



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKİLİ HASTALARINDA HEPATİT C
ENFEKSİYONUNUN UZUN DÖNEM GREFT FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Abdullah Çıplak

Antalya,



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKİLİ HASTALARINDA HEPATİT C
ENFEKSİYONUNUN UZUN DÖNEM GRAFT FONKSİYONLARI
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah Çıplak

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vural Taner Yılmaz

“

Antalya,

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum tüm değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince, her türlü tecrübelerini benimle paylaşan, kendisinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve bu çalışmayı yapma imkanı verip tezimin her aşamasında yardımcı olan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Vural Taner Yılmaz'a çok teşekkür ederim.

Tüm zorlukları benimle birlikte göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan hayat arkadaşım Tenzile Arıcı'ya teşekkürlerimi sunarım. Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve her an yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	6
TABLOLAR DİZİNİ.....	8
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Hepatit C Virüsü.....	11
2.1.1. Hcv'nin Virolojik Ve Genomik Özellikleri.....	11
2.1.2. Hcv'nin Epidemiyolojisi.....	14
2.1.3. Bulaş Yolları	16
2.1.4. Tarama.....	16
2.2. Hepatit C Enfeksiyonu Klinik Bulgular.....	18
2.2.1. Akut Hcv Enfeksiyonu Klinik Bulgular.....	18
2.2.2. Kronik Hcv Enfeksiyonu Klinik Bulgular.....	19
2.3. Hepatit C Enfeksiyonunda Doğal Seyir.....	21
2.4. Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısı.....	25
2.5. Hepatit C Enfeksiyonunun Tedavisi.....	29
2.5.1. Interferon (IFN).....	32
2.5.2. Rıbavirin.....	32
2.5.3. Direkt Etkili Antiviraller (DEA).....	33
2.5.3.1. Proteaz İnhibitörleri (Pi).....	33
2.5.3.2. 2. Kuşak NS3 4A Proteaz İnhibitörleri.....	34
2.5.3.3. NS5B İnhibitörleri.....	35
2.5.3.4. Nonnükleozid Analogları.....	36
2.5.3.5. NS5A İnhibitörleri.....	36
2.5.3.6. Siklofilin Bağlayan Moleküller.....	36
2.5.3.7. Dea Kombinasyon Tedavileri.....	36

2.6. Renal Replasman Tedavileri Ve Transplantasyon.....	38
2.7. Böbrek Nakili Alıcılarında Hepatit C Enfeksiyonu.....	40
2.7.1. Epidemiyoloji.....	40
2.7.2. Hcv Seyri Ve Komplikasyonları.....	40
2.7.2.1. Proteinüri Ve Böbrek Patolojileri.....	41
2.7.2.2. Karaciğer Patolojileri.....	42
2.7.2.3. Diğer Komplikasyonlar.....	43
2.7.3. Hcv Tedavi Zamanlaması.....	43
2.7.4. Hcv Tedavisi.....	44
2.7.5. Hcv Tedavisi Ve İmmünyosüpresif İlaç Etkileşimleri.....	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR.....	74
ÖZET.....	76
ABSTRACT.....	78
KAYNAKLAR.....	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HCV	Hepatit C virüsü
HCC	Hepatosellüler kanser
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
HBV	Hepatit B virüsü
KBH	Kronik böbrek hastalığı
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
HT	Hipertansiyon
RTx	Renal transplant
ALT	Alanin transaminaz
TE	Transient elastografi
EVR	Erken virolojik yanıt
VRVR	Çok hızlı virolojik yanıt
KVY	Kalıcı virolojik yanıt
RBV	Ribavirin
IFN	İnterferon
Peg-IFN	Pegile interferon alfa
DEA	Direkt etkili antiviraller
TEL	Teloprevir
Pi	Proteaz inhibitörleri
CTP	Child-turcotte-pugh
BOC	Boceprevir
SMV	Simeprevir
Nİ	Nükleozid inhibitörleri
NNİ	Non-nükleozid inhibitörleri
SOF	Sofosbuvir
VEL	Velpatasvir
OBV	Ombitasvir
DCV	Daklotasvir

