompanze sirotik	1 (6,2)	6 (6,4)	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	
HBV koenfeksiyon	Yok	16 (100)	93 (97,9)	7 (100)	19 (100)	6 (100)	0,999
	Var	0 (0)	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
HIV koenfeksiyon	Yok	16 (100)	93 (98,9)	7 (100)	18 (94,7)	6 (100)	0,320
	Var	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	
DİMB öyküsü	Yok	13 (81,2)	82 (87,2)	1 (14,3)	11 (57,9)	4 (66,7)	0,000*
	Var	3 (18,7)	12 (12,8)	6 (85,7)	8 (42,1)	2 (33,3)	

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Çalışmamızda hastaların cinsiyet, yaş, tedavi deneyimi, siroz durumu, HBV ve HIV koenfeksiyon varlığı, DİMB durumu, ile genotip tipi arasında ilişki incelendi. Hastaların cinsiyet ve DİMB durumu ile HCV genotipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Genotip 1a (%56.25), 2 (%85.7), 3 (%84.2), 4 (%83.39) genotipler daha çok erkeklerde görülür iken genotip 1b kadınlarda daha çok görülmüştür (%54.3). Genotip 2 için DİMB olan hasta oranı en yüksektir (%85.7). Diğer özellikler ile HCV genotipi ilişkili değildir ($p>0.05$).

Hastaların Tedavi Rejimleri ile Demografik, Klinik Özelliklerin İlişkisi

Hastaların aldıkları tedavi rejimleri ile cinsiyet, yaş, tedavi deneyimi, siroz durumu, komorbid hastalıkları, koenfeksiyonlar, DİMB öyküsü arasındaki ilişki analiz edildi. Hastaların tedavi rejimlerine göre cinsiyeti, tedavi deneyimi, siroz durumu, astım varlığı, DİMB öyküsü ile tedavi rejimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). SOF±LDV±RBV tedavi rejimi daha çok kadınlara (%52,4), PTV/RTN/OBV±DSV±RBV (%51,5) ve GLE/PIB (%75,5) tedavi rejimleri daha çok erkeklere verilmiştir. SOF±LDV±RBV tedavi rejiminde tedavi deneyimi (%59,5) ve siroz (%16,7) oranları en yüksektir. GLE/PIB bazlı tedavi rejiminde astım oranı (%9,4) daha yüksektir. GLE/PIB bazlı tedavi rejiminde DİMB öyküsü oranı (%43,8) en yüksektir. Diğer özellikler ile tedavi rejimi ilişkili değildir ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Hastaların Tedavi Rejimleri ile Demografik, Klinik Özelliklerin İlişkisi

		SOF±LDV±RBV	PTV/RTN/OBV±DSV±RBV	GLE/PIB	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Erkek	20 (47,6)	35 (51,5)	24 (75)	0,040*
	Kadın	22 (52,4)	33 (48,5)	8 (25)	
Yaş	18-64	33 (78,6)	55 (80,9)	31 (96,9)	0,071
	65 ve üstü	9 (21,4)	13 (19,1)	1 (3,1)	
Yaş ortalaması		51,93±15,11	46,97±18,09	35,66±14,23	0,000*
Tedavi deneyimi	Yok	17 (40,5)	58 (85,3)	31 (96,9)	0,000*
	Var	25 (59,5)	10 (14,7)	1 (3,1)	
Siroz durumu	Non-sirotik	35 (83,3)	67 (98,5)	32 (100)	0,001*
	Kompanze sirotik	7 (16,7)	1 (1,5)	0 (0)	
DM	Yok	39 (92,9)	62 (91,2)	32 (100)	0,241
	Var	3 (7,1)	6 (8,8)	0 (0)	
HT	Yok	40 (95,2)	59 (86,8)	30 (93,8)	0,309
	Var	2 (4,8)	9 (13,2)	2 (6,3)	
Astım	Yok	42 (100)	67 (98,5)	29 (90,6)	0,043*
	Var	0 (0)	1 (1,5)	3 (9,4)	
KBY	Yok	39 (92,9)	63 (92,6)	31 (96,9)	0,818
	Var	3 (7,1)	5 (7,4)	1 (3,1)	
KAH	Yok	38 (90,5)	63 (92,6)	31 (96,9)	0,575
	Var	4 (9,5)	5 (7,4)	1 (3,1)	
Malignite	Yok	42 (100)	65 (95,6)	31 (96,9)	0,446
	Var	0 (0)	3 (4,4)	1 (3,1)	
Romatolojik hastalık	Yok	41 (97,6)	66 (97,1)	32 (100)	0,999
	Var	1 (2,4)	2 (2,9)	0 (0)	
Hipotiroidi	Yok	40 (95,2)	66 (97,1)	31 (96,9)	0,850
	Var	2 (4,8)	2 (2,9)	1 (3,1)	
HBV koenfeksiyon	Yok	42 (100)	67 (97,1)	32 (100)	0,715
	Var	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	
HIV koenfeksiyon	Yok	40 (95,2)	68 (98,5)	32 (100)	0,444
	Var	2 (4,8)	0 (1,5)	0 (0)	
DİMB öyküsü	Yok	36 (85,7)	57 (83,8)	18 (56,3)	0,003*
	Var	6 (14,3)	11 (16,2)	14 (43,8)	

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Hastaların EVY, TSY, KVV12 VE KVV24 Oranları ile Demografik, Klinik Özelliklerin İlişkisi

Tablo 4.5. Hastaların EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 Oranları ile Demografik, Klinik Özelliklerin İlişkisi

		EVY (1)	TSY (2)	KVV12 (3)	KVV24 (4)	(1)p	(2)p	(3)p	(4)p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
Cinsiyet	Erkek	58 (93,5)	74 (94,8)	72 (91)	51 (94,4)	0,121	0,065	0,077	0,245
	Kadın	56 (100)	63 (100)	62 (98,4)	48 (100)				
Yaş	18-64	94 (95,9)	114 (96,6)	111 (93,2)	81 (96,4)	0,999	0,592	0,357	0,999
	65 Ve Üstü	20 (100)	23 (100)	23 (100)	18 (100)				
DM	Yok	106 (96,4)	128 (96,9)	126 (93,9)	91 (96,8)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	8 (100)	9 (100)	8 (100)	8 (100)				
HT	Yok	104 (96,3)	124 (96,8)	121 (93,7)	89 (96,7)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	10 (100)	13 (100)	13 (100)	10 (100)				
Astm	Yok	110 (96,5)	133 (97,1)	130 (94,1)	96 (97)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	4 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (100)				
KBY	Yok	108 (96,4)	128 (96,9)	125 (93,9)	92 (96,8)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	6 (100)	9 (100)	9 (100)	7 (100)				
KAH	Yok	105 (96,3)	127 (96,2)	125 (93,9)	91 (96,8)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	9 (100)	10 (100)	9 (100)	8 (100)				
Malignite	Yok	110 (96,5)	133 (97,1)	130 (94,1)	96 (97)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	4 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (100)				
Romatolojik Hastalık	Yok	112 (96,6)	134 (97,1)	131 (94,2)	97 (97)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	2 (100)	3 (100)	3 (100)	2 (100)				
Hipotiroidi	Yok	109 (96,5)	132 (97,0)	129 (94,1)	95 (96,9)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	5 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (100)				
HBV Koenfeksiyon	Yok	113 (96,6)	136 (97,1)	133 (94,2)	98 (97)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)				
HIV Koenfeksiyon	Yok	112 (96,6)	135 (97,1)	132 (94,2)	97 (97)	0,999	0,999	0,999	0,999
	Var	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)				
Tedavi Deneyimi	Yok	87 (97,8)	103 (98,0)	102 (95,2)	73 (98,6)	0,253	0,602	0,412	0,182
	Var	27 (93,1)	34 (94,4)	32 (91,4)	26 (92,9)				
HCV Genotip	1a	13 (100)	16 (100)	16 (100)	13 (100)	0,999	0,866	0,643	0,302
	1b	78 (95,1)	89 (94,7)	86 (91,4)	65 (97)				
	2	5 (100)	7 (100)	7 (100)	4 (100)				
	3	13 (100)	19 (100)	19 (100)	14 (100)				
	4	5 (100)	6 (100)	6 (100)	3 (75)				
Siroz Durumu	Non-sirotik	106 (96,4)	129 (96,9)	127 (94,7)	94 (96,9)	0,999	0,999	0,383	0,999
	Kompanze sirotik	8 (100)	8 (100)	7 (87,5)	5 (100)				
DİMB	Yok	91 (97,8)	109 (98,2)	108 (97,2)	83 (98,8)	0,197	0,071	0,013*	0,080
	Var	23 (92)	28 (90,3)	26 (83,9)	16 (88,9)				
Başlanan Tedavi Rejimi	SOF/LDV±RBV	38 (95)	40 (95,2)	39 (92,9)	32 (94,1)	0,821	0,604	0,356	0,223
	PTV/RTV/OBV	52 (96,3)	66 (97)	63 (92,6)	46 (100)				
	±DSV±RBV								
	GLE/PIB	24 (100)	32 (100)	32 (100)	21 (95,5)				

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Hastaların EVY, TSY, KVV12 VE KVV24 oranları ile cinsiyet, yaş, komorbidite varlığı, koenfeksiyon durumu, siroz varlığı, tedavi deneyimi, genotip, DİMB öyküsü, tedavi rejimi arasında istatistiksel ilişki incelendi. Sadece DİMB öyküsü ile KVV12 oranı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0,05).

DİMB öyküsü olmayan hastalarda KVV12 oranı daha yüksektir (%97,2). Diğer özellikler ile EVY, TSY, KVV12 VE KVV24 oranları ile ilişkili değildir ($p>0,05$).

Koenfeksiyon durumuna bakıldığında 2 hastada HIV, 1 hastada HBV koenfeksiyonu var idi. Üç hastada ise izole anti-HBc IgG pozitifliği mevcut idi. HIV koenfeksiyonu olan 2 hasta da non-siroiktir. Hastalardan biri tedavi deneyimli genotip 3 ile enfekte idi. 24 haftalık SOF+RBV ile KVV elde edildi. Diğer hasta ise tedavi naif genotip 1b ile enfekte idi. 24 haftalık SOF/LDV tedavisi ile KVV elde edildi. HBV koenfeksiyonu olan hasta ise non sirotik tedavi naif genotip 1b ile enfekte idi. Hasta 12 haftalık PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi aldı ve KVV elde edildi. HBV için antiviral tedavi almadı. Takiplerinde aminotransferaz artışı olmadı ve HBV DNA düzeyleri stabil seyretti. Ancak tedavi sonrası 12. Hafta kontrolünde HBV DNA düzeyinde bir logaritmik artış oldu. İzole anti-HBc IgG pozitif olan üç hasta da non-sirotik ve genotip 1b ile enfekte idi. Bir hasta tedavi deneyimli idi ve 24 haftalık SOF/LDV tedavisi aldı. Diğer iki hasta tedavi naif idi ve hastalardan biri PTV/RTV/OBV+DSV diğeri SOF/LDV tedavisi 12 hafta aldı. Bu üç hastada da KVV elde edildi. Takiplerinde aminotransferaz artışı olmadı ancak hastaların takiplerinde HBV DNA kontrolü yoktu.

Çalışmamızda hastaların 9'unun (%6) kronik böbrek hastalığı vardı. 7 hasta diyalize girmekte idi. İki hastaya ise renal transplantasyon yapılmıştı. Diyalize giren 7 hasta da non-siroiktir. 6 hasta genotip 1b ile bir hasta genotip 3 ile enfekte idi. Genotip 1b ile enfekte 6 hastadan 5'inde 12 haftalık PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi ile, bir hastada ise GLE/PIB tedavisi ile KVV elde edildi. Diyalize giren bir hasta ise genotip 3 ile enfekte idi. Bu hasta 24 haftalık SOF/LDV+RBV tedavisi ile KVV elde edildi. Renal transplantasyon yapılan iki hasta da non-sirotik idi. Hastalardan biri tedavi deneyimli genotip 1a ile enfekte idi. 24 haftalık SOF/LDV tedavisi ile KVV elde edildi. Diğer hasta ise tedavi naif genotip 3 ile enfekte idi. 24 haftalık SOF+RBV ile KVV elde edildi.

Tedavi Rejimlerine Göre Tedavi Yanıtları

Çalışmaya dahil edilen 142 hastanın tamamında TSY ve KVV12 oranları tespit edilebildi ancak EVY 108 hastada, KVV24 102 hastada değerlendirilebildi. SOF±LDV±RBV tedavisi alan 42 hasta çalışmaya dahil edildi. SOF±LDV±RBV tedavisi alan grupta EVY oranı %95 (38/40), TSY oranı %95.2 (40/42), KVV12

oranı %92.9 (39/42) ve KVV24 oranı %94.1 (32/34) olarak bulundu. PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan 68 hasta çalışmaya dahil edildi. PTV/RTV/OBV±DSV±RBV alan grupta EVY oranı %96.3 (52/54), TSY oranı %97 (66/68), KVV12 oranı %92.6 (63/68) ve KVV 24 oranı %100 (46/46) olarak bulundu. GLE/PIB tedavisi alan grupta ise EVY oranı %100 (24/24), TSY oranı %100 (32/32), KVV12 oranı %100 (32/32) ve KVV24 oranı %95.5 (21/22) olarak bulundu.

Genotiplere Göre Tedavi Yanıtları

Genotip 1a ile Enfekte Hastalarda Tedavi Yanıtları

Genotip 1a ile enfekte 16 hasta bulunmaktadır. Hastalara SOF/LDV, PTV/RTV/OBV+DSV+RBV ve GLE/PIB tedavileri verildi. Tüm hastalarda KVV12 sağlandı.

SOF/LDV tedavisi alan 4 hasta vardı. 1 hasta kompanze sirotik, 3 hasta non-sirotik idi. Kompanze sirotik olan hasta tedavi naiv idi. Non-sirotik 1 hasta tedavi naiv, 2 hasta tedavi deneyimli idi. SOF/LDV tedavisi EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.6’da gösterilmektedir.

Tablo 4.6. Genotip 1a ile enfekte hastalarda SOF/LDV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	SOF/LDV					
	Non-sirotik			Kompanze sirotik		
	Tedavi naiv (n:1)	Tedavi deneyimli (n:2)	Toplam (n:3)	Tedavi naiv (n:1)	Tedavi deneyimli (n:0)	Toplam (n:1)
EVY n (%)	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)	-	1 (100)
TSY n (%)	1 (100)	2 (100)	3 (100)	1 (100)	-	1 (100)
KVV12 n (%)	1 (100)	2 (100)	3 (100)	1 (100)	-	1 (100)
KVV24 n (%)	1 (100)	1 (100)	3 (100)	1 (100)	-	1 (100)

PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisi alan 9 hasta vardı. Tüm hastalar non-sirotik idi. 8 hasta tedavi naiv 1 hasta tedavi deneyimli idi. Genotip 1a ile enfekte hastalarda PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları Tablo 4.7’de gösterilmektedir.

Tablo 4.7. Genotip 1a ile enfekte hastalarda PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	PTV/RTV/OBV+DSV+RBV		
	Tedavi naiv (n:8)	Tedavi deneyimli (n:1)	Toplam (n:9)
EVY n (%)	5/5 (100)	1 (100)	6/6 (100)
TSY n (%)	8 (100)	1 (100)	9 (100)
KVV12 n (%)	8 (100)	1 (100)	9 (100)
KVV24 n (%)	6/6 (100)	-	6/6 (100)

GLE/PIB tedavisi alan 3 hasta vardı. Hastaların tamamı non-sirotik ve tedavi naiv idi. Genotip 1a ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları Tablo 4.8’de gösterilmektedir.

Tablo 4.8. Genotip 1a ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	GLE/PIB		
	Tedavi naiv (n:3)	Tedavi deneyimli (n:0)	Toplam (n:3)
EVY n (%)	3 (100)	-	3 (100)
TSY n (%)	3 (100)	-	3 (100)
KVV12 n (%)	3 (100)	-	3 (100)
KVV24 n (%)	2/2 (100)	-	2/2 (100)

Genotip 1b ile Enfekte Hastalarda Tedavi Yanıtları

Genotip 1b ile enfekte 94 hasta bulunmaktadır. Hastalara SOF+RBV, SOF/LDV, SOF/LDV+RBV, PTV/RTV/OBV+DSV ve GLE/PIB tedavileri verildi. Genotip 1b ile enfekte hasta popülasyonunda KVV12 oranı %91.6 olarak bulunmuştur.

Genotip 1b ile enfekte 56 hasta PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi aldı. 55 hasta non-sirotik, 1 hasta kompanze sirotik idi. Non-sirotik hastalardan 47’si tedavi naiv, 8’i tedavi deneyimli idi. Kompanze sirotik hasta tedavi naiv idi. Tedavi naiv non-sirotik 47 hastanın 3’ünde tedavi yanıtsızlığı, 2’sinde ise relaps gelişti. PTV/RTV/OBV+DSV ile tedavi edilen genotip 1b ile enfekte hastalarda KVV12 oranı %91 olarak elde edilmiştir. Hastaların tedavi deneyimi ve siroz durumuna göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Genotip 1b ile enfekte hastalarda PTV/RTV/OBV+DSV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	PTV/RTV/OBV+DSV					
	Non-sirotik			Kompanze sirotik		
	Tedavi naiv (n:47)	Tedavi deneyimli (n:8)	Toplam (n:55)	Tedavi naiv (n:1)	Tedavi deneyimli (n:0)	Toplam (n:1)
EVY n (%)	40/42 (95.2)	3/3 (100)	43/45 (95.5)	1 (100)	-	1 (100)
TSY n (%)	44 (93.6)	8 (100)	52 (94.5)	1 (100)	-	1 (100)
KVV12 n (%)	42 (89.3)	8 (100)	50 (90.9)	1 (100)	-	1 (100)
KVV24 n (%)	34/39 (87.1)	4/4 (100)	38/43 (88.3)	-	-	-

Genotip 1b ile enfekte 19 hasta SOF/LDV tedavisi aldı. Hastaların 15'i non-sirotik, 4'ü kompanze sirotik idi. Non-sirotik hastaların tamamında KVV elde edildi. Kompanze sirotik bir hastada relaps gelişti. Genotip 1b ile enfekte SOF/LDV tedavisi alan hastaların tedavi deneyimi ve siroz durumuna göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.10.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Genotip 1b ile enfekte hastalarda SOF/LDV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	SOF/LDV					
	Non-sirotik			Kompanze sirotik		
	Tedavi naiv (n:7)	Tedavi deneyimli (n:8)	Toplam (n:15)	Tedavi naiv (n:1)	Tedavi deneyimli (n:3)	Toplam (n:4)
EVY n (%)	7 (100)	8 (100)	15 (100)	1 (100)	3 (100)	4 (100)
TSY n (%)	7 (100)	8 (100)	15 (100)	1 (100)	3 (100)	4 (100)
KVV12 n (%)	7 (100)	8 (100)	15 (100)	1 (100)	2 (66.6)	3 (75)
KVV24 n (%)	6/6 (100)	6/6 (100)	12/12 (100)	1 (100)	2 (66.6)	3 (75)

Genotip 1b ile enfekte 10 hasta SOF/LDV+RBV tedavisi aldı. 8 hasta tedavi deneyimli, 1 hasta tedavi naiv olmak üzere 9 hasta non-sirotik idi. 1 hasta tedavi deneyimli kompanze sirotik idi. Tüm hastalarda KVV elde edildi. Genotip 1b ile enfekte SOF/LDV+RBV tedavisi alan hastaların tedavi deneyimi ve siroz durumuna göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.11.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Genotip 1b ile enfekte hastalarda SOF/LDV+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	SOF/LDV+RBV					
	Non-sirotik			Kompanze sirotik		
	Tedavi naiv (n:1)	Tedavi deneyimli (n:8)	Toplam (n:9)	Tedavi naiv (n:0)	Tedavi deneyimli (n:1)	Toplam (n:1)
EVY n (%)	1 (100)	7/7 (100)	8/8 (100)	-	1 (100)	1 (100)
TSY n (%)	1 (100)	8 (100)	9 (100)	-	1 (100)	1 (100)
KVV12 n (%)	1 (100)	8 (100)	9 (100)	-	1 (100)	1 (100)
KVV24 n (%)	1 (100)	7/7 (100)	8/8 (100)	-	1 (100)	1 (100)

Genotip 1b ile enfekte 7 hasta GLE/PIB tedavisi aldı. Hastaların tamamı non-sirotik idi. 6 hasta tedavi naiv, 1 hasta tedavi deneyimli idi. Tüm hastalarda KVV elde edildi. Genotip 1b ile enfekte GLE/PIB tedavisi alan hastaların tedavi deneyimine göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.12.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Genotip 1b ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	GLE/PIB		
	Tedavi naiv (n: 6)	Tedavi deneyimli (n: 1)	Toplam (n: 7)
EVY n (%)	6 (100)	-	6/6 (100)
TSY n (%)	6 (100)	1 (100)	7 (100)
KVV12 n (%)	6 (100)	1 (100)	7 (100)
KVV24 n (%)	6 (100)	-	6/6 (100)

Genotip 1b ile enfekte 2 hasta SOF+RBV tedavisi aldı. İki hasta da non-sirotik tedavi deneyimli idi. İki hastada da tedavi yanıtıslığı vardı. Bu hastalarda EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 elde edilemedi.

Genotip 2 İle Enfekte olan Hastalarda Tedavi Yanıtları

Genotip 2 ile enfekte 7 hasta bulunmakta idi. 1 hasta SOF/LDV+RBV, 6 hasta GLE/PIB tedavisi aldı.

SOF/LDV+RBV tedavisi alan hasta tedavi naiv kompanze sirotik idi. Bu hastada EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 elde edildi.

Genotip 2 ile enfekte 6 hasta GLE/PIB tedavisi aldı. Hastaların tamamı non-sirotik ve tedavi naiv idi. Genotip 2 ile enfekte GLE/PIB tedavisi alan hastaların tedavi deneyimine göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.13.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Genotip 2 ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	GLE/PIB		
	Tedavi naiv (n:6)	Tedavi deneyimli (n:0)	Toplam (n:6)
EVY n (%)	4/4 (100)	-	4/4 (100)
TSY n (%)	6 (100)	-	6 (100)
KVV12 n (%)	6 (100)	-	6 (100)
KVV24 n (%)	4/4 (100)	-	4/4 (100)

Genotip 3 ile Enfekte Hastalarda Tedavi Yanıtları

Genotip 3 ile enfekte 19 hasta bulunmakta idi. Tüm hastalar non sirotik idi. 3 hasta SOF+RBV, 3 hasta SOF/LDV+RBV, 13 hasta GLE/PIB tedavisi aldı. Tüm hastalarda KVV elde edildi.

Genotip 3 ile enfekte SOF+RBV tedavisi alan hastaların tedavi deneyimine göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.14.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Genotip 3 ile enfekte hastalarda SOF+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	SOF+RBV		
	Tedavi naiv (n:1)	Tedavi deneyimli (n:2)	Toplam (n:3)
EVY n (%)	1 (100)	2 (100)	3 (100)
TSY n (%)	1 (100)	2 (100)	3 (100)
KVV12 n (%)	1 (100)	2 (100)	3 (100)
KVV24 n (%)	1 (100)	2 (100)	3 (100)

Genotip 3 ile enfekte SOF/LDV+RBV tedavisi alan hastaların tedavi deneyimine göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.15.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Genotip 3 ile enfekte hastalarda SOF/LDV+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	SOF/LDV + RBV		
	Tedavi naiv (n:3)	Tedavi deneyimli (n:0)	Toplam (n:3)
EVY n (%)	2/2 (100)	-	2/2 (100)
TSY n (%)	3 (100)	-	3 (100)
KVV12 n (%)	3 (100)	-	3 (100)
KVV24 n (%)	2/2 (100)	-	2/2 (100)

Genotip 3 ile enfekte GLE/PIB tedavisi alan hastaların tedavi deneyimine göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.16.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Genotip 3 ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	GLE/PIB		
	Tedavi naiv (n:13)	Tedavi deneyimli (n:0)	Toplam (n:13)
EVY n (%)	8/8 (100)	-	8/8 (100)
TSY n (%)	13 (100)	-	13 (100)
KVV12 n (%)	13 (100)	-	13 (100)
KVV24 n (%)	9/9 (100)	-	9/9 (100)

Genotip 4 İle Enfekte Hastalarda Tedavi Yanıtları

Genotip 4 ile enfekte 6 hasta bulunmakta idi. Hastaların tamamı tedavi naiv ve non-sirotik idi. 3 hasta PTV/RTV/OBV+RBV, 3 hasta da GLE/PIB tedavisi aldı. Tüm hasta grubunda KVV12 %100 olarak elde edildi. Ancak GLE/PIB tedavisi alan bir hastada tedavi sonrası 24. haftada relaps gelişti.

Genotip 4 ile enfekte PTV/RTV/OBV+RBV tedavisi alan hastaların tedavi deneyimine göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.17.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Genotip 4 ile enfekte hastalarda PTV/RTV/OBV+RBV tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	PTV/RTV/OBV+RBV		
	Tedavi naiv (n:3)	Tedavi deneyimli (n:0)	Toplam (n:3)
EVY n (%)	2/2 (100)	-	2/2 (100)
TSY n (%)	3 (100)	-	3 (100)
KVV12 n (%)	3 (100)	-	3 (100)
KVV24 n (%)	3 (100)	-	3 (100)

Genotip 3 ile enfekte GLE/PIB tedavisi alan hastaların tedavi deneyimine göre EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları tablo 4.18.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Genotip 4 ile enfekte hastalarda GLE/PIB tedavisinin EVY, TSY, KVV12 ve KVV24 oranları

Tedavi Yanıtı	GLE/PIB		
	Tedavi naiv (n:3)	Tedavi deneyimli (n:0)	Toplam (n:3)
EVY n (%)	3 (100)	-	3 (100)
TSY n (%)	3 (100)	-	3 (100)
KVV12 n (%)	3 (100)	-	3 (100)
KVV24 n (%)	1/2 (50)	-	1/2 (50)

Tedavi Öncesi ile Tedavinin 4. Haftası, Tedavi Sonu ve Tedavi Sonrasındaki 12 ve 24. Haftalardaki Laboratuvar Sonuçlarının Tedavi ile Değişimi

Tüm hasta popülasyonunda alınan tedavi rejimi ile serum ALT, AST, GGT, ALP, direkt bilirubin, total bilirubin, INR, PTZ, hemoglobin, trombosit, üre, kreatinin, albümin değerleri kaydedildi. Bu serum belirteçlerinin alınan tedavi rejimine göre tedavinin 4. Haftası, tedavi sonu, tedavi sonrası 12. ve 24. haftalardaki değişimi analiz edildi. Yine tedavi rejimi ile non-invaziv fibrozis skorları olan AP indeksi, APRI, FIB-4 skor ve AAR'ın tedavinin 4. haftası, tedavi sonu, tedavinin 12 ve 24. haftalardaki değişimi de incelendi. Biyokimyasal TSY tedavi rejimlerine göre analizi yapıldı ve hemoglobinin RBV alan ve almayan hastalardaki değişimi de incelendi.

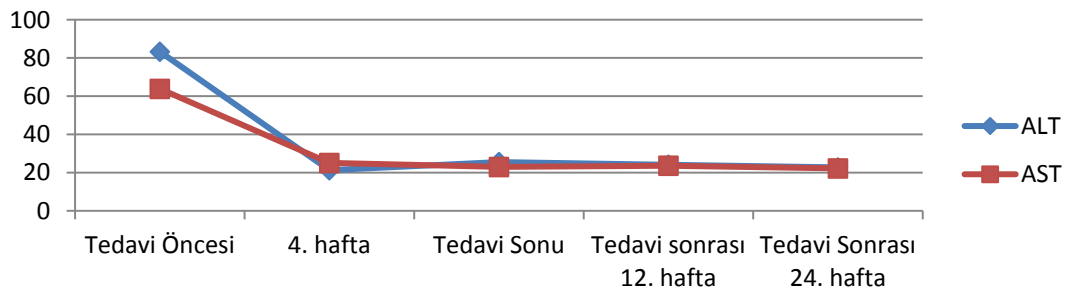
Tablo 4.19. Hastaların ALT, AST Düzeylerinin Tedavi Gruplarında Zamana Göre Değişimi

Ölçüm	SOF±LDV±RBV	PTV/RTV/OBV ±DSV±RBV	GLE/PIB	Toplam
Tedavi Öncesi	83,29±88,04	64,71±61,41	75,66±63,19	72,67±70,64
4.Hafta	21,29±14,74	17,65±10,76	19,97±10,3	19,26±12,06
ALT (u/L)				
Tedavi sonu	25,51±25,73	20,87±34,85	17,76±6,21	21,71±28,68
KVY12	24,1±31,56	26,18±61,26	18,92±5,23	24,16±46,67
KVY24	22,7±22,82	16,46±6,99	37,05±84,05	22,98±41,66
Zaman*p	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
Tedavi Öncesi	63,86±44,09	42,82±31,28	51,32±42,8	50,96±38,89
4.Hafta	25,05±17,52	18,82±6,13	19,17±6,79	20,8±11,31
AST (U/L)				
Tedavi sonu	22,98±12,39	18,73±10,61	19,12±5,69	20,11±10,6
KVY12	23,61±16,25	23,29±26,47	18,96±5,81	22,57±20,92
KVY24	22,21±10,78	18,35±5,01	24,59±27,64	20,97±14,68
Zaman*p	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*

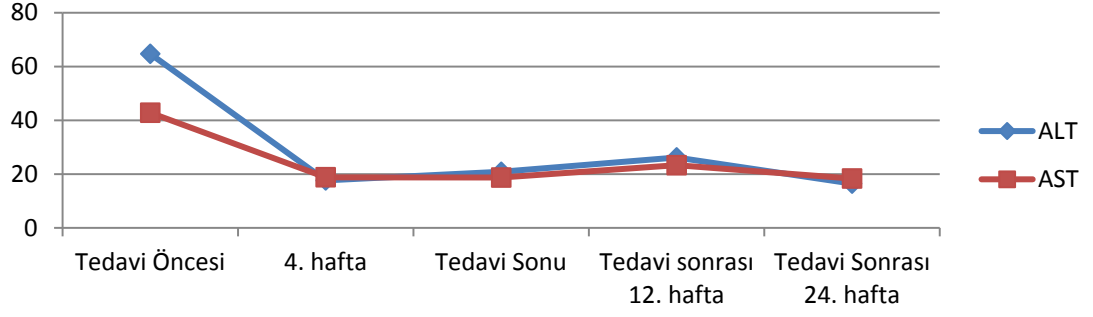
*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Friedman, Kruskal Wallis testi

SOF±LDV±RBV, PTV/RTV/OBV±DSV±RBV, GLE/PIB tedavi gruplarında ve toplamda ALT ölçümlerinin değişimi tedavi öncesi ile tedavinin 4. Haftası, tedavi sonu, tedaviden sonra 12 ve 24. haftalar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir (p<0,05).

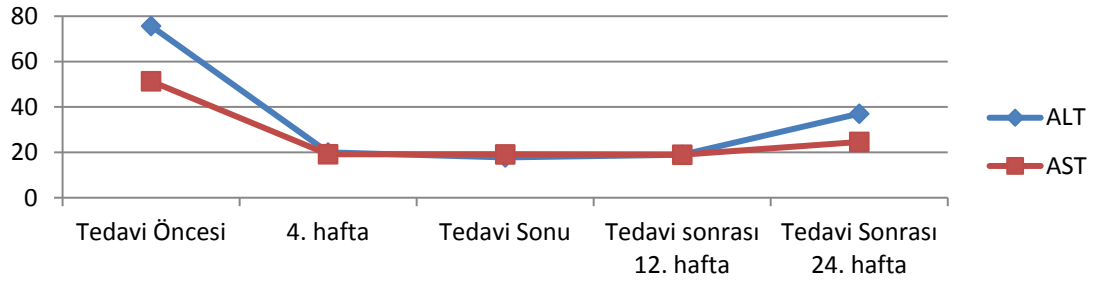
SOF±LDV±RBV, PTV/RTV/OBV±DSV±RBV, GLE/PIB tedavi gruplarında ve toplamda AST ölçümlerinin değişimi tedavi öncesi ile tedavinin 4. Haftası, tedavi sonu, tedaviden sonra 12 ve 24. haftalar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir (p<0,05).



Şekil 4.2. SOF±LDV±RBV tedavisi ile ALT ve AST düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi



Şekil 4.3. PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi ile ALT ve AST düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi



Şekil 4.4. GLE/PIB tedavisi ile ALT ve AST düzeylerinin zaman içerisindeki değişimi

SOF±LDV±RBV tedavisi ile biyokimyasal TSY %92.7, PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi ile biyokimyasal TSY %92.5, GLE/PIB tedavisi ile de biyokimyasal TSY %100 olarak sağlandı.

Tablo 4.20. ALT Tedavi Sonu Yanıtı

Ölçüm	Grup	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonu		Zaman*p
		<50	≥50	<50	≥50	
ALT (U/L)	SOF±LDV±RBV	21 (50)	21 (50)	38 (92,7)	3 (7,3)	0,000*
	PTV/RTV/OBV±DSV±RBV	40 (58,8)	28 (41,2)	62 (92,5)	5 (7,5)	0,000*
	GLE/PIB	13 (40,6)	19 (59,4)	25 (100)	0 (0)	0,000*
	Toplam	74 (52,1)	68 (47,9)	125 (94)	8 (6)	0,000*

*p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare testi, Mc Nemar testi

Total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri SOF±LDV±RBV ve PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan gruplarda zamana göre istatistiksel anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05). GLE/PIB tedavisi alan grupta ise yeterli veri olmadığı için istatistiksel analiz yapılmadı.

GGT düzeyleri SOF±LDV±RBV ve PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan gruplarda zamana göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir (p<0,05). GLE/PIB tedavisi alan grupta ise yeterli veri olmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı

ALP düzeyleri SOF±LDV±RBV ve PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan gruplarda zamana göre istatistiksel anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05). GLE/PIB tedavisi alan grupta ise yeterli veri olmadığı için istatistiksel analiz yapılamadı.