LDV	Ledipasvir
RRT	Renal replasman tedavisi
ACE	Anjiotensin dönüştürü enzim
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
MPGN	Membranoproliferatif glomerulonefrit
MN	Membranöz glomerulonefrit
TMA	Trombotik mikroanjiopati
TG	Transplant glomerulopati
TMA	Trombotik mikroanjiopati
PTLD	Post transplant lenfoproliferatif hastalık
VKI	Vücut kitle indeksi
DM	Diyabetes Mellitus
HD	Hemodiyaliz
PD	Periton diyalizi
TIN	Tübüointertisyel nefrit
ATG	Anti timosit globulin
MFA	Mikofenolik asit
TAC	Takrolimus
PRED	Prednizolon
SRL	Sirolimus
EVE	Everolimus
Csa	Siklosporin
CMV	Citomegalovirüs
ABMR	Antikor aracılı rejeksiyon
COVID	Koronavirüs hastalığı
DIK	Yaygın damar içi pıhtılaşma
BKV	BK virüs
KAN	Kronik allograft nefropatisi
NHL	Non hodgkin lenfoma
NODAT	Nakil sonrası yeni başlayan diyabet

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hepatit C hastalarında hepatik fibrozisin öngörülmesi için noninvaziv testlerin performansı.....	28
Tablo 2. Demografik ve klinik özellikler.....	50
Tablo 3. Donör demografik ve klinik özellikler.....	52
Tablo 4. İmmunolojik özellikler.....	53
Tablo 5. Klinik sonuçlar.....	55
Tablo 6. Greft kaybı sebepleri.....	56
Tablo 7. Hasta kaybı sebepleri.....	56
Tablo 8. Kreatinin değerleri.....	59
Tablo 9. eGFR değerleri.....	59
Tablo 10. Proteinüri değerleri.....	60
Tablo 11. Albümin değerleri.....	61
Tablo 12. ALT değerleri.....	61
Tablo 13. Total bilirubin değerleri.....	62
Tablo 14. Greft Sağkalımı.....	64
Tablo 15. Hasta Sağkalımı.....	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HCV genomik yapısı.....	12
Şekil 2. 2015 yılındaki Türkiye’de tanımlanan vaka sayısı.....	15
Şekil 3. Knodell, metavir ve ıshak hepatik fibrozis evreleme sistemlerinin karşılaştırılması.....	27
Şekil 4. HCV tedavisinin zaman içinde değişimi ve KVY oranları.....	31
Şekil 5. DEA ajanlar ve etki ettikleri bölgeler.....	33
Şekil 6. RRT alan hastaların yıllara göre seyri.....	36
Şekil 7. Alıcı hepatit durumu.....	49
Şekil 8. Greft sağkalımı.....	63
Şekil 9. Hasta sağkalımı.....	65

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV) kan yoluyla bulaşan dünyada kronik hepatit ve siroza en sık neden olan virüstür. Tarama ve teşhis yöntemleri arasında anti-HCV antikörlerinin test edilmesi ve HCV RNA'nın test edilmesi yer alır. Pozitif bir HCV RNA sonucu, HCV enfeksiyonunun kanıtıdır. HCV enfeksiyonu yalnızca karaciğere bağlı morbidite ve mortaliteye değil, aynı zamanda miks kriyoglobulinemi ve çeşitli glomerülopati dahil ekstrahepatik komplikasyonlara da neden olabilir [1].

Özellikle az gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun prevalansı diyaliz hastalarında diğer popülasyonlara göre daha yüksektir. Renal replasman tedavisi olarak hemodiyalize giren kronik böbrek hastaları risk altındadır [2]. HCV enfeksiyonu son dönemdeki kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hayatta kalma oranının azalmasıyla bağımsız olarak ilişkilidir [3]. 23 gözlemsel çalışmanın ve diyalizdeki 574.081 hastanın yer aldığı 2019 meta-analizinde Fabrizi ve ark. HCV-seropozitif durumu daha yüksek ölüm riskiyle ilişkilendirmiştir [4].

Böbrek nakli HCV ile enfekte son dönem böbrek yetmezliği hastalarında diyaliz tedavisine kıyasla tercih edilen bir yöntemdir. Böbrek naklinin HCV-seropozitif hastalarda diyalizden daha iyi bir sağkalımla sonuçlandırıldığı gösterilmiştir[5]. Böbrek nakli alıcıları arasında HCV enfeksiyonunun rapor edilen prevalansı yaklaşık yüzde 1,8 ila 8 arasındadır ve zamanla azaldığı görülmektedir[6]. HCV enfeksiyonu olan çoğu transplant alıcısı, enfeksiyona transplantasyondan önce diyaliz sırasında yakalanmıştır[7]. Donörlerin taranması nedeniyle HCV'nin böbrek nakli yoluyla bulaşması nadirdir.