Tablo 4.21. Hastaların Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, GGT, ALP Düzeylerinin Değişimi, Tedavi Rejimi Gruplarına göre Karşılaştırılması

Ölçüm		SOF±LDV±RBV	PTV/RTV/OBV ±DSV±RBV	GLE/PIB	Toplam
Total Bilirubin (mg/dl)	Tedavi Öncesi	0,63±0,28	0,69±0,49	0,79±0,43	0,69±0,42
	4.Hafta	0,61±0,24	0,81±0,82	0,84±0,53	0,76±0,66
	Tedavi sonu	0,61±0,29	0,67±0,41	0,98±0,8	0,7±0,47
	KVY12	0,56±0,27	0,55±0,27	0,82±0,42	0,59±0,3
	KVY24	0,57±0,2	0,66±0,3	0,95±0,69	0,65±0,4
	Zaman*p	0,114	0,242	x	0,114
Direkt Bilirubin (mg/dl)	Tedavi Öncesi	0,23±0,11	0,25±0,14	0,37±0,35	0,27±0,2
	4.Hafta	0,23±5,62	0,24±0,15	0,28±0,16	0,24±3,05
	Tedavi sonu	0,22±0,12	0,23±0,13	0,35±0,3	0,25±0,17
	KVY12	0,2±0,09	0,18±0,09	0,29±0,23	0,2±0,12
	KVY24	0,18±0,07	0,21±0,1	0,32±0,22	0,22±0,13
	Zaman*p	0,450	0,240	x	0,089
GGT (U/L)	Tedavi Öncesi	58,2±40,78	61,23±54,66	46,71±31,69	57,67±46,59
	4.Hafta	36,22±22,87	25,17±17,06	19,06±6,64	28,19±19,27
	Tedavi sonu	29,31±16,4	24,63±16,17	18,27±6,12	25,69±15,7
	KVY12	29,59±19,12	21,16±12,56	38,18±28,11	26,41±18,39
	KVY24	29,84±22,78	19±8,41	21,36±9,34	23,24±15,88
	Zaman*p	0,000*	0,000*	x	0,000*
ALP (U/L)	Tedavi Öncesi	90,79±41,15	95,92±53,41	93,13±27,04	93,54±44,71
	4.Hafta	83,41±32,11	101,18±81,34	97,16±27,75	94,56±59,17
	Tedavi sonu	85,48±34,56	107,14±92,93	101,2±35,49	98,56±70,26
	KVY12	76,33±37,7	89,83±58,19	66,22±32,03	82,48±49,78
	KVY24	81,48±37,5	83,7±64,08	87,5±21,25	83,61±48,41
	Zaman*p	0,078	0,792	x	0,033*

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Friedman, Kruskal Wallis testi

SOF±LDV±RBV ile PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan gruplarda INR ve PTZ'nin antiviral tedavi sürecinde ve tedavi sonrasındaki zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). GLE/PIB tedavisi alan grupta

yeterli veri olmadığı için INR ve PTZ'nin tedavi ile zamana bağlı değişiminin istatistiksel analizi yapılamadı.

Tablo 4.22. Hastaların INR ve PTZ Düzeylerinin Değişimi, Tedavi Rejimi Gruplarına göre Karşılaştırılması

Ölçüm	SOF±LDV±RBV	PTV/RTV/OBV ±DSV±RBV	GLE/PIB	Toplam
Tedavi Öncesi	1,04±0,09	1,02±0,09	1,01±0,07	1,03±0,08
4.Hafta	1,05±0,1	1±0,1	0,99±0,03	1,01±0,1
Tedavi sonu	1,05±0,1	1,01±0,1	1±0,09	1,02±0,1
INR KVY12	1,03±0,09	0,99±0,1	1,02±0,05	1,01±0,09
KVY24	1,01±0,08	0,99±0,1	1,22±0,78	1,04±0,34
Zaman*p	0,168	0,265	x	0,207
Tedavi Öncesi	12,29±1,23	12,1±2,89	12,21±0,89	12,19±1,99
4.Hafta	12,32±1,24	12,2±1,16	11,94±0,75	12,18±1,1
PTZ Tedavi sonu	11,64±2,77	12,25±2,73	12,03±0,88	12,03±2,48
(sn) KVY12	13,53±3,75	12,05±1,1	13,97±8,11	12,96±4,38
KVY24	12,71±1,21	12,14±1,13	12±0,69	12,31±1,11
Zaman*p	0,253	0,773	x	0,433

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Friedman, Kruskal Wallis testi

Hastaların hemoglobin düzeyleri SOF±LDV±RBV tedavisi alan grupta ve toplamda zamana göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir (p<0,05). PTV/RTV/OBV±DSV±RBV ve GLE/PIB tedavi gruplarında tedavi öncesi ile tedavinin 4. haftası, tedavi sonu, tedavi sonrası 12. ve 24. haftalarda hemoglobin düzeyindeki değişim anlamlı değildir (p>0,05).

Hastaların trombosit düzeyleri SOF±LDV±RBV tedavisi alan grupta ve toplamda zamana göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir (p<0,05). PTV/RTV/OBV±DSV±RBV ve GLE/PIB tedavi gruplarında tedavi öncesi ile tedavinin 4. haftası, tedavi sonu, tedavi sonrası 12. ve 24. haftalarda trombosit düzeyindeki değişim anlamlı değildir (p>0,05).

Tablo 4.23. Hastaların Hemogloblin ve Trombosit Düzeylerinin Tedavi Gruplarına Göre Zamansal Değişimi

Ölçüm		SOF±LDV±RBV	PTV/RTV/OBV ±DSV±RBV	GLE/PIB	Toplam
Hemogloblin (x10 ⁹ /L)	Tedavi Öncesi	14,53±1,78	14,41±1,9	14,8±1,35	14,54±1,74
	4.Hafta	13,82±1,99	14,08±1,69	14,7±1,54	14,13±1,77
	Tedavi sonu	13,87±1,98	13,89±1,85	14,67±1,49	14,04±1,84
	KVY12	14,1±1,78	14,13±1,76	14,95±1,2	14,28±1,69
	KVY24	14,38±1,89	13,95±1,83	14,88±1,74	14,3±1,85
	Zaman*p	0,019*	0,082	0,906	0,001*
Trombosit (x10 ⁹ /L)	Tedavi Öncesi	197,74±65,15	235,51±52,65	221,91±55,14	221,27±59,02
	4.Hafta	213,02±73,13	247,52±58,07	229,07±51,42	233,04±63,22
	Tedavi sonu	219,95±72,67	249,3±69,12	230,92±59,71	236,8±69,37
	KVY12	204,05±65,19	242,62±54,8	221,08±57,22	226,56±60,68
	KVY24	210,73±63,02	231,67±47,85	220,27±53,04	222,25±54,62
	Zaman*p	0,000*	0,347	0,477	0,000*

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Friedman, Kruskal Wallis testi

Üre, kreatinin, albümin düzeyleri tedavi öncesi ile tedavinin 4. haftası, tedavi sonu, tedavi sonrası 12. ve 24. haftada değişimi tüm tedavi gruplarında ve toplamda zamana göre istatistiksel anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 4.24. Hastaların Üre, Kreatinin ve Albumin Düzeylerinin Değişimi, Tedavi Rejimi Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Ölçüm		SOF±LDV±RBV	PTV/RTV/OBV ±DSV±RBV	GLE/PIB	Toplam
Üre (mg/dL)	Tedavi Öncesi	30,53±11,09	28,86±7,64	29,22±7,2	29,46±8,74
	4.Hafta	30,34±8,99	30,73±15,11	28,26±5,77	30,19±12,04
	Tedavi sonu	29,58±8,07	27,08±8,3	29,44±6,99	28,3±8,06
	KVY12	32,46±9,93	29±8,95	30,26±8,67	30,38±9,31
	KVY24	34,38±15,51	30,97±10,07	28,93±7,97	31,7±11,84
	Zaman*p	0,230	0,157	0,263	0,153
Kreatinin (mg/dL)	Tedavi Öncesi	0,78±0,23	0,76±0,2	0,74±0,1	0,76±0,19
	4.Hafta	0,80±0,22	0,74±0,17	0,78±0,11	0,77±0,18
	Tedavi sonu	0,80±0,19	0,73±0,19	0,79±0,12	0,76±0,18
	KVY12	0,77±0,17	0,74±0,2	0,80±1,89	0,76±1,24
	KVY24	0,83±0,2	0,76±0,29	0,82±0,11	0,79±0,23
	Zaman*p	0,834	0,829	0,765	0,854
Albumin (g/L)	Tedavi Öncesi	43,5±3,73	44,98±4,21	44,98±11,41	44,6±6,75
	4.Hafta	44±4,12	45,26±3,4	45,76±3,42	45±3,65
	Tedavi sonu	44,12±3,91	45,18±3,91	46,94±3,38	45,21±3,89
	KVY12	43,89±2,93	44,61±3,99	45,88±2,98	44,74±3,51
	KVY24	46,78±4,7	46,08±2,84	46,85±2,34	46,49±3,43
	Zaman*p	0,053	0,333	0,926	0,086

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; Friedman, Kruskal Wallis testi
(Üre ve kreatinin değişimlerdeki incelemede KBY'si olan hastalar analiz dışı bırakılmıştır.)

Hastaların RBV alma durumu grupları arasında 4.haftada hemoglobin ölçümü bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). RBV almayanlarda 4.haftada hemoglobin ($14,31 \times 10^9/L$) ölçümü daha yüksektir. RBV alanlarda hemoglobin değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). RBV almayanlarda anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.25. Hastaların Hemoglobin Ölçümlerinin Değişimi, RBV Alma Durumuna Göre Karşılaştırılması

		RBV		Grup*p
		Almadı	Aldı	
Hemoglobin ($\times 10^9/L$)	Tedavi Öncesi	14,4 $\pm$ 1,64	14,98 $\pm$ 2,04	0,063
	4.Hafta	14,31 $\pm$ 1,71	13,49 $\pm$ 1,88	0,023*
	Tedavi sonu	14,16 $\pm$ 1,76	13,59 $\pm$ 2,06	0,172
	KVY12	14,21 $\pm$ 1,61	14,51 $\pm$ 1,98	0,298
	KVY24	14,15 $\pm$ 1,74	14,86 $\pm$ 2,15	0,075
	Zaman*p	0,123	0,000*	

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; Mann Whitney testi

Hastaların AP indeksi tüm zaman dilimlerinde tedavi rejimine göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$). SOF $\pm$ LDV $\pm$ RBV tedavisi alan grupta AP indeksi ölçümleri en yüksektir. Tüm tedavi gruplarda ve toplamda AP indeksi tedavinin 4. haftası, tedavi sonu, tedavi sonrası 12. ve 24. haftalardaki değişimi istatistiksel anlamlı fark göstermemektedir ($p>0,05$).

Hastaların FIB-4 ölçümleri tüm zaman dilimlerinde tedavi rejimine göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$). SOF $\pm$ LDV $\pm$ RBV tedavisi alan grupta FIB-4 ölçümleri en yüksektir. SOF $\pm$ LDV $\pm$ RBV ve PTV/RTV/OBV $\pm$ DSV $\pm$ RBV tedavisi alan gruplarda ve toplamda FIB-4 ölçümlerinin değişimi tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavinin 4. haftası, tedavi sonu, tedavi sonrası 12 ve 24. haftalarda zamana göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$). GLE/PIB tedavisi alan grup için zamana göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Hastaların APRİ ölçümleri tedavi öncesi, 4.hafta, tedavi sonu zaman dilimlerinde tedavi rejimine göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$). SOF $\pm$ LDV $\pm$ RBV tedavisi alan grupta APRİ ölçümleri en yüksektir. Tedavi sonrası 12. Ve 24. haftalar için fark anlamlı değildir ($p>0,05$). SOF $\pm$ LDV $\pm$ RBV, PTV/RTV/OBV $\pm$ DSV $\pm$ RBV, GLE/PIB tedavi gruplarında ve toplamda APRİ

ölçümlerinin değişimi tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftası, tedavi sonu, tedavi sonrası 12 ve 24. haftalarda zamana göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$).

Hastaların AAR ölçümleri tedavi öncesi, tedavi sonrası 12. hafta zaman diliminde tedavi rejimine göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$). SOF±LDV±RBV tedavisi alan grupta tedavi öncesinde AAR, PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan grupta tedavi sonrası 12. haftada AAR ölçümü en yüksektir. Diğer zaman dilimlerinde fark anlamlı değildir ($p>0,05$). SOF±LDV±RBV, PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan grupta ve toplamda AAR ölçümlerinin değişimi zamana göre istatistiksel anlamlı fark göstermektedir ($p<0,05$). GLE/PIB gruplarında fark anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.26. Hastaların AP İndeksi, FIB-4, APRI, AAR Ölçümlerinin Değişimi, Tedavi Rejimi Gruplarına göre Karşılaştırılması

Ölçüm		SOF±LDV±RBV	PTV/RTN/OBV ±DSV±RBV	GLE/PIB	Toplam	Grup*p
AP İndeksi	Tedavi Öncesi	4,57±2,92	3,07±2,44	2,22±2,22	3,32±2,68	0,001*
	4.Hafta	4,31±2,91	3,03±2,33	2,03±2,31	3,21±2,63	0,001*
	Tedavi sonu	4,17±2,85	2,97±2,26	2,28±2,35	3,21±2,55	0,014*
	KVY12	4,54±2,73	3,02±2,34	2,4±2,38	3,37±2,59	0,003*
	KVY24	4,55±2,66	3,47±2,23	2,19±1,97	3,56±2,46	0,003*
	Zaman*p	0,155	0,761	0,293	0,054	
FIB-4	Tedavi Öncesi	2,36±1,49	1,27±1,05	0,98±0,9	1,53±1,29	0,000*
	4.Hafta	1,59±0,97	1±0,67	0,8±0,62	1,14±0,82	0,000*
	Tedavi sonu	1,46±1,02	0,94±0,52	0,91±0,81	1,09±0,79	0,005*
	KVY12	1,56±1,03	1,05±0,61	0,84±0,6	1,17±0,81	0,001*
	KVY24	1,43±0,8	1,05±0,49	0,77±0,39	1,12±0,64	0,001*
	Zaman*p	0,000*	0,000*	0,787	0,000*	
APRI	Tedavi Öncesi	1,08±0,82	0,57±0,52	0,65±0,5	0,74±0,66	0,001*
	4.Hafta	0,39±0,34	0,23±0,11	0,26±0,13	0,29±0,22	0,000*
	Tedavi sonu	0,34±0,28	0,23±0,13	0,26±0,14	0,27±0,19	0,025*
	KVY12	0,4±0,41	0,29±0,33	0,26±0,09	0,32±0,33	0,203
	KVY24	0,33±0,19	0,24±0,09	0,37±0,58	0,29±0,3	0,035
	Zaman*p	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	
AAR	Tedavi Öncesi	0,94±0,33	0,83±0,31	0,88±1,08	0,87±0,58	0,024*
	4.Hafta	1,26±0,41	1,23±0,41	1,08±0,38	1,21±0,41	0,140
	Tedavi sonu	1,13±0,45	1,26±0,45	1,16±0,44	1,2±0,45	0,278
	KVY12	1,26±0,46	1,29±0,46	1,04±0,28	1,23±0,44	0,038*
	KVY24	1,21±0,52	1,19±0,32	1,07±0,55	1,17±0,45	0,178
	Zaman*p	0,000*	0,000*	0,173	0,000*	

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; Friedman, Kruskal Wallis testi

Yan Etkiler

Dökümanite edilmiş yan etkiler değeriendirildiğinde PTV/RTV/OBV+DSV alan bir hastada bulantı, kusma şikayeti oldu. SOF/LDV+RBV alan bir hastada uykusuzluk ve kaşıntı, bir hastada bacakta ekimoz şikayeti oldu. SOF/LDV alan bir hastada uykusuzluk, diyare, bir hastada ise tedavi sürecinde aminotransferazlarda beş kattan fazla olan artış oldu. GLE/PIB alan bir hastada ise erektil disfonksiyon gelişti.



5. TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir (1). HCV akut ve kronik hepatite, siroza, akut ve kronik karaciğer yetmezliğine ve HSK'ye yol açması nedeniyle önem arz eden bir sağlık sorunudur (2). KHC'de tedavinin amacı HCV ye bağlı gelişen siroz, akut ve kronik karaciğer yetmezliği ve HSK nedenli mortalite ve morbidite oranlarının düşürülmesi ile HCV bulaşının azaltılmasıdır. HCV yaşam döngüsü aydınlatıldıkça DEA ajanlar geliştirilmiş ve KHC tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda KHC enfeksiyonu nedeni ile DEA alan hastalarda yaş, cinsiyet, komorbidite varlığı, koenfeksiyon durumu, tedavi deneyimi, siroz durumu, damar içi madde kullanımı, enfekte oldukları HCV genotipine göre DEA ajanların tedavinin dördüncü haftası, tedavi sonu ve tedaviden 12 ve 24 hafta sonrasındaki etkinlikleri ortaya konmuştur.

KHC'nin DEA ajanlarla tedavi edilmesinde tedavi rejimini etkileyen en önemli faktörlerden bir tanesi hastanın hangi HCV genotipi ile enfekte olduğudur. Epidemiyolojik veriler incelendiğinde HCV genotipi dünyada ve ülkemizde farklı dağılımlar göstermektedir. Dünya genelinde en sık görülen tip genotip 1'dir (82). Genotip 3a Kuzey Avrupa, 4a daha çok Ortadoğu'da görülürken genotip 1b, 2a ve 2b Avrupa ve Asya'da görülür (83). Ülkemizde yaygın olan genotip %80'in üzerinde genotip 1 ve ağırlıklı olarak 1b'dir (85). Ağca ve ark. (86) yaptığı bir çalışmada Güney Marmara bölgesinde 231 hastadan 214'ü (%92.6) genotip 1, biri (%0.4) genotip 2, 9'u (%3.9) genotip 3, 7'si (%3.1) genotip 4 olarak bulunmuştur. Altuğlu ve ark. (88) yaptığı İzmir merkezli bir çalışmada KHC enfeksiyonu olan 535 hastanın 499'unda (%93,3) genotip 1 bulunmuştur. 69 (%12,9) hastada alt tip 1a ve 430 (%80,4) hastada alt tip 1b, 20 (%3,7) hastada genotip 3, 8 (%1,5) hastada genotip 2 ve 8 (%1,5) hastada genotip 4 bulunmuştur. Harman ve ark. (89) yaptığı bir çalışmada ise Gaziantep bölgesinde bir hastada HCV genotip 2 ve iki hastada genotip 3 tespit edilmiş olup kalan 157 (%98) hastada HCV genotip 1b saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre en sık görülen genotip %66.2 oranla genotip 1b olup ülkemizden bildirilen sonuçlara göre daha az sıklıkta olarak değerlendirilmiştir. Takip eden diğer genotipler sırasıyla %13.4 genotip 3, %11.3 genotip 1a olarak bulundu. Genotip 3 ile enfekte hasta oranımız ülkemizdeki diğer bölgelere kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur. Genotip 1b ile enfekte hasta

oranındaki düşüklük yabancı uyruklu ve DİMB olan hastaların varlığından dolayı kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda DİMB öyküsü olan ve olmayan hastaların genotip dağılımları incelediğinde genotip 2 ile enfekte hastalarda DİMB oranı %85.7 (6/7) ile en yüksekti. Genotip 1b ile enfekte hastalarda ise DİMB oranı %12.8 (12/94) ile en düşük olarak bulundu. DİMB öyküsü oranı genotip 1a ile enfekte hastalarda %18.7 (3/16), genotip 3 ile enfekte hastalarda %42.1 (8/19) olarak bulundu. Ülkemizde Sarigül ve ark. (198) yaptığı 37 merkezi ve 2713 hastayı içeren bir çalışmada DİMB ile genotip ilişkisi incelenmiş ve DİMB olan hastalarda en sık görülen genotipler genotip 1a ve 3 olarak bulunmuştur. Daloğlu ve ark. (199) yaptığı bir çalışmada 2014-2019 yılları arasında DİMB öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında HCV genotip dağılımı incelenmiş. DİMB oranı genotip 4 ile enfekte hastalarda %75 (15/20), genotip 3 ile enfekte hastalarda %66.7 (86/129), genotip 1a ile enfekte hastalarda %60 (144/237), genotip 2 ile enfekte hastalarda %45 (5/11), genotip 1b ile enfekte hastalarda %4.7 (14/297) olarak bulunmuştur. Yıllara göre HCV genotip sıklığını ve DİMB oranını inceleyen bu çalışmada genotip 3 ile enfekte hastaların yıllara göre artışı gösterdiği, genotip 1a ve 3 ile enfekte hastalarda DİMB oranının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca genotip 2 ile enfekte hastalar incelendiğinde 2014-2017 yılları arasında genotip 2 ile enfekte hastalarda DİMB oranı %20 (1/5) iken 2018-2019 yıllarında genotip 2 ile enfekte hastalarda DİMB oranı %66.6 (4/6) olarak bulunmuştur. Üçbilek ve ark. (200) yaptığı bir çalışmada DİMB olan hastalarda genotip dağılımı incelenmiş. DİMB olan 87 hastada genotip 3 ile enfekte olma oranı %58.9, genotip 2 ile enfekte olma oranı %29.9, genotip 1 ile enfekte olma oranı %11 olarak bulunmuştur. Kandemir ve ark. (201) yaptığı bir çalışmada ise DİMB olan hastalarda genotip dağılımı incelenmiş. DİMB olan 238 hastada genotip 1a ile enfekte olma oranı %47.1, genotip 3 ile enfekte olma oranı %34, genotip 2 ile enfekte olma oranı %9.2 olarak bulunmuştur. HCV'nin, DİMB öyküsü olan hastalarda 1995-2015 yılları arasında genotip dağılımını değerlendiren 48 ülkeden 132 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde DİMB öyküsü olan hastalarda genotip 1a ve genotip 3'ün global olarak yaygın olduğu, genotip 1b'nin, Doğu Avrupa, Kıbrıs, Almanya, Suudi Arabistan ve Güney Kore'de daha yaygın olduğu, genotip 2'nin Japonya, Güney Kore, Pakistan, Filipinler, Gürcistan'da yaygın olduğu, genotip 4'ün ise Kuzey Afrika'da yaygın olduğu bulunmuştur (202).

İspanya’da HCV bulaşı ile genotip ilişkisini inceleyen bir çalışmada 1988-2015 yılları arasında genotip 2 HCV’nin ile bulaş yolları %54 ile en çok kan transfüzyonu, % 23 sporadik, %13 nazokomiyal ve %7 DİMB olarak gösterilmiştir (203). İtalya’da yapılan bir çalışmada ise genotip 2 ile enfekte hastaların demografik bilgileri incelendiğinde genotip 2 ile enfekte 143 hasta içerisinde 38 hastanın geçirilmiş bir cerrahi prosedür öyküsü, 14 hastanın transfüzyon öyküsü, 6 hastanın ise DİMB öyküsü bulunmuştur (204).

Yapılan çalışmalarda DİMB öyküsü olan hastalarda genotip 1a ve 3 ile enfekte olmak arasında daha güçlü bir ilişki görülmektedir ancak yine de enfekte olunan genotip ile DİMB ilişkisi arasında bölgesel farklılıklar bulunmaktadır. Ülkemizde DİMB olan hastalarda genotip 3 ve 1a ile birlikte en sık görülen üçüncü genotip, genotip 2 olarak görülmektedir. Kan transfüzyonu ve cerrahi prosedür öncesi anti-HCV taramalarının yapılması ile transfüzyon ve cerrahi prosedür ilişkili HCV bulaşının azaltılması, genotip 2’nin DİMB olan hastalarda lokal yayılımı genotip 2 ile enfekte hastalarda DİMB oranının yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir.

HCV genotipi, tedavi deneyimi, siroz varlığı tedavi rejimini ve süresini etkileyen önemli faktörlerdir. Dolayısı ile DEA ajanların etkinliğini değerlendiren birçok çalışmada hastanın enfekte olduğu genotip, tedavi deneyimi, siroz varlığına göre DEA ajanların etkinliğini ve güvenilirliği araştırılmıştır.

Bizim çalışmamızda non-sirotik genotip 1b ile enfekte 55 hasta PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi aldı. 55 hastada KVV12 oranı %90.9 olarak elde edildi. Çalışmamızda genotip 1b ile enfekte kompanze sirotik bir hasta PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi almıştır ve bu hastada KVV elde edilmiştir. PEARL III çalışmasında tedavi naiv non-sirotik genotip 1b ile enfekte hastalarda 12 haftalık ribavirinli ve ribavirinsiz PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi ile KVV12 oranları sırası ile %99.5 ve %99 olarak elde edilmiştir (205). PEARL II çalışmasında ise tedavi deneyimli non-sirotik genotip 1b ile enfekte hastalarda 12 haftalık ribavirinli ve ribavirinsiz PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi ile KVV12 oranları sırası ile %100 ve %96 olarak elde edilmiştir (206). Gerçek yaşam verilerine bakıldığında Butt ve ark. (207) tarafından yapılan bir çalışmada genotip 1b ile enfekte 297 hastayı içeren bir çalışmada non-sirotik ve sirotik hastalarda PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi ile KVV12 oranları sırası ile %99 ve %100 olarak elde edilmiştir. Wedemeyer ve ark.

(208) yaptığı meta analizde ise genotip 1b ile enfekte PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi almış 337 non-sirotik ve 715 sirotik hastada KVV12 oranları sırası ile %99 ve %98 olarak bulunmuştur. Ülkemizde Değertekin ve ark. (209) tarafından yapılan bir çalışmada ise genotip 1b ile enfekte hastalarda 12 haftalık PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi ile KVV oranı %98.1 olarak elde edilmiştir. Literatür ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda non-sirotik genotip 1b ile enfekte PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi alan hastalarda KVV12 oranı hafif düşük gözükmemektedir. Bu sonucun sebebi mikst genotip varlığı, tedavi uyumsuzluğu ya da reenfeksiyon olabilir.

Bizim çalışmamızda non-sirotik genotip 1a ile enfekte 12 haftalık PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisi almış tedavi naiv 8, tedavi deneyimli bir hastanın tamamında KVV12 elde edilmiştir. PEARL IV çalışmasında tedavi naiv non-sirotik genotip 1a ile enfekte hastalarda 12 haftalık PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisi ile %97 oranında KVV12 elde edilmiştir (205). SAPPHIRE II çalışmasında ise tedavi deneyimli non-sirotik genotip 1a ile enfekte hastalarda PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisi ile %96 oranında KVV12 elde edilmiştir (210). Poordad ve ark. (211) yaptığı bir çalışmada non-sirotik genotip 1a ile enfekte hastalarda 12 haftalık PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisi ile %94.9 oranında KVV12 elde edilmiştir. Wedemeyer ve ark. (208) yaptığı bir meta analizde genotip 1a ile enfekte non-sirotik 125 hastada PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisi ile KVV12 oranı %97 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda genotip 1a ile enfekte SOF/LDV tedavisi alan üç non-sirotik, bir sirotik hastada KVV12 elde edilmiştir. Genotip 1b ile enfekte SOF/LDV tedavisi alan non-sirotik ve sirotik hastalarda KVV12 oranları sırası ile %93 ve %100, SOF/LDV+RBV tedavisi ile tüm hastalarda KVV12 oranı %100 olarak elde edilmiştir. Butt ve ark. (207) tarafından yapılan çalışmada genotip 1a ile enfekte SOF/LDV tedavisi alan non-sirotik hastalarda %96, sirotik hastalarda %93 oranında KVV12 elde edilmiştir. Benzer şekilde genotip 1b ile enfekte hastalarda SOF/LDV tedavisi alan non-sirotik ve sirotik hastalarda sırası ile KVV12 oranları %96 ve %93 olarak bulunmuştur. Genotip 1b ile enfekte hastalarda ise SOF/LDV+RBV tedavisi ile non-sirotik ve sirotik hastalarda sırası ile KVV12 oranları %98 ve %95 olarak elde edilmiştir. Bachus ve ark. (212) tarafından genotip 1 ile enfekte SOF/LDV±RBV tedavisi alan hastalar değerlendirilmiş. SOF/LDV tedavisi alan genotip 1a ile enfekte 2642 hastada KVV12 oranı %90.9, genotip 1b ile enfekte 853

hastada KVV12 oranı %92.5 olarak elde edilmiştir. SOF/LDV+RBV tedavisi alan genotip 1a ile enfekte 452 hastada KVV12 oranı %91.6, genotip 1b ile enfekte 121 hastada KVV12 oranı %93.4 olarak elde edilmiştir. Genotip 1a ile enfekte hastalarda SOF/LDV±RBV tedavisinde yüksek KVV12 oranları mevcut olup çalışmamız literatür ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda ise tedavi deneyimli non-sirotik genotip 1b ile enfekte iki hastaya 12 hafta SOF+RBV tedavisi verildi ancak iki hastada da KVV elde edilemedi. Isakov ve ark. (213) tarafından yapılan bir çalışmada tedavi naiv non-sirotik ya da sirotik genotip 1b ile enfekte hastalarda SOF+RBV tedavisinin 16 haftalık ve 24 haftalık KVV12 oranları sırası ile %50 ve %76 olarak bulunmuştur. SOF+RBV tedavisinin genotip 1b ile enfekte hastalarda kullanımının uygun olmadığı ve öncelikle bu tedavi rejiminin seçilmemesinin gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızda non-sirotik genotip 1a ve 1b ile enfekte hastalarda 8 haftalık GLE/PIB tedavisi ile %100 oranında KVV12 elde edilmiştir. Japonya’da yapılan bir çalışmada non-sirotik genotip 1a ve 1b ile enfekte hastalarda 8 haftalık GLE/PIB tedavisi ile %100 oranında KVV12 elde edilmiştir (214). Lampertico ve ark. (215) gerçek yaşam verilerinden elde edilen verilerle yapılan bir meta analizde genotip 1 ile enfekte non-sirotik 848 hastaya verilen 8 haftalık GLE/PIB tedavisi ile KVV12 oranı %99.3 olarak elde edilmiştir. Genotip 1a ile enfekte non-sirotik hastalarda GLE/PIB tedavisi ile yüksek KVV12 oranları mevcut olup çalışmamız literatür ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda bir hasta genotip 2 ile enfekte iken SOF/LDV+RBV rejimini aldı ve KVV12 elde edildi. Razafindrazoto ve ark. (216) yaptığı bir çalışmada SOF/LDV±RBV tedavi rejiminin genotip 2 ile enfekte 13 hastada KVV12 oranı %100 olarak bulunmuş. Ülkemizde Demirtürk ve ark. (217) yaptığı bir çalışmada ise SOF/LDV±RBV tedavisinin genotip 2 ile enfekte hastalarda KVV12 oranı %77.3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda genotip 2 ile enfekte non-sirotik 6 hasta GLE/PIB tedavisi 8 hafta aldı ve tüm hastalarda KVV12 elde edildi. SURVEYOR-2 çalışmasında genotip 2 non-sirotik KHC tanımlı hastalara GLE/PIB tedavisi 8 hafta verilmiş ve KVV12 oranı %98 olarak bulunmuştur (20). Gerçek yaşam verilerine bakıldığında Cheng ve ark. (218) yaptığı çalışmada non-sirotik genotip 2 ile enfekte GLE/PIB

tedavisi 8 hafta alan hastalarda KVV12 oranı %99.4 olarak bulunmuştur. Almanya'da yapılan bir çalışmada ise 38 hasta genotip 2 ile enfekte iken GLE/PIB tedavisi ile %94.7 oranında KVV12 elde edilmiştir (219). Genotip 2 ile enfekte non-sirotik hastalarda GLE/PIB tedavisi ile yüksek KVV12 oranları mevcut olup çalışmamız literatür ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda tedavi naiv non-sirotik genotip 3 ile enfekte üç hastaya SOF/LDV+RBV tedavisi verildi ve tüm hastalarda KVV elde edildi. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada genotip 3 ile enfekte tedavi naiv hastalara SOF/LDV ve SOF/LDV+RBV tedavileri verilmiş. SOF/LDV alan grupta KVV oranı %64, SOF/LDV+RBV alan grupta KVV oranı %100 olarak bulunmuştur (220). Kanada'da yapılan bir çalışmada ise genotip 3 ile enfekte non-sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV tedavisinin KVV oranı %94 olarak bulunmuştur (221). Genotip 3 ile enfekte non-sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV tedavisi ile yüksek KVV oranları sağlanmış olup sonuçlarımız literatür ile uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda non-sirotik tedavi naiv genotip 3 ile enfekte 13 hasta GLE/PIB tedavisi 8 hafta almıştır ve KVV12 oranı %100 olarak elde edilmiştir. ENDURANCE-3 çalışmasında genotip 3 ile enfekte tedavi naiv non-sirotik hastalarda 8 haftalık GLE/PIB tedavisi ile KVV12 oranı %95 olarak bulunmuştur (222). Gerçek yaşanan verilerinin değerlendirildiği Tayvan'da yapılan bir çalışmada non-sirotik tedavi naiv genotip 3 ile enfekte hastalarda 8 hafta GLE/PIB tedavisi verilen hastalarda KVV12 oranı %95.2 olarak elde edilmiştir (223). D'Ambrosio ve ark. (224) yaptığı bir çalışmada ise KHC tanımlı GLE/PIB tedavisi alan 723 hasta değerlendirilmiş. Çalışmada genotip 3 ile enfekte hasta 53 hastada KVV oranı %96 olarak elde edilmiştir. Genotip 3 ile enfekte olmayan hastalarda GLE/PIB tedavisi ile KVV oranı %99.5 olarak bulunmuştur. Genotip 3 ile enfekte olmak ve erkek cinsiyet KVV elde edilememe açısından risk faktörü olarak bulunmuştur. Sonuçlar GLE/PIB tedavisinin genotip 3 ile enfekte non-sirotik hastalarda etkinliğinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda ise genotip 3 ile enfekte non-sirotik üç hasta SOF+RBV tedavisi almıştır ve KVV12 oranı %100 olarak elde edilmiştir. Avrupa'da çok merkezli yapılan bir çalışmada genotip 3 ile enfekte hastalarda 24 haftalık SOF+RBV tedavisinin etkinliği araştırılmış ve sirozu olmayan hastalarda KVV12 oranı %91 olarak bulunmuştur (225).

Çalışmamızda genotip 4 ile enfekte tedavi naiv ve non-sirotik üç hasta PTV/RTV/OBV+RBV tedavisi aldı. KVV12 %100 olarak elde edildi. PEARL I çalışmasında genotip 4 ile enfekte non-sirotik tedavi naiv hastalara PTV/RTV/OBV tedavisi ribavirinli ve ribavirinsiz 12 hafta verilmiştir. Ribavirinli rejimi alan hastaların tamamında KVV12 elde edilirken ribavirin içermeyen rejimi alan grupta KVV12 %90.9 olarak elde edilmiştir (226). Gerçek yaşam verilerine bakıldığında Mısır'da yapılan genotip 4 ile enfekte tedavi naiv ya da deneyimli non-sirotik PTV/RTV/OBV+RBV tedavisi alan 255 hastayı içeren bir çalışmada KVV12 oranı tedavi naiv ve deneyimli hastalarda sırası ile %97.7 ve %97.2 olarak elde edilmiştir (227). Ülkemizde Aygen ve ark. (228) tarafından yapılan bir çalışmada non-sirotik tedavi naiv genotip 4 ile enfekte PTV/RTV/OBV+RBV tedavisi alan hastalarda KVV12 oranı %100 olarak bulunmuştur. Sonuçlar genotip 4 ile enfekte non-sirotik tedavi naiv hastalarda PTV/RTV/OBV+RBV tedavisinin yüksek KVV12 oranları sağladığı görülmektedir.

Çalışmamızda tedavi naiv non-sirotik genotip 4 ile enfekte 8 hafta GLE/PIB alan üç hastada KVV12 oranı %100 olarak elde edildi. Ancak bir hastada KVV24 elde edilemedi. SURVEYOR-2 çalışmasında non-sirotik tedavi naiv genotip 4 ile enfekte hastalarda 8 haftalık GLE/PIB tedavisi ile KVV12 oranı %100 olarak bulunmuştur (20). Gerçek yaşam verilerine bakıldığında İtalya'da yapılan bir çalışmada non-sirotik genotip 4 ile enfekte 8 hafta GLE/PIB tedavisi alan hastalarda KVV12 oranı %100 olarak elde edilmiş (229). Almanya'da yapılan bir çalışmada ise genotip 4 ile enfekte 27 hastayı içeren bir çalışmada GLE/PIB tedavisi ile KVV12 oranı %96.3 olmuştur (219). Sonuçlar genotip 4 ile enfekte non-sirotik tedavi naiv hastalarda GLE/PIB tedavisinin yüksek KVV12 oranları sağladığı görülmektedir.

HCV çeşitli yollarla bulaşabilmesine rağmen, gerek tüm dünyada gerekse belli bölgelerde HCV enfeksiyonunun yayılmasında rol oynayan en önemli risk faktörü DİMB olan hastalardır. Avrupa'da yapılan çalışmalarda DİMB olan hastalar KHC tanıli hastaların %40'ını oluşturmaktadır (230). İngiltere merkezli yapılan bir çalışmada PegIFN+RBV tedavisi alan KHC tanıli 927 DİMB olan hastayı içeren bir çalışmada genotip 2 ve 3 ile enfekte olan hastalarda %82, genotip 1 ve 4 ile enfekte olan hastalarda ise %59 oranında KVV12 elde edilmiştir (231). SOF/VEL ve GLE/PIB gibi pangenetipik tedavi rejimleri ile %90'nın üzerinde KVV12 oranları gösterilmiştir (232, 233). Yüksek KVV12 oranlarına rağmen bir çalışmada KVV

sağlanan DİMB olan hastalarda %6.2 oranında reenfeksiyon saptanmıştır. Opioid ikame tedavisi ile hastalarda ise reenfeksiyon oranının %3.8'e düştüğü gösterilmiştir (234). Bizim çalışmamızda DİMB olan hastalar KVV12 sağlanamaması açısından tek risk faktörü olarak bulundu. DİMB olan hastalarda KVV12 oranı %83.9 bulundu ancak DİMB olmayan hastalarda KVV12 oranı %97.2'dir.

HCV enfeksiyonu, böbrek yetmezliği olan hastalarda yaygın bir sorundur. Hemodiyaliz hastaları arasında sağlıklı popülasyonlara kıyasla anti-HCV antikor prevalansı daha yüksektir, bu da diyaliz hastalarının HCV enfeksiyonuna yakalanma riskinin daha yüksek olabileceğini düşündürür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda DEA ajanların kullanımını değerlendiren veriler birikmektedir, ancak bunlar genel popülasyondan daha sınırlı kalmaktadır. Ayrıca, belirgin böbrek yetmezliği olan ve olmayan hastalarda antiviral tedavinin etkinliğini doğrudan karşılaştıran hiçbir veri yoktur. Birçok DEA ajan, diyalize girenler de dahil olmak üzere böbrek yetmezliği olan hastalarda büyük ölçüde güvenli görünmektedir. Önceki yıllarda SOF'un renal yoldan elimine edilmesi ve son dönem böbrek yetmezliği ile hemodiyaliz hastalarında inaktif metabolitinin plazma düzeyindeki artış ile toksik olması endişesi ile GFR <30 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda kullanımı önerilmemekteydi. Ancak Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi (FDA), 2019 yılında ciddi böbrek yetmezliği ve diyalizde kullanım için SOF içeren rejimleri onayladı (235). Gerçek yaşam verileri değerlendirildiğinde Hindistan'da yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği bulunan HCV ile enfekte 22 hasta SOF içeren bir rejim ile tedavi edilmiş. Hastaların 4 haftalık takiplerinde aminotransferazlarda anlamlı düşüş sağlanmış ve bilirubin düzeylerinde artış olmamış ve KVV12 %72 olarak elde edilmiştir. (236). Bizim çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği bulunan 3 hasta SOF içeren rejimle tedavi edildi ve dekompanzasyon gelişmedi.

RUBY-1 çalışmasında non-sirotik tedavi naiv genotip 1 ile enfekte kronik böbrek yetmezliği bulunan 20 hastada 12 haftalık PTV/RTV/OBV+DSV tedavisinin etkinliği araştırılmış ve genotip 1b ile enfekte hastalarda 7/7 (%100), genotip 1a hastalarda 11/13 (%85) KVV12 elde edilmiştir (237). Gerçek yaşam verilerine bakıldığında Abad ve ark. (238) tarafından yapılan çalışmada genotip 1b ile enfekte kronik böbrek yetmezliği bulunan 18 hastada PTV/RTV/OBV+DSV tedavisi ile %100 KVV oranına ulaşılmıştır. Ülkemizde Örmeci ve ark. (239) tarafından yapılan bir çalışmada ise kronik böbrek yetmezliği bulunan genotip 1a, 1b ve 4 ile enfekte 73

(50 hasta genotip 1b ile enfekte) hastayı içeren bir çalışmada PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi ile %98.2 oranında KVV elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda non-sirotik genotip 1b ile enfekte kronik böbrek yetmezliği bulunan 5 hasta PTV/RTV/OBV±DSV tedavisi ile %100 KVV12 oranı elde edilmiştir.

EXPEDITION-4 çalışmasında genotip 1-6 son dönem böbrek yetmezliği bulunan tedavi naiv ya da deneyimli, sirotik ya da non-sirotik 104 hastada GLE/PIB tedavisi ile KVV12 oranı %98 olarak elde edilmiş (240). Gerçek yaşam verilerine bakıldığında Almanya’da yapılan bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği bulunan HCV ile enfekte 33 hastaya GLE/PIB tedavisi verilmiş ve %100 KVV12 elde edilmiş. Ciddi yan etki gelişmemiştir (241). Bizim çalışmamızda genotip 1b ile enfekte KBY tanısı olan bir hastada 8 haftalık GLE/PIB tedavisi ile KVV elde edilmiştir.

HIV/HCV koenfeksiyonu olan hastalarda genel tedavi prensipleri geçerlidir, ancak ilaç etkileşimleri önemlidir. Ayrıca RTN’nin zayıf anti-HIV etkisinden dolayı ART almayan hastalara RTN içeren bir rejimin kullanımı ART’de direnç gelişimine neden olabilmektedir (242). Bizim çalışmamızda ise RTN içeren tedavi rejimini alan HIV/HCV koenfekte hasta olmadı.

HIV/HCV koenfeksiyonu olan 176 hastada SOF içeren rejimlerin etkinliğini ve güvenirliliğini araştıran Çin’de yapılmış bir çalışmada SOF içeren rejimlerin yüksek etkinlik ve düşük yan etki profiline sahip olduğu bulunmuş (243). Bizim çalışmamızda iki HIV/HCV koenfeksiyonu olan hasta SOF içeren rejimle tedavi edildi. KVV sağlandı.

HBV/HCV koenfeksiyonu olan hastalarda KHC tedavi esnasında HBV reaktivasyonu önemli bir endişe kaynağıdır. HBV/HCV koenfeksiyonu olan hastalarda KHC’nin DEA ajanlar ile tedavisinde HBV reaktivasyonunu araştıran Tayvan’da yapılan bir çalışmada HBsAg veya anti-HBc pozitif, HBV için antiviral tedavi almayan 153 hasta değerlendirilmiş. Tedavi sürecinde hiçbir hasta da HBsAg pozitifleşmesi olmamış ancak HBsAg pozitif olan hastaların %28.5’inde virolojik reaktivasyon (virolojik reaktivasyon; HBV DNA düzeyinde bir logaritmik artış olarak tanımlanmış) ve %9.1’inde klinik reaktivasyon (klinik reaktivasyon; ALT’nin üst sınırının iki katı üzerine çıkması olarak tanımlanmış) gelişmiş (244). Bizim

çalışmamızda bir hasta HBsAg pozitifliğine sahipti. HBsAg pozitif hasta HBV için antiviral tedavi almamakta idi. DEA ajan ile tedavi süresince HBV DNA'da artış olmadı ve ALT düzeyinde belirgin gerileme oldu. Ancak tedavi sonrası 12. Hafta kontrolünde HBV DNA'da bir logaritmalık artış mevcuttu. Bu bulgu KHC tedavi bitiminden sonra da HBV DNA izleminin dikkatli bir şekilde yapılması gerektirdiğini düşündürmektedir.

KHC tanımlı hastaların DEA ile tedavileri ile başta aminotransferazlar olmak üzere laboratuvar sonuçlarındaki değişimlerin incelenmesi önemlidir. Serum ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin, albümin, INR, PTZ, hemoglobin, trombosit, üre ve kreatininin bu çalışmada tedavi sürecindeki değişimini inceledik. Ayrıca karaciğer fibrozis evresini değerlendirmek için non-invaziv fibrozis skorları olan FIB-4, APRI, AP indeksi ve AAR skorlarındaki değişim de bu çalışmada değerlendirildi. Bazı rehberler FIB-4 ve APRI skorlarının KHC'li hastalarda tedavi öncesi karaciğer fibrozis durumunu öngörmek için kullanılmasını önermektedir (195). Bakır ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada önemli fibrozisi öngörmekte AP indeksinin AAR'a göre daha üstün olarak bulmuşlardır (245). Ancak KHC tanımlı hastalarda DEA ajan ile tedavi ile AP indeksi ve AAR skorundaki değişimi inceleyen çalışmalar kısıtlıdır.

Tayvanda yapılan bir çalışmada KHC nedeni ile DEA tedavi alan hastaların tedavi sürecinde ve tedavi sonrasındaki ALT, AST, total bilirubin, trombosit, hemoglobin ve karaciğer fibrozis durumunu belirlemek amacı ile FIB-4 ve APRI skoru değişimleri incelenmiştir. Çalışmada KVV elde edilen 220 hasta analiz edilmiştir. Hastaların %74 tedavi naif ve %51 genotip 1b ile enfekte imiş. ALT ve AST düzeyi tedavinin 4. haftasında belirgin azalmış ve normal seviyelere gerilemiştir. Tedavi sonu ve tedavi sonrası ALT ve AST düzeylerinde ise az miktarda azalma olmakla birlikte anlamlı bir değişiklik olmamış. Hemoglobin ve total bilirubin düzeylerinde tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında belirgin bir değişiklik olmamış. Trombosit düzeyi ise tedavinin 4. haftasında ve tedavi sonunda belirgin artmış olmasına rağmen tedavi sonrası 12. haftada tedavi öncesine göre belirgin değişiklik göstermemiştir. FIB-4 ve APRI skoru ise tedavinin 4. haftasında hızla azalmıştır. FIB-4 skorundaki azalma tedavi sonrası 12. haftaya kadar devam etmiştir. APRI skorunda ise tedavi sonuna kadar azalış devam etmiş ancak tedavi sonrası 12. haftada tedavi sonuna göre anlamlı olmayan bir yükseliş olmuş. 21 hastaya tedavi öncesi ve tedaviden 12 hafta sonra

karaciğer biyopsisi yapılmış ve METAVIR fibroz evreleri değerlendirilmiş. Tedavi öncesi biyopsi yapılan hastaların tamamında ileri fibroz (F3) ya da siroz (F4) varmış. Tedavi sonrası yapılan biyopside ise hastaların %61'inde fibroz evresinde gerileme görülmüştür. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer fibroz durumunu etkileyebilecek konakçı ya da viral bir faktör saptanamamıştır (246).

Kang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise KHC tanılı DEA tedavi alan 102 hastada tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında FIB-4 skor ve APRI değişimi incelenmiş. Hastalara tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsi sonuçlarına göre yarısı F1/F2 yarısı F3/F4 fibrozis evresine sahipmiş. 52 hasta SOF içeren rejim, 32 hasta PTV/RTV/OBV±DSV içeren rejim almış. Tüm hastalar incelendiğinde tedavi sonu FIB-4 ve APRI skorları tedavi öncesine göre anlamlı şekilde azalmıştır. Ancak tedavi sonrası takipte bu skorlarda anlamlı olmayan bir azalış olmuştur. Hastalar fibrozis evresine göre değerlendirildiğinde F1/F2 fibroz derecesine sahip hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftada FIB-4 ve APRI skorlarında anlamlı bir değişim olmamıştır (247).

Przekop ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise KHC nedeni ile PTV/RTV/OBV±DSV tedavisi alan 70 hastada tedavi öncesi ve tedavi sonu AST, ALT, GGT, trombosit, bilirubin değerleri ile FIB-4 skoru, AP indeksi ve APRI sonuçları değerlendirilmiş. Hastaların 39'u tedavi naiv imiş. AST, ALT, GGT değerleri tedavi sonunda anlamlı olarak azalmış. Trombosit sayısı tedavi naiv hastalarda anlamlı şekilde artmış ancak tedavi deneyimli hastalarda anlamlı değişiklik olmamıştır. Albumin ve total bilirubin düzeylerinde ise değişiklik olmamıştır. FIB-4 ve APRI skorları tedavi naiv ve deneyimli hastalarda anlamlı şekilde azalmıştır. AP indeksi ise sadece tedavi naiv hastalarda anlamlı şekilde azalmış tedavi deneyimli hastalarda anlamlı bir değişiklik olmamıştır (248).

KHC'nin DEA ajanlar ile tedavisinde tedavi sürecinde ve tedavi sonrası 12. haftada ALT, AST, GGT, ALP, AFP, albümin, bilirubin, kreatinin, hemoglobin, platelet değişimi inceleyen ülkemizde yapılan bir çalışmada 72 hasta değerlendirilmiş. Hastalar SOF±LDV±RBV, PTV/RTV/OBV±DSV±RBV, GLE/PIB tedavileri almış. Tedavinin 4. Haftasında ALT, AST, GGT değerlerinde anlamlı düşüş meydana ayrıca tedavi sonunda ve tedavi sonrası 12. haftada anlamlı bir değişiklik olmamış. Bilirubin değerinde ise tedavi 4. haftası ile tedavi sonu ve tedavi sonrası 12. hafta karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüş izlenmiş. Albümin, kreatin,

hemoglobin, trombosit düzeylerinde tedavi 4. Haftası, tedavi sonu ve tedavi sonrası 12. haftada anlamlı bir değişiklik olmamıştır (249).

Bizim çalışmamızda ALT, AST değerlerinde anlamlı düşüş 4.haftadan itibaren tüm tedavi gruplarında sağlandı. Tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında KVV sağlanan hastalarda stabil seyretti. GGT değerindeki anlamlı düşüş ise SOF±LDV±RBV ve PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan grupta 4. haftada sağlanmış olup GLE/PIB alan grupta yeterli veri olmadığı için değerlendirilemedi. Bulgularımız literatür ile uyumlu görünmektedir. Total bilirubin, direkt bilirubin, ALP, INR, PTZ ölçümlerinde SOF±LDV±RBV ve PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavi alan gruplarda anlamlı değişiklik olmamıştır. GLE/PIB tedavisi alan grupta yeterli veri olmadığı için değerlendirilemedi. Çalışmamızda dekompanze sirotik hastaların olmaması veya karaciğer yetmezliği olan hastaların bulunmaması nedeni ile bilirubin düzeylerinde ve koagülasyon testlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı düşünüldü. Çalışmamızda üre, kreatinin düzeylerinde tüm tedavi gruplarında tedavi sürecinde veya tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı bir değişiklik olmadı. Bu sonuç DEA ajanların nefrotoksik etkilerinin olmadığını ya da minimal olduğunu düşündürmektedir ve literatür ile uyumludur. Çalışmamızda hemoglobin ve trombosit düzeyleri SOF±LDV±RBV alan grupta anlamlı şekilde değişti. PTV/RTV/OBV±DSV±RBV ve GLE/PIB tedavilerini alan gruplarda hemoglobin ve trombosit düzeyleri istatistiksel anlamlı değişiklik olmadı. Ayrıca RBV alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında RBV alan grupta tedavinin 4. haftasında hemoglobin düzeyinde anlamlı bir düşüş vardı. Bu düşüş tedavi sonu ve tedavi sonrasında devam etmedi. Bunun sebebi RBV alan hastalarda hemoglobin düşüşü ile RBV dozunda azaltma olması ile ilgili olabilir. SOF±LDV±RBV tedavisi alan grupta hemoglobin düzeylerinde düşüş bu grupta RBV alan hasta yüzdesinin yüksek olması ile ilgili olabilir. SOF±LDV±RBV tedavisi alan grupta trombosit düzeyindeki anlamlı artış ise bu gruptaki hastaların tedavi öncesi karaciğer fibrozis durumunun diğer tedavi gruplarına göre daha ileri bir evrede olabileceği ile ilgili olabilir. Çünkü tedavi grupları arasında tedavi öncesi fibrozis skorları (APRI, FIB-4 skor, AAR, AP indeksi) karşılaştırıldığında SOF±LDV±RBV tedavisi alan grupta diğer tedavi gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti.

Çalışmamızda karaciğer fibrozis skorları olan APRI, FIB-4 skor, AAR ve AP indeksinin KHC tanılı hastaların DEA ajanlar ile tedavi sürecindeki ve tedavi sonrası

değişimi incelendiğinde AP indeksi hiçbir tedavi grubunda anlamlı değişim göstermedi. FIB-4 skoru ise SOF±LDV±RBV ve PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavi gruplarında tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sürecinde ve tedavi sonrası 12 ve 24. haftalarda anlamlı şekilde azaldı. Ancak GLE/PIB tedavi grubunda FIB-4 skorunda anlamlı değişim olmadı. GLE/PIB tedavi rejimi alan grupta tedavi öncesi FIB-4 skorunun diğer tedavi rejimlerini alan hastalara göre daha düşük olması bu skordaki değişimin GLE/PIB tedavi rejimini alan grupta zamana bağlı anlamlı bir düşüş olmamasına neden olmuş olabilir. APRI skoru ise tüm tedavi gruplarında tedavi öncesine göre tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında anlamlı şekilde azaldı. AAR skoru ise SOF±LDV±RBV ve PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavi gruplarında tedavi öncesine göre tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında anlamlı şekilde arttı. Bu sonuçlar ile birlikte daha önceden yapılmış olan DEA ile tedavi ile karaciğer histolojisindeki fibrozisin gerilediğini gösterir çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde APRI ve FIB-4 skorunun DEA ajanlar ile tedavide karaciğer fibrozisindeki değişimi öngörmek için önemli olabileceğini ancak bu öneri için daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. AAR skorundaki artış ise AAR skorunun KHC tedavisi ile karaciğer fibrozisindeki değişimi öngörmede yanlış yorumlara neden olabileceği düşündürmüştür. AP indeksinde değişim olmaması bu indeksin belirli hasta gruplarında (tedavi deneyimi, siroz varlığı, yaş vb) önemli olabileceğini ve bu amaçla ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

D'Ambrosio ve ark. (224) yaptığı çalışmada GLE/PIB tedavisi 8 hafta alan 639 hastada rapor edilen yan etki oranı %7 olarak bulunmuş. Hastaların %2'sinde halsizlik şikayeti en çok rapor edilen yan etki olmuş. %1 oranında kaşıntı, baş ağrısı, bulantı şikayetleri diğer rapor edilen yan etkiler olmuştur.

Stokes ve ark. (250) yaptığı bir meta analizde SOF/LDV±RBV alan hastalar yan etki açısından değerlendirilmiş. 328 hasta SOF/LDV tedavisi almış, 344 hasta SOF/LDV+RBV tedavisi almış. SOF/LDV alan 328 hastada %1 halsizlik, %1.5 baş ağrısı, %0.5 oranında bulantı en çok rapor edilen yan etkiler olmuş. SOF/LDV+RBV 344 hastada ise %2 halsizlik, %2 baş ağrısı, %1.5 anemi, %1.5 bulantı en sık olarak rapor edilen yan etkiler olmuş.

Ahmed ve ark. (251) yaptığı bir meta analizde PTV/RTV/OBV±DSV içeren bir rejimle tedavi edilen hastalarda gelişen yan etkiler değerlendirilmiş. Çalışmaya 3115 hasta dahil edilmiş. PTV/RTV/OBV+DSV alan hastalarda %24 baş ağrısı, %10

diyare, %22 halsizlik ile en sık rapor edilen yan etkiler olmuş. %1 hastada ise ciddi yan etki rapor edilmiş. PTV/RTV/OBV+DSV+RBV tedavisi alan hastalarda ise benzer şekilde %30 baş ağrısı, %12 diyare, %20 halsizlik en sık rapor edilen yan etkiler olmuş. %3 oranında ciddi yan etki rapor edilmiş.

Bizim çalışmamızda dökümanite edilmiş yan etkiler PTV/RTV/OBV+DSV alan bir hastada bulantı, kusma şikayeti oldu. SOF/LDV+RBV alan bir hastada uykusuzluk ve kaşıntı, bir hastada bacakta ekimoz şikayeti vardı. SOF/LDV alan bir hastada uykusuzluk, diyare, bir hastada ise tedavi sürecinde HCV RNA pozitifleşmesi olmadan aminotransferazlarda artış mevcuttu. GLE/PIB alan bir hastada ise erektil disfonksiyon gelişti. Çalışmamızda yan etki oranlarının literatüre kıyasla daha düşük oranda bulunması çalışmanın retrospektif olmasından dolayı dökümanite edilmemiş ciddi olmayan yan etkiler nedeni ile olabileceği olarak düşünüldü.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın retrospektif olması yeterli veriye ulaşılması açısından zorlayıcı olmuştur. Ayrıca COVID-19 pandemisi nedeni ile 2019 ve 2020 yıllarında DEA ajanlar ile tedavi edilen hastaların poliklinik takiplerinde aksamalar olmuştur. Bir başka kısıtlılık çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı idi. Özellikle GLE/PIB tedavisi alan hasta sayısı daha fazla olabilirdi. Başka bir kısıtlama hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası non-invaziv fibrozis testleri ile değerlendirilebilecek karaciğer biyopsilerinin olmaması idi. Bu durum non-invaziv fibrozis testlerinin yorumlanmasını güçleştiren bir faktör olmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Çalışmada KHC nedeni ile DEA alan 142 hasta değerlendirildi.
2. Hastaların 79'u (%55.6) erkek, 63'ü (%44.4) kadındı.
3. Hastaların yaş ortalaması 45.89 ± 17.37 idi ve 23 (%16.2) hasta 65 yaş ve üzerindeydi.
4. Hastaların %6.3'ünde DM, %9.2'sinde HT, %2.8'inde astım, %6.3'ünde KBY, %7.0'sinde KAH, %2.8'inde malignite, %2.1'inde romatolojik hastalık, %3,5'inde hipotroidi vardı.
5. 1 hastada HBV koenfeksiyon, 2 hastada HIV koenfeksiyon bulunmaktaydı.
6. 35 (%24.6) hastanın KHC tedavi deneyimi vardı.
7. Hastaların 8'i (%5.6) kompanze sirotik, 134'ü (%94.4) non-sirotik hastalardı.
8. 16 (%11.3) hasta genotip 1a, 94 (%66.2) hasta genotip 1b, 7 (%4.9) hasta genotip 2, 19 (%13.4) hasta genotip 3 ve 6 (%4.2) hasta genotip 4 idi.
9. 42 hasta SOF±LDV±RBV, 68 hasta PTV/RTV/OBV±DSV±RBV, 32 hasta GLE/PIB tedavi rejimi aldı.
10. Hastaların cinsiyet ve DİMB durumu ile HCV genotipi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.05$). Genotip 1a (%56.25), 2 (%85.7), 3 (%84.2), 4 (%83.39) genotipler daha çok erkeklerde görülür iken genotip 1b kadınlarda daha çok görülmüştür (%54.3). Genotip 2 için DİMB olan hasta oranı en yüksektir (%85.7).
11. Hastaların EVY, TSY, KVV12 VE KVV24 oranları ile cinsiyet, yaş, komorbidite varlığı, koenfeksiyon durumu, siroz varlığı, tedavi deneyimi, genotip, tedavi rejimi arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktu. Sadece DİMB öyküsü ile KVV12 oranı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu ($p < 0,05$).
12. SOF/LDV±RBV tedavisi alan tüm hasta popülasyonda EVY oranı %95 (38/40), TSY oranı %95.2 (40/42), KVV12 oranı %92.9 (39/42) ve KVV24 oranı %94.1 (32/34) olarak bulundu.

13. PTV/RTV/OBV $\pm$ DSV $\pm$ RBV tedavisi alan tüm hasta popülasyonunda EVY oranı %96.3 (52/54), TSY oranı %97 (66/68), KVV12 oranı %92.6 (63/68) ve KVV 24 oranı %100 (46/46) olarak bulundu.
14. GLE/PIB tedavisi alan tüm hasta popülasyonunda EVY oranı %100 (24/24), TSY oranı %100 (32/32), KVV12 oranı %100 (32/32) ve KVV24 oranı %95.5 (21/22) olarak bulundu.
15. KVV12 elde edilemeyen 8 hasta vardı ve bu hastalar genotip 1b ile enfekte idi. 5 hasta PTV/RTV/OBV+DSV, 2 hasta SOF+RBV, 1 hasta SOF/LDV tedavisi aldı.
16. KVV12 elde edilip KVV24 elde edilemeyen bir hasta oldu. Bu hasta genotip 4 ile enfekte idi ve GLE/PIB tedavisi almıştı.
17. ALT ve AST normalizasyonu her tüm tedavi gruplarında da 4. haftada sağlandı.
18. GGT normalizasyonu PTV/RTV/OBV $\pm$ DSV $\pm$ RBV ve SOF/LDV $\pm$ RBV tedavi rejimlerini alan gruplarda 4. haftada sağlandı. GLE/PIB tedavisi alan grupta yeterli veri olmadığı için analiz edilemedi.
19. ALP, direkt ve total bilirubin, INR ve PTZ düzeylerinde, PTV/RTV/OBV $\pm$ DSV $\pm$ RBV ve SOF/LDV $\pm$ RBV tedavi rejimlerini alan gruplarda tedavi sürecinde ve sonrasında istatistiksel anlamlı değişim olmadı. GLE/PIB tedavi rejimi alan grupta yeterli veri olmadığı için analiz edilemedi.
20. Hemoglobin düzeyi SOF/LDV $\pm$ RBV tedavi rejimini alan grupta tedavinin 4. haftası ve tedavi sonunda tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı. PTV/RTV/OBV $\pm$ DSV $\pm$ RBV ve GLE/PIB tedavi rejimini alan grupta hemoglobin düzeyinde istatistiksel anlamlı değişim olmadı. Ayrıca tedavinin 4. haftasında RBV alan grupta RBV almayan gruba göre hemoglobin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü.
21. Trombosit düzeyi SOF/LDV $\pm$ RBV tedavi rejimini alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sürecinde ve tedavi sonunda anlamlı şekilde yüksekti. PTV/RTV/OBV $\pm$ DSV $\pm$ RBV ve GLE/PIB tedavi rejimini alan gruplarda istatistiksel anlamlı değişim olmadı.
22. Üre, kreatinin, albümin düzeylerinde tüm tedavi gruplarında istatistiksel anlamlı değişim olmadı.

23. Non-invaziv fibrozis skorları (AP indeksi, APRI, FIB-4 skor ve AAR) tedavi öncesinde SOF/LDV±RBV tedavi rejimini alan grupta PTV/RTV/OBV±DSV±RBV ve GLE/PIB tedavi rejimlerini alan gruba göre daha yüksekti.
24. AP indeksi, tüm tedavi gruplarında tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında anlamlı değişim göstermedi.
25. APRI, tüm tedavi gruplarında tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftası, tedavi sonu ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü.
26. FIB-4 skor, SOF/LDV±RBV ve PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavi rejimleri alan gruplarda tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftası, tedavi sonu ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. GLE/PIB tedavi rejimini alan grupta ise tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı değişim olmadı.
27. AAR, SOF/LDV±RBV ve PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavi rejimleri alan gruplarda tedavi öncesine göre tedavinin 4. haftası, tedavi sonu ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. GLE/PIB tedavi rejimini alan grupta ise tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı değişim olmadı.
28. Tüm hasta popülasyonunda tedavi öncesine göre tedavi sürecinde ve sonrasında AP indeksi değişmezken, APRI ve FIB-4 skoru istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. AAR ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.
29. DEA ajanları yan etki profili incelendiğinde az miktarda dökümanite edilmiş yan etki saptandı. Bir önemli yan etki dökümanite edilmişti. Hasta SOF/LDV±RBV rejimini aldı. HCV RNA negatif olmasına rağmen tedavi sürecinde aminotranferazlarda 5 kattan fazla artış izlendi.

6.2. Öneriler

1. KHC, kronik karaciğer hastalığının, sirozun ve HSK'nın önemli bir nedeni olması nedeni ile önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. KHC uzun yıllar klinik belirti vermemesi hastaların tanı almasını geciktirebilmekte ve KHC'ye bağlı mortalite ve morbiditenin artmasına neden

olabilmektedir. DEA ajanların yüksek KVY oranlarına sahip olması, KHC'ye bağı mortalite ve morbiditenin ile HCV'nin dünya geneli insidansının azaltması için açısından önemlidir. Bu nedenle KHC tanı oranının arttırılması ve tedaviye ulaşabilen hasta sayısının arttırılması için projeler üretilmesi önümüzdeki yıllarda KHC'ye bağı mortalite ve morbiditenin azaltılmasına ciddi katkı sunacaktır.

2. DEA ajanlar yüksek KVY oranlarına sahiptir ancak DİMB öyküsü olan hastalar KVY oranının azalmasına neden olmaktadır. DİMB, WHO'nün HCV için belirlemiş olduğı 2030 hedeflerine ulaşmada engel teşkil edebilir. Bu nedenle DİMB olan hastaların tedavi uyumunu arttıracak ya da reenfeksiyon gelişimini önleyecek projelerin geliştirilmesi önemli olacaktır. DİMB öyküsü olan hastalarda mikst genotip ile enfekte olma riski daha fazla olabilir ve bu durum KVY elde edilmesini engelleyebilir. Pangenotipik rejimlerin DİMB olan hastalarda kullanılması akılcı olacaktır.
3. DEA tedavilerinin etkinliğinin HIV/HCV ve HBV/HCV koenfeksiyonu ile izole anti-HBc IgG pozitifliği bulunan hastalarda değerlendirilmesi için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
4. Kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz hastaları ve böbrek nakilli hastalarda DEA tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesi için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. RBV alan hastalarda yakın hemoglobin takibi yapılması, gerektiğinde RBV doz ayarlaması yapılması önerilir.
6. KHC'nin DEA ajanlar ile tedavisinde karaciğer fibroz durumundaki değişimi öngörmek için kullanılabilen non-invaziv fibrozis skorlarının eş zamanlı karaciğer biyopsisi ile değerlendirildiğı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Liver EAFTSOT. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Journal of hepatology. 2015;63(1):199-236.
2. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(11):1020-6.
4. Mıstık R. Türkiye’de Hepatit C Virüs enfeksiyonunun Epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2018. Ed. Güner R, Tabak F. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2018 ; s.33-47
5. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. World journal of gastroenterology: WJG. 2007;13(17):2436.
6. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver international. 2009;29:74-81.
7. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2008:1882-905.
8. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. International journal of medical sciences. 2006;3(2):47.
9. Re VL, Kostman J. Management of chronic hepatitis C. Postgraduate medical journal. 2005;81(956):376-82.
10. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). Journal of Hepatology. 2002;37(1):117-23.
11. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. Liver International. 2012;32:2-8.

12. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, Usticano A, Valenza LM, Montalbano L, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *Journal of medical virology*. 2002;67(3):339-44.
13. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(2):279-90.
14. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
15. Borba HH, Wiens A, Steimbach LM, Tonin FS, Pedroso ML, Ivantes CA, et al. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: a multicenter longitudinal study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2017;13:59.
16. Poynard T, Yuen M-F, Ratzin V, Lai CL. Viral hepatitis C. *The Lancet*. 2003;362(9401):2095-100.
17. Bertino G, Ardiri A, Proiti M, Rigano G, Frazzetto E, Demma S, et al. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. *World journal of hepatology*. 2016;8(2):92.
18. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69(1):182-236.
19. Feld J, Jacobson I, Hézode C, Asselah T, Ruane P, Gruener N, et al. ASTRAL-1 Investigators: Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 373:2599.
20. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2017;67(2):263-71.
21. Sáez-González E, San Juan F, Aguilera V, Rubin A, Garcia M, Vinaixa C, et al., editors. Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT). *TRANSPLANTATION*; 2017: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA

22. Pockros PJ. New direct-acting antivirals in the development for hepatitis C virus infection. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2010;3(3):191-202.
23. Muir AJ, Naggie S. Hepatitis C virus treatment: is it possible to cure all hepatitis C virus patients? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(12):2166-72.
24. Shimizu YK, Feinstone SM, Kohara M, et al. Hepatitis C virus: detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology*. 1996;23:205–209.
25. Bennett, J. E., Dolin, R., & Blaser, M. J. (2019). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases E-Book*. Elsevier health sciences.
26. Moradpour, D., & Penin, F. (2013). Hepatitis C virus proteins: from structure to function. *Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy*, 113-142.
27. Weiner, A. J., Brauer, M. J., Rosenblatt, J., Richman, K. H., Tung, J., Crawford, K., ... & Han, J. H. (1991). Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology*, 180(2), 842-848.
28. Jones, C. T., Murray, C. L., Eastman, D. K., Tassello, J., & Rice, C. M. (2007). Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *Journal of virology*, 81(16), 8374-8383.
29. Kim JL, Morgenstern KA, Lin C, et al. Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell* 1996;87:343-355.
30. Jones, D. M., Patel, A. H., Targett-Adams, P., & McLauchlan, J. (2009). The hepatitis C virus NS4B protein can trans-complement viral RNA replication and modulates production of infectious virus. *Journal of virology*, 83(5), 2163-2177.
31. Huang, L., Hwang, J., Sharma, S. D., Hargittai, M. R., Chen, Y., Arnold, J. J., ... & Cameron, C. E. (2005). Hepatitis C virus nonstructural protein 5A (NS5A)

- is an RNA-binding protein. *Journal of Biological Chemistry*, 280(43), 36417-36428.
32. Xu, Z., Choi, J., Yen, T. B., Lu, W., Strohecker, A., Govindarajan, S., ... & Ou, J. H. (2001). Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *The EMBO journal*, 20(14), 3840-3848.
 33. Lindenbach, B. D., Evans, M. J., Syder, A. J., Wölk, B., Tellinghuisen, T. L., Liu, C. C., ... & Rice, C. M. (2005). Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science*, 309(5734), 623-626.
 34. Yi, M., Villanueva, R. A., Thomas, D. L., Wakita, T., & Lemon, S. M. (2006). Production of infectious genotype 1a hepatitis C virus (Hutchinson strain) in cultured human hepatoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(7), 2310-2315.
 35. Lindenbach, B. D., & Rice, C. M. (2013). The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. *Nature Reviews Microbiology*, 11(10), 688-700.
 36. Benedicto, I., Molina-Jiménez, F., Bartosch, B., Cosset, F. L., Lavillette, D., Prieto, J., ... & Majano, P. L. (2009). The tight junction-associated protein occludin is required for a postbinding step in hepatitis C virus entry and infection. *Journal of virology*, 83(16), 8012-8020.
 37. Agnello, V., Ábel, G., Elfahal, M., Knight, G. B., & Zhang, Q. X. (1999). Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(22), 12766-12771.
 38. Albecka, A., Belouzard, S., de Beeck, A. O., Descamps, V., Goueslain, L., Bertrand-Michel, J., ... & Dubuisson, J. (2012). Role of low-density lipoprotein receptor in the hepatitis C virus life cycle. *Hepatology*, 55(4), 998-1007.
 39. Dorner, M., Horwitz, J. A., Donovan, B. M., Labitt, R. N., Budell, W. C., Friling, T., ... & Ploss, A. (2013). Completion of the entire hepatitis C virus life cycle in genetically humanized mice. *Nature*, 501(7466), 237-241.
 40. Harris, H. J., Davis, C., Mullins, J. G., Hu, K., Goodall, M., Farquhar, M. J., ... & McKeating, J. A. (2010). Claudin association with CD81 defines hepatitis C virus entry. *Journal of Biological Chemistry*, 285(27), 21092-21102.

41. Thi, V. L. D., Granier, C., Zeisel, M. B., Guérin, M., Mancip, J., Granio, O., ... & Dreux, M. (2012). Characterization of hepatitis C virus particle subpopulations reveals multiple usage of the scavenger receptor BI for entry steps. *Journal of Biological Chemistry*, 287(37), 31242-31257.
42. Evans, M. J., von Hahn, T., Tscherne, D. M., Syder, A. J., Panis, M., Wölk, B., ... & Rice, C. M. (2007). Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*, 446(7137), 801-805.
43. Ploss, A., Evans, M. J., Gaysinskaya, V. A., Panis, M., You, H., De Jong, Y. P., & Rice, C. M. (2009). Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature*, 457(7231), 882-886.
44. Sainz, B., Barretto, N., Martin, D. N., Hiraga, N., Imamura, M., Hussain, S., ... & Uprichard, S. L. (2012). Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nature medicine*, 18(2), 281-285.
45. Stuart CR, Thomas DL. Hepatitis C. In; Mandell GL., Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and practice of Infectious Disease*, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2015: 1904-1927
46. Reynolds, J. E., Kaminski, A., Kettinen, H. J., Grace, K., Clarke, B. E., Carroll, A. R., ... & Jackson, R. J. (1995). Unique features of internal initiation of hepatitis C virus RNA translation. *The EMBO journal*, 14(23), 6010-6020.
47. Kao, J. H., Chen, P. J., Lai, M. Y., Wang, T. H., & Chen, D. S. (1995). Quasispecies of hepatitis C virus and genetic drift of the hypervariable region in chronic type C hepatitis. *Journal of Infectious Diseases*, 172(1), 261-264.
48. Martell, M., Esteban, J. I., Quer, J., Genesca, J., Weiner, A., Esteban, R., ... & Gomez, J. (1992). Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *Journal of virology*, 66(5), 3225-3229.
49. Bertolotti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology*. 2003; 38: 4-13.
50. Căruntu F. A, Benea L. Acute Hepatitis C Virus Infection: Diagnosis, Pathogenesis, Treatment. *J Gastrointest Liver Dis*. 2006; 153: 249-256.

51. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5: 215-229.
52. Heller T, Rehermann B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. *Semin Liver Dis*. 2005; 25: 7-17.
53. Sarobe P, Lasarte JJ, Garcia N. Characterization of T- cell responses against immunodominant epitopes from hepatitis C virus E2 and NS4a proteins. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 47-55.
54. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2004; 24: 3-8.
55. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology*. 2001; 33: 321-327.
56. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science*. 1992; 258: 135-140.
57. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, et al. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet*. 1994; 343: 388-390.
58. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med*. 2000; 191: 1499-1512.
59. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM, et al. Possible mechanism involving T lymphocyte response to non structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet*. 1995; 346: 1006-1007.
60. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cellmediated immune response. *J Clin Invest*. 1996; 98: 706-714.
61. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology*. 1999; 30: 595-601.
62. Hernandez-Gea, V., & Friedman, S. L. (2011). Pathogenesis of liver fibrosis. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*, 6, 425-456.
63. Brenner, D. A. (2009). Molecular pathogenesis of liver fibrosis. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 120, 361.

64. Shi, Z., Wakil, A. E., & Rockey, D. C. (1997). Strain-specific differences in mouse hepatic wound healing are mediated by divergent T helper cytokine responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(20), 10663-10668.
65. Honda, M., Kaneko, S., Sakai, A., Unoura, M., Murakami, S., & Kobayashi, K. (1994). Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology*, 20(5), 1144-1151.
66. Machado, M. V., Oliveira, A. G., & Cortez-Pinto, H. (2011). Hepatic steatosis in hepatitis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26(9), 1361-1367.
67. Pekow, J. R., Bhan, A. K., Zheng, H., & Chung, R. T. (2007). Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis. *Cancer*, 109(12), 2490-2496.
68. Moriya, K., Todoroki, T., Tsutsumi, T., Fujie, H., Shintani, Y., Miyoshi, H., ... & Koike, K. (2001). Increase in the concentration of carbon 18 monounsaturated fatty acids in the liver with hepatitis C: analysis in transgenic mice and humans. *Biochemical and biophysical research communications*, 281(5), 1207-1212.
69. Bruno, S., Silini, E., Crosignani, A., Borzio, F., Leandro, G., Bono, F., ... & Mondelli, M. U. (1997). Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*, 25(3), 754-758.
70. Vogt, P. K. (2013). Hepatitis C virus: From molecular virology to antiviral therapy. R. Bartenschlager (Ed.). Springer. Verlag Heidelberg 2013:119
71. Yamaji, S., Zhang, M., Zhang, J., Endo, Y., Bibikova, E., Goff, S. P., & Cang, Y. (2010). Hepatocyte-specific deletion of DDB1 induces liver regeneration and tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(51), 22237-22242.
72. Sakamuro, D., Furukawa, T., & Takegami, T. (1995). Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *Journal of virology*, 69(6), 3893-3896.

73. Gale Jr, M. J., Korth, M. J., Tang, N. M., Tan, S. L., Hopkins, D. A., Dever, T. E., ... & Katze, M. G. (1997). Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology*, 230(2), 217-227.
74. Kumar, V., Kato, N., Urabe, Y., Takahashi, A., Muroyama, R., Hosono, N., ... & Matsuda, K. (2011). Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nature genetics*, 43(5), 455-458.
75. 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(4): 1333-42.
76. World Health Organization. (2017). *Global hepatitis report 2017*. World Health Organization.
77. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45–S57
78. Rao VB, Johari N, du Cros P, Messina J, Ford N, Cooke GS. Hepatitis C seroprevalence and HIV co-infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):819–24
79. Paul N, Dugar M. XV International AIDS Conference: an unkept promise of access for all. *Lancet*. 2004; 364(9431): 325.
80. Tabak F, Tosun S, Balık İ, et al. Ülkemizde HBV ve HCV seroprevalansı değişiyor mu? [Özet]. In: XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (12-15 Nisan 2012, Antalya) Kitabı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2012: 69.
81. Tozun N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey [Abstract]. *Hepatology*. 2010; 52(Suppl. 1): 697.
82. Nakano T, Lau GM, Lau GM, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver international*. 2012;32(2):339-45.

83. P. S. The origin of hepatitis C. In: Bartenschlager R, editor. Current topics in microbiology and immunology. Springer verlag Heidelberg 2013.
84. Jimenez-Mendez R, Uribe-Salas F, López-Guillen P, Cisneros-Garza L, Castañeda-Hernandez G. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. Ann Hepatol. 2010;9(1):33-9.
85. Mısıtık R. Hepatit C virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Tabak F, Tosun S, eds. Viral Hepatit 2013. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 83-112.
86. Ağca, H., Mısıtık, R., & Kazak, E. (2015). Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in the South Marmara Region Güney Marmara Bölgesinde Hepatit C Virüs Genotiplerinin Dağılımı. Journal of Clinical and Analytical Medicine, 4, 7.
87. Tezcan, S., Ulger, M., Aslan, G., Yaraş, S., Altıntaş, E., Sezgin, O., ... & Sungur, M. A. (2013). Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Mersin province, Turkey. Mikrobiyoloji bulteni, 47(2), 332-338.
88. Altuğlu, I., Sertöz, R., Aksoy, A., Gürsel, D., Tüzüner, U., & Günşar, F. (2013). Possible transmission risks and genotype distribution of hepatitis C virus infection in Western Turkey. The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology, 24(4), 349-355.
89. Harman R, Gübal Ö, Özger S. Gaziantep bölgesinde KHC hastalarında HCV genotip dağılımı. Klimik Derg 2017; 30:68-70
90. Gökahmetoğlu, S., Atalay, M. A., & Kılınç, A. (2011). Hepatit C virüs genotiplerinin pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi. Erciyes Tıp Dergisi, 33(2), 99-102.
91. Kirişçi, Ö., Çalışkan, A., Koçtürk, S. A., Erdoğan, P., & Gül, M. (2013). Kahramanmaraş İli Hepatit C Virüs ile Enfekte Bireylerde Genotip Dağılımı ve Genotipin HCV-RNA Yüğü ve ALT-AST İlişkisi. Viral Hepatit Derg, 19(2), 67-70.
92. Çekin, Y., Gür, N., ÇEKİN, A. H., ALTUĞLU, İ., & SERTÖZ, R. Y. (2014). Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kronik Hepatit C hastalarının genotip dağılımının araştırılması. Mikrobiyol Bul, 48(3), 484-490.

93. Selek, M. B., Baylan, O., Karagöz, E., & Özyurt, M. (2018). Changes in hepatitis C virus genotype distribution in chronic hepatitis C infection patients. *Indian journal of medical microbiology*, 36(3), 416-421.
94. Ciccozzi, M., Ciccaglione, A. R., Presti, A. L., Yalcinkaya, T., Taskan, Z. P., Equestre, M., ... & Zehender, G. (2011). Reconstruction of the evolutionary dynamics of the hepatitis C virus 1b epidemic in Turkey. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(5), 863-868.
95. Fiore RJ, Potenza D, Monno L, et al. Detection of HCV RNA in serum and seminal fluid from HIV-1 co-infected intravenous drug addicts. *J Med Virol*. 1995;46:364-367.
96. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, et al. Hepatitis C virüs RNA in saliva of patients with posttransfusion hepatitis and low efficiency of transmission among spouses. *J Med Virol*. 1992;36:28–31.
97. Abe K, Inchauspe G. Transmission of hepatitis C by saliva. *Lancet*. 1991;337:248.
98. Paintsil E, He H, Peters C, et al. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis*. 2010;202:984–990.
99. Doerrbecker J, Behrendt P, Mateu-Gelabert P, et al. Transmission of hepatitis C virus among people who inject drugs: viral stability and association with drug preparation equipment. *J Infect Dis*. 2013;207:281–287.
100. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology* 2000; 31:756.
101. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011; 378:571.
102. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321:1494.

103. Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:412.
104. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med.* 1991;115:367–369.
105. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, et al. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med.* 2009;150:33–39.
106. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325:454.
107. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology* 2010; 52:1497.
108. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:744.
109. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 1995; 345:289.
110. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998; 317:437.
111. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs* 2015; 38:471.
112. Carney K, Dhalla S, Aytaman A, et al. Association of tattooing and hepatitis C virus infection: a multicenter case-control study. *Hepatology* 2013; 57:2117.
113. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science.* 2000; 288(5464): 339-44.

114. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2014; 59:109.
115. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009; 461:798.
116. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29:908.
117. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:559.
118. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:9.
119. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240.
120. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45:613.
121. Wietzke-Braun P, Manhardt LB, Rosenberger A, et al. Spontaneous elimination of hepatitis C virus infection: a retrospective study on demographic, clinical, and serological correlates. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4224.
122. Evon DM, Stewart PW, Amador J, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One* 2018; 13:e0196908.
123. Kramer L, Bauer E, Funk G, et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002; 37:349.
124. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine

Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:47.

125. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gobble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334:1691.
126. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1250.
127. McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL, Sjogren MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1516.
128. Barreiro P, Labarga P, Fernández-Montero JV, et al. Longitudinal changes in viral RNA concentration in patients with chronic hepatitis C and/or HIV infection in the absence of antiviral therapy. *J Clin Virol* 2013; 58:391.
129. Anand BS, Velez M. Assessment of correlation between serum titers of hepatitis C virus and severity of liver disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10:2409.
130. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992; 327:1899.
131. Castillo, I., Pardo, M., Bartolomé, J., Ortiz-Movilla, N., Rodríguez-Iñigo, E., Lucas, S. D., ... & Carreño, V. (2004). Occult hepatitis C virus infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. *The Journal of infectious diseases*, 189(1), 7-14.
132. Schuppan, D., & Afdhal, N. H. (2008). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 371(9615), 838-851.
133. Garcia-Tsao, G., Groszmann, R. J., Fisher, R. L., Conn, H. O., Atterbury, C. E., & Glickman, M. (1985). Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*, 5(3), 419-424.
134. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1463.

135. García-Suárez J, Burgaleta C, Hernanz N, et al. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy. *Br J Haematol* 2000; 110:98.
136. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1992;116:97–102.
137. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis.* 2011;31: 331–339.
138. D’Amico G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:1180– 1193.
139. Cucchetti A, et al. Effect of direct-acting antivirals on future occurrence of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhotic patients. *Dig Liver Dis.* 2018;50:156–162.
140. van der Meer AJ, et al. The number needed to treat to prevent mortality and cirrhosis-related complications among patients with cirrhosis and HCV genotype 1 infection. *J Viral Hepat.* 2014;21:568–577.
141. Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, et al. The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1195–1203.
142. McHutchinson JG, Person JL, Govindarajan S, et al. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology.* 1992;15:19–25.
143. European Association For The Study Of The Liver. (2011). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*, 55(2), 245-264.
144. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, et al. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:558–566.
145. Lau JY, Davis GL, Kniffen J, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet.* 1993;341:1501–1504.

146. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* 2007; 46:22.
147. Vermehren J, Kau A, Gärtner BC, et al. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* 2008; 46:3880.
148. Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Gournay J, et al. Detection and quantitation of serum HCV-RNA by branched DNA amplification in anti-HCV positive blood donors. *J Hepatol* 1994; 20:676.
149. Parr JB, Lodge EK, Holzmayer V, et al. An Efficient, Large-Scale Survey of Hepatitis C Viremia in the Democratic Republic of the Congo Using Dried Blood Spots. *Clin Infect Dis* 2018; 66:254.
150. Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology*. 2002;36:211–218.
151. Descamps, V., Op de Beeck, A., Plassart, C., Brochot, E., Francois, C., Helle, F., ... & Castelain, S. (2012). Strong correlation between liver and serum levels of hepatitis C virus core antigen and RNA in chronically infected patients. *Journal of clinical microbiology*, 50(2), 465-468.
152. Simmonds P, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42:962–973.
153. Alqahtani S, et al. Time to viral suppression is not related to achievement of SVR12 in HCV GT1-infected patients treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin. *J Viral Hepat*. 2017;24:280–286.
154. Cox AL, Netski DM, Mosbruger T, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:951–958.

155. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, et al. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol*. 1996;25:649–654.
156. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431.
157. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20:15.
158. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696.
159. Kutami R, Girgrah N, Wanless I, et al. The Laennec grading system for assessment of hepatic fibrosis: validation by correlation with wedged hepatic vein pressure and clinical features. *Hepatology* 2000; 32:407A.
160. Theise ND, Jia J, Sun Y, et al. Progression and regression of fibrosis in viral hepatitis in the treatment era: the Beijing classification. *Mod Pathol* 2018; 31:1191.
161. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:807–820.
162. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53:726.
163. Vallet-Pichard A, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46:32–36.
164. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:44.

165. Poynard, T., and P. Bedossa. "Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus." *Journal of viral hepatitis* 4.3 (1997): 199-208.
166. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008;47:380–384.
167. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65:310–335.
168. Wahle, R. C., Perez, R. M., Pereira, P. F., Oliveira, E. M. G., Emori, C. T., Uehara, S. N. D. O., ... & Ferraz, M. L. G. (2015). Hepatitis B virus reactivation after treatment for hepatitis C in hemodialysis patients with HBV/HCV coinfection. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 19, 533-537.
169. Konstantinou, D., & Deutsch, M. (2015). The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, 28(2), 221.
170. Mekky, M. A., Nasr, A. M., Saleh, M. A., Wasif, N. K., Khalaf, M., Aboalam, H., & Haredy, M. (2013). Virologic and histologic characterisation of dual hepatitis B and C co-infection in Egyptian patients. *Arab Journal of Gastroenterology*, 14(4), 143-147.
171. Crespo, J., Lozano, J. L., De La Cruz, F., Rodrigo, L., Rodriguez, M., San Miguel, G., ... & Pons-Romero, F. (1994). Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*, 89(8).
172. Dai, C. Y., Yu, M. L., Chuang, W. L., Lin, Z. Y., Chen, S. C., Hsieh, M. Y., ... & Chang, W. Y. (2001). Influence of hepatitis C virus on the profiles of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 16(6), 636-640.
173. Alberti, A., Pontisso, P., Chemello, L., Fattovich, G., Benvegna, L., Belussi, F., & De Mitri, M. S. (1995). The interaction between hepatitis B virus and

- hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. *Journal of hepatology*, 22(1 Suppl), 38-41.
174. Liaw, Y. F. (2002). Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of gastroenterology*, 37(13), 65.
 175. Wu, J. C., Chen, C. L., Hou, M. C., Chen, T. Z., Lee, S. D., & Lo, K. J. (1994). Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: application and limitations of the polymerase chain reaction. *Hepatology*, 19(4), 836-840.
 176. Sagnelli, E., Coppola, N., Messina, V., Di Co, D., Marrocco, C., Marotta, A., ... & Filippini, P. (2002). HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology*, 36(5), 1285-1291.
 177. Liaw, Y. F., Yeh, C. T., & Tsai, S. L. (2000). Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. *The American journal of gastroenterology*, 95(10), 2978-2980.
 178. Chen, L. W., Chien, R. N., Yen, C. L., Chang, J. J., Liu, C. J., & Lin, C. L. (2010). Therapeutic effects of pegylated interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients with occult hepatitis B virus dual infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(2), 259-263.
 179. Platt, L., Easterbrook, P., Gower, E., McDonald, B., Sabin, K., McGowan, C., ... & Vickerman, P. (2016). Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 16(7), 797-808.
 180. Aydin, O. A., Yemisen, M., Karaosmanoglu, H. K., Sargin, F., Gunduz, A., Ceylan, B., ... & Tabak, F. (2014). Low prevalence of hepatitis c virus infection among HIV-positive patients: data from a large-scale cohort study in Istanbul, Turkey. *Hepatitis monthly*, 14(8).
 181. Wandeler, G., Gsponer, T., Bregenzer, A., Günthard, H. F., Clerc, O., Calmy, A., ... & Swiss HIV Cohort Study. (2012). Hepatitis C virus infections in the Swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clinical Infectious Diseases*, 55(10), 1408-1416.

182. Macías, J., Berenguer, J., Japón, M. A., Girón, J. A., Rivero, A., López-Cortés, L. F., ... & Pineda, J. A. (2009). Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology*, 50(4), 1056-1063.
183. Sierra, C. M., Arizcorreta, A., Dí; az, F., Roldá, R., Martí; n-Herrera, L., Pérez-Guzmán, E., & JoséA, G. G. (2003). Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases*, 36(4), 491-498.
184. Merchante, N., Merino, E., López-Aldeguer, J., Jover, F., Delgado-Fernández, M., Galindo, M. J., ... & Pineda, J. A. (2013). Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clinical infectious diseases*, 56(1), 143-150.
185. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(21):1485-92.
186. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Annals of internal medicine*. 2009;150(2):104-10.
187. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* 2013; 19:837
188. Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010; 465:96.
189. Zepatier (elbasvir and grazoprevir). US FDA approved product information; Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, Inc; January 2016
190. Gane E, Poordad F, Zadeikis N, et al. Safety and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infections and Compensated Liver Disease. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1657
191. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 95:78.

192. VIEKIRA PAK (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets). US FDA approved product information. National Library of Medicine. www.dailymed.nlm.nih.gov (Accessed on January 01, 2015).
193. Jacobson IM, Brau N, Bourgeois S, et al. The tolerability of sofosbuvir/velpatasvir for 12 Weeks in >1000 patients treated in the ASTRAL-1, ASTRAL-2, and ASTRAL-3 studies: An integrated safety analysis. Presented at the 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), Barcelona, Spain, April 13-17, 2016.
194. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med* 2017; 376:2134
195. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *Journal of Hepatology*, 73(5), 1170-1218.
196. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | © 2014-2021 AASLD and IDSA v2021.1
197. <https://www.teb.org.tr/content/75/SUT>
198. Sarigul, F., Üser, Ü., Sarı, D., Kurtaran, B., Önlén, Y., Senates, E., ... & Tabak, F. (2021). In a real-life setting, direct-acting antivirals to people who inject drugs with chronic hepatitis C in Turkey. *Authorea Preprints*.
199. Daloğlu, E., Parkan, Ö. M., Erdoğan, A., Peker, B. O., Sağlık, İ., İnan, D., ... & Çolak, D. (2021). Distribution of Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes Among Intravenous Drug and Non-Drug User Patients. *Mikrobiyoloji bulteni*, 55(1), 30-40.
200. Üçbilek E, Abayli B, Koyuncu MB, Midikli D, Gözüküçük S, Akdağ A, et al. Distribution of hepatitis C virüs genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of turkey. *Turkish J Med Sci* 2016; 46(1): 66-71.
201. Kandemir Ö, Gültekin O. Distribution of hepatitis C virus genotypes in injection drug users with chronic hepatitis C. *Türkiye Klin J Med Sci* 2017; 37(1): 21-6.

202. Robaey, G., Bielen, R., Azar, D. G., Razavi, H., & Nevens, F. (2016). Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *Journal of hepatology*, 65(6), 1094-1103.
203. Fernández, D. A., Iglesias, M. J. F., Pujolràs, M. B., Nuñez, C. L., Matamala, I. S., Molés, X. Q., & Manté, X. A. (2018). Changes in the epidemiology and distribution of the hepatitis C virus genotypes in North-Eastern Spain over the last 35 years. *Gastroenterologia y hepatologia*, 41(1), 2-11.
204. Buonomo, A. R., Scotto, R., Pinchera, B., Coppola, N., Monari, C., Macera, M., ... & Gentile, I. (2018). Epidemiology and risk factors for hepatitis C virus genotypes in a high prevalence region in Italy. *New Microbiol*, 41(1), 26-29.
205. Ferenci, P., Bernstein, D., Lalezari, J., Cohen, D., Luo, Y., Cooper, C., ... & Reddy, K. R. (2014). ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*, 370(21), 1983-1992.
206. Andreone, P., Colombo, M. G., Enejosa, J. V., Koksai, I., Ferenci, P., Maieron, A., ... & Bernstein, B. (2014). ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*, 147(2), 359-365.
207. Butt, A. A., Yan, P., Marks, K., Shaikh, O. S., Sherman, K. E., & ERCHIVES Study Team. (2016). Adding ribavirin to newer DAA regimens does not affect SVR rates in HCV genotype 1 infected persons: results from ERCHIVES. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 44(7), 728-737.
208. Wedemeyer, H., Craxi, A., Zuckerman, E., Dieterich, D., Flisiak, R., Roberts, S. K., ... & Calleja, J. L. (2017). Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*, 24(11), 936-943.
209. Degertekin, B., Demir, M., Akarca, U. S., Kani, H. T., Üçbilek, E., Yildirim, E., ... & Coban, M. (2020). Real-world efficacy and safety of Ledipasvir+Sofosbuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir±Dasabuvir combination therapies for chronic hepatitis C: A Turkish experience. *Turk J Gastroenterol*, 883-893.

210. Zeuzem, S., Jacobson, I. M., Baykal, T., Marinho, R. T., Poordad, F., Bourlière, M., ... & Bernstein, B. (2014). Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *New England Journal of Medicine*, 370(17), 1604-1614.
211. Poordad, F., Sedghi, S., Pockros, P. J., Ravendhran, N., Reindollar, R., Lucey, M. R., ... & Nelson, D. R. (2019). Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with low-dose ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1a infection without cirrhosis. *Journal of viral hepatitis*, 26(8), 1027-1030.
212. Backus, L. I., Belperio, P. S., Shahoumian, T. A., Loomis, T. P., & Mole, L. A. (2016). Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients. *Hepatology*, 64(2), 405-414.
213. Isakov V, Zhdanov K, Kersey K, Svarovskaia E, Massetto B, Zhu Y, Knox SJ, Bakulin I, Chulanov V. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian Phase IIIb study. *Antivir Ther*. 2016;21(8):671-678.
214. Ikeda, H., Watanabe, T., Atsukawa, M., Toyoda, H., Takaguchi, K., Nakamuta, M., ... & Kumada, T. (2019). Evaluation of 8-week glecaprevir/pibrentasvir treatment in direct-acting antiviral-naïve noncirrhotic HCV genotype 1 and 2infected patients in a real-world setting in Japan. *Journal of viral hepatitis*, 26(11), 1266-1275.
215. Lampertico, P., Carrión, J. A., Curry, M., Turnes, J., Cornberg, M., Negro, F., ... & Wedemeyer, H. (2020). Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. *Journal of hepatology*, 72(6), 1112-1121.
216. Razafindrazoto, C. I., Rasolonjatovo, A. S., Rabenjanahary, T. H., Randriamifidy, N. H., Rakotozafindrabe, A. L. R., Razafimahefa, S. H., & Ramanampamonjy, R. M. (2021). Treatment of viral hepatitis C genotypes 1 and 2 by sofosbuvir and ledipasvir with or without ribavirin combination: A possible alternative to pangenotypic treatment in a low-income country?. *International Journal of Infectious Diseases*, 107, 166-169.

217. Demirturk, N., Aygen, B., Celik, I., Mistik, R., Akhan, S., Barut, S., ... & Dogan, N. (2021). Real-World Data from Turkey: Is Sofosbuvir/Ledipasvir With or Without Ribavirin Treatment for Chronic Hepatitis C Really Effective?. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 32(2), 155-164.
218. Cheng, T. S., Liang, P. C., Huang, C. F., Yeh, M. L., Huang, C. I., Lin, Z. Y., ... & Yu, M. L. (2021). Real-world effectiveness of direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C patients with genotype-2 infection after completed treatment. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 37(4), 334-345.
219. Berg, T., Naumann, U., Stoehr, A., Sick, C., Teuber, G., Schiffelholz, W., ... & Niederau, C. (2018). First real-world data on safety and effectiveness of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection: data from the German Hepatitis C-Registry. *J Hepatol*, 68(1), S37.
220. Gane, E. J., Hyland, R. H., An, D., Svarovskaia, E., Pang, P. S., Brainard, D., & Stedman, C. A. (2015). Efficacy of ledipasvir and sofosbuvir, with or without ribavirin, for 12 weeks in patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Gastroenterology*, 149(6), 1454-1461.
221. Feld, J. J., Ramji, A., Shafran, S. D., Willems, B., Marotta, P., Huchet, E., ... & Swain, M. G. (2017). Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: an open-label study. *Clinical Infectious Diseases*, 65(1), 13-19.
222. Foster, G. R., Gane, E., Asatryan, A., Asselah, T., Ruane, P. J., Pol, S., ... & Mensa, F. (2017). ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol*, 66(1), S33.
223. Huang, C. F., Kuo, H. T., Chang, T. S., Lo, C. C., Hung, C. H., Huang, C. W., ... & Yu, M. L. (2021). Nationwide registry of glecaprevir plus pibrentasvir in the treatment of HCV in Taiwan. *Scientific reports*, 11(1), 1-10
224. D'Ambrosio, R., Pasulo, L., Puoti, M., Vinci, M., Schiavini, M., Lazzaroni, S., ... & NAVIGATORE-Lombardia Study Group. (2019). Real-world

- effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*, 70(3), 379-387.
225. Zeuzem, S., Dusheiko, G. M., Salupere, R., Mangia, A., Flisiak, R., Hyland, R. H., ... & Esteban, R. (2014). Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *New England Journal of Medicine*, 370(21), 1993-2001.
 226. Hézode, C., Asselah, T., Reddy, K. R., Hassanein, T., Berenguer, M., Fleischer-Stepniewska, K., ... & Pol, S. (2015). Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *The Lancet*, 385(9986), 2502-2509.
 227. Ahmed, M., Mansey, A. E., Wahsh, E. A., Gomaa, A. A., & Rabea, H. M. (2021). Efficacy and Safety of Ombitasvir plus Paritaprevir, Ritonavir and Ribavirin in Non-cirrhotic Treatment-naïve and Treatment-experienced Egyptians with Chronic HCV Genotype-4 Infection. *Current Medical Science*, 1-6.
 228. Aygen B, Demirtürk N, Yıldız O, et al. Real-world efficacy, safety and clinical outcomes of ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir $\pm$ dasabuvir $\pm$ ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: Turkey experience. *Turk J Gastroenterol* 2019; 30: 10-15
 229. Aghemo, A., Alberti, A., Andreone, P., Angelico, M., Brunetto, M. R., Chessa, L., ... & MARS Study Group. (2021). Effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients: Results of the Italian cohort of a post-marketing observational study. *Digestive and Liver Disease*, 53(5), 612-619.
 230. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5:e1192–e1207.
 231. Martin, N. K., Foster, G. R., Vilar, J., Ryder, S. M. E. C., E. Cramp, M., Gordon, F., ... & Hickman, M. (2015). HCV treatment rates and sustained viral response among people who inject drugs in seven UK sites: real world results and modelling of treatment impact. *Journal of viral hepatitis*, 22(4), 399-408.

232. Janjua, N. Z., Darvishian, M., Wong, S., Yu, A., Rossi, C., Ramji, A., ... & British Columbia Hepatitis Testers Cohort Team. (2019). Effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir and sofosbuvir/velpatasvir in people who inject drugs and/or those in opioid agonist therapy. *Hepatology communications*, 3(4), 478-492.
233. Aghemo A, Negro F, Gschwantler M, Asselah T, Bondin MI, Crown ED, et al. From clinical trials to real-world evidence: similar virologic cure rates and safety outcomes following treatment with glecaprevir/pibrentasvir among patients with chronic hepatitis C virus infection and recent drug use. *Hepatology* 2019;70(Suppl. 1):932A.
234. Hajarizadeh, B., Cunningham, E. B., Valerio, H., Martinello, M., Law, M., Janjua, N. Z., ... & Grebely, J. (2020). Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: A meta-analysis. *Journal of hepatology*, 72(4), 643-657.
235. Epclusa (sofosbuvir and velpatasvir). US FDA approved product information. National Library of Medicine.
236. Akhil, M. S., Kirushnan, B., Martin, M., Arumugam, K., Ganesh Prasad, N. K., & Ravichandran, R. (2018). Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in Indian hepatitis C patients on maintenance haemodialysis: A retrospective study. *Nephrology*, 23(5), 446-452.
237. Pockros, P. J., Reddy, K. R., Mantry, P. S., Cohen, E., Bennett, M., Sulkowski, M. S., ... & Lawitz, E. (2015). LO1: Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: The RUBY-I study. *Journal of Hepatology*, 62, S257.
238. Abad, S., Vega, A., Hernandez, E., Merida, E., de Sequera, P., Albalade, M., ... & López-Gómez, J. M. (2017). Universal sustained viral response to the combination of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with/without ribavirin in patients on hemodialysis infected with hepatitis C virus genotypes 1 and 4. *American journal of nephrology*, 45(3), 267-272.
239. Ormeci, N., Sezgin O., Karaali R., Aygen B., Turan B., Yaras S., Erdem İ., Yildiz O., Karakaya F., Ates K.. Effectiveness of direct anti-viral agents in

- patients with chronic hepatitis c virus infection and chronic renal diseases. Real life experience. Abstracts of the 27th Annual Conference of APASL, March 14–18, 2018, New Delhi, India, S266.
240. Gane, E., Lawitz, E., Pugatch, D., Papatheodoridis, G., Bräu, N., Brown, A., ... & Mensa, F. J. (2017). Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1448-1455.
 241. Stein, K., Stoeckl, A., Klinker, H., Teuber, G., Naumann, U., John, C., ... & Wiegand, J. (2022). Hepatitis C therapy with grazoprevir/elbasvir and glecaprevir/pibrentasvir in patients with advanced chronic kidney disease: data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 34(1), 76-83.
 242. Akarca US. Kronik Hepatit C Tedavisi ve Rehberler. İçinde: Güner R. (editör), Tabak F. (editör). *Viral Hepatit 2018* 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal sağlık ve Yayıncılık, 2018 293-331.
 243. Li, Y., Li, L., Liu, J., Zhang, D. W., Zhao, F., Wang, L., ... & Wang, F. S. (2018). Tolerable and curable treatment in HIV/HCV co-infected patients using anti-HCV direct antiviral agents: a real-world observation in China. *Hepatology international*, 12(5), 465-473
 244. Lee SW. , Lee TY., Yang S., Yeh H , Chang C.. Hepatitis B reactivation among individuals with chronic hepatitis C treated with pan-oral direct-acting antivirals: a single-center study in Taiwan. Abstracts of the 27th Annual Conference of APASL, March 14–18, 2018, New Delhi, India, S498.
 245. Bakır, A., Güney, M., Erdal, H., Yavuz, Ö., Günel, A., Gülşen, M., & Yavuz, M. T. (2021). Assessment of The Performances of Hepatitis C Virus Viral Markers, Age-Platelet Index and Aspartate aminotransferase to Alanine Aminotransferase Ratio Scores, in Predicting Liver Histopathology. *Turkish Journal of Internal Medicine*, 3(1), 6-12.
 246. Cheng, C. H., Chu, C. Y., Chen, H. L., Lin, I. T., Wu, C. H., Lee, Y. K., ... & Bair, M. J. (2021). Direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C improves liver fibrosis, assessed by histological examination and laboratory markers. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120(5), 1259-1268.

247. Kang, Q., Xu, J., Luo, H., Tan, N., Chen, H., Cheng, R., ... & Xu, X. (2021). Direct antiviral agent treatment leads to rapid and significant fibrosis regression after HCV eradication. *Journal of Viral Hepatitis*.
248. Przekop, D., Klapaczynski, J., Grytczuk, A., Gruszevska, E., Gietka, A., Panasiuk, A., ... & Chrostek, L. (2021). Non-Invasive Indirect Markers of Liver Fibrosis after Interferon-Free Treatment for Hepatitis C. *Journal of Clinical Medicine*, 10(17), 3951.
249. Mustafa, A. K. A. R., & SOLAKOĞLU, T. (2020). Kronik hepatit C tedavisinde ikinci kuşak direk etkili oral antivirallerin gerçek yaşam verileri: Tek merkez ve heterojen hasta grubu. *akademik gastroenteroloji dergisi*, 19(3), 123-128.
250. Stokes, W., Fenton, C., Clement, F., James, M., Ronksley, P., & Tang, K. L. (2017). The Efficacy and Safety of 12 Weeks of Sofosbuvir and Ledipasvir versus Sofosbuvir, Ledipasvir, and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C, Genotype 1, Who Have Cirrhosis and Have Failed Prior Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2017.
251. Ahmed, H., Abushouk, A. I., Menshawy, A., Mohamed, A., Negida, A., Loutfy, S. A., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Safety and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir with or without ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1: a systematic review and meta-analysis. *Clinical drug investigation*, 37(11), 1009-1023.

8. EKLER

Ek-1: Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Sinan KÖSE
Doğum Tarihi	: [REDACTED]
Doğum yeri	: S [REDACTED]
Medeni Hali	: [REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Telefon	: 0 [REDACTED]
Fax	: -
E-mail	: s [REDACTED] @ [REDACTED] . com
EĞİTİM	
Lise	: [REDACTED]
Lisans	: [REDACTED]
YABANCI DİL	
İngilizce	: B1
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
KLİMİK	