HCV böbrek nakli sonrası kronik karaciğer hastalığının iyi bilinen bir nedeni olsa da hcv enfeksiyonunun doğal seyri belirsizliğini koruyor. Böbrek transplantasyonundan sonra HCV'nin doğal seyri, immünsüpresyon, diğer virüslerle koenfeksiyon ve komorbiditeler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir; bunlar, hastalığın immün sistemi yeterli bireylerde gözlenenden farklı bir şekilde gelişmesine neden olur. Böbrek nakli, HCV ile enfekte son dönem böbrek yetmezliği hastalarında tercih edilmesine rağmen HCV enfeksiyonu artan proteinüri, kronik rejeksiyon, transplant glomerulopati, post transplant diyabet ve glomerulonefritler ile ilişkilendirilmiştir[8].

Böbrek nakli alıcılarında HCV enfeksiyonunun hasta ve greft sağkalımı azaltmada rol oynadığına dair tartışmalı kanıtlar bulunmaktadır[9]. Bu retrospektif çalışmanın amacı renal transplant hastalarında HCV enfeksiyonunun greft fonksiyonları üzerine etkisini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Hepatit C Virüsü

HCV önemli bir küresel sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü, dünya nüfusunun %3'üne kadarının virüsle enfekte olduğunu tahmin ediyor; bu da dünya çapında 170 milyondan fazla HCV taşıyıcısına denk geliyor. Bu geniş tahmin içerisinde enfeksiyonun prevalansında önemli farklılıklar vardır[10]. ABD'de HCV seroprevalansı seçilmemiş yetişkin popülasyonda %1,8 dir [11]. Türkiye'de kan donörlerinde yapılan çalışmalarda HCV prevalansı %0,3-1,8 saptanmıştır. Ülkemizde 350-700.000 HCV ile enfekte hasta olduğu tahmin edilmektedir. HCV'ye maruz kalan bireylerin %80'i kalıcı olarak enfekte olur ve bunların %30'a kadarı siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) dahil olmak üzere ilerleyici karaciğer hastalığı geliştirir [12,13]. HCV enfeksiyonu karaciğer transplantasyonunun önde gelen nedenidir . Bu nedenle, HCV halihazırda dünya çapında sağlık hizmetleri için büyük bir sorun teşkil etmektedir.

2.1.1 HCV'nin virolojik ve genomik özellikleri

HCV, Flaviviridae ailesine ait olan Hepacivirus cinsinin tek üyesi olarak sınıflandırılan zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür ve HCV genomu, yaklaşık 9600 nükleotit içerir[14]. HCV virion çapı 50 nm'dir[15]. 2 zarf proteini, E1 ve E2, heterodimerize olur ve tetramerler halinde birleşir, ikozahedral simetriye sahip bir "balık kılıcı" konfigürasyonuna sahip pürüzsüz bir dış tabaka oluşturur. E1 ve E2 zarf glikoproteinleri olup görevleri HCV'nin hücreye girişi ile füzyonudur. E2 glikoproteini üzerinde iki tane çok değişken bölge (HVR-1 ve HVR-2) bulunmaktadır. HVR-1'de meydana gelen

mutasyonlar konakçı immün yanıtından kaçışta önemlidir. Bu bölgenin delesyonu sonucunda virüsün enfektivitesi azalmakta ancak elimine olmamaktadır[16].



Şekil 1. HCV genomik yapısı

Yapısal olmayan proteinlerden P7 bir viroporindir. Replikasyon için gerekli değildir. Viral partiküllerin olgunlaşması ve hücreden salınması için görev yapar. NS2 proteini, membran bağımlı bir proteindir. NS3 ile NS5 arasında yer alan proteinler RNA replikasyonunu sağlamakta ve virüs ile enfekte hücrelerin sitoplazmalarında membran ilişkili replikaz kompleksini oluştururlar. NS4A, NS3'ün kofaktörüdür. NS4B hidrofobik özelliğe sahip bir integral membran proteindir. NS5A yapısı ve fonksiyonu bilinmemekle birlikte RNA replikasyonunda rol alan RNA bağlayan bir fosfoproteindir[17]. NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz içeren membran proteindir. Viral replikasyondaki önemi nedeni ile antiviral ilaçlar için potansiyel hedef olarak görülmektedir [17,18].

Diğer RNA'ya bağımlı polimerazlarda olduğu gibi, HCV RNA polimerazının prova okuma özelliği yoktur ve bu nedenle önemli miktarda genetik çeşitlilik oluşturur. HCV, nükleotid sekansı bakımından birbirinden %30'a kadar farklılık gösteren altı genotipe ve çok sayıda ve giderek artan sayıda alt tipe bölünmüştür[19]. Genotipin HCV enfeksiyonunun sonucunu etkilediğine dair tutarlı bir kanıt yoktur. Buna karşılık, tedaviye yanıt genotiple açıkça ilişkilidir.

Genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde virüsün genomu boyunca protein dizisi benzerlikleri olduğu görülmüş ve bunları grup ile alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma ile genotipler ortaya çıkmıştır. Genel olarak kabul edilen sınıflandırmaya göre genotiplerin ana tipleri rakamlar ile (1, 2, 3, ... gibi), alt tipleri ise küçük Latin harfleri (a, b, c, ... gibi) ile adlandırılmaktadır. Günümüzde 11 HCV genotipi ve 100'e yakın tür mevcuttur. Genotip 1, 2 ve 3 HCV enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak bulunurken bazı genotipler belirli coğrafik bölgelerde daha sıktır. Türkiye, Doğu ve Güney Avrupa'da en fazla görülen genotip 1b'dir. Ülkemizde ayrıca tip 2a, 3a ve 4 enfeksiyonlara da rastlanılmıştır. Türkiye'de sıklık sırasına göre genotip 1b (%66,7-100), genotip 1a (%3,4-33), genotip 4 (%3,7) oranlarında görülmektedir. 2014 yılında yayınlanan ve HCV enfeksiyonunun global epidemiyolojisi ve HCV genotiplerinin global dağılımının incelendiği araştırmada Türkiye'de erişkin anti-HCV prevalansı %1,0 (%0,6-2,1), viremi oranı %82, viremik erişkin prevalansı %0,8 (%0,5-1,7), anti-HCV pozitif erişkin sayısı 529.000 (334.000-1.170.000) ,viremik erişkin sayısı 434.000 (274.000-959.000) olarak 8 saptanmıştır. HCV genotip 1b %83,7 oranında, genotip 1a %8,1 oranında, genotip 3 %4,9 oranında, genotip 2 %2,2 oranında, genotip 4 %1,1 oranında görülmüştür[20]. Genotip tayini olası tedavi cevabını öngörmede ve tedavi süresini belirlemede yardımcıdır.

HCV'nin moleküler ve yapısal biyolojisi hakkında detaylı bilgiye rağmen enfeksiyonun patogenezi belirsizliğini koruyor. Bunun nedeni, en azından kısmen, virüsün yayılması için sağlam bir hücre kültürü sisteminin bulunmaması veya son gelişmelere rağmen, HCV hastalığının yaygın olarak erişilebilen bir küçük hayvan modelinin bulunmamasıdır[19]. Birçok çalışma, transforme hücre dizilerinde ve transgenik hayvanlarda bireysel virüs proteinlerinin rolünü ele almıştır[19,21]. Bu çalışmalar sinir bozucu derecede sonuçsuz kaldı. Örneğin, HCV çekirdek proteininin, farklı (ve bazen aynı) hücre hatlarını, bir dizi sitokin tarafından indüklenen apoptoza karşı hem hassaslaştırdığı hem de duyarsızlaştırdığı ve hücrel p53'ü ve onun düzenleyici yolunu aktive ettiği veya etkisiz hale getirdiği gösterilebilir. Dahası, bazı transgenik fare modellerinde tümörlere neden olurken diğerlerinde böyle bir durum

söz konusu değildir[21]. Subgenomik 'replikonların' son zamanlardaki gelişimi, virüs RNA'larının ve yapısal olmayan proteinlerinin stabil yüksek düzeyde ekspresyonu için bir sistem sağlamıştır[19]. Bu sistem artık yapısal proteinlerin üretimine izin veriyor ancak RNA replikasyonunu viryon düzeneğiyle birleştiremiyor. Ayrıca, yalnızca birkaç virüs izolatu ve hücre dizisi ile oluşturulabilir ve virüs-konakçı etkileşimlerinin araştırılmasında sınırlı bir kullanıma sahiptir. Yine de replikon sistemi büyük bir ilerlemeyi temsil ediyor. Dikkatle seçilmiş hayvan modellerinde birincil hücrelerdeki HCV proteinlerinin fonksiyonunun araştırılması da aynı derecede cesaret vericidir. Farelerde yürütülen mükemmel bir çalışma, HCV çekirdek proteininin primer hepatositleri, iltihaplı karaciğerde ifade edilen sitokinlerin neden olduğu apoptozdan koruduğuna dair kanıt sağladı; böylece hem virüsün kalıcılığı hem de daha sonra malign hastalığın gelişimi için bir mekanizma öne sürüldü.[22]

2.1.2.Epidemiyoloji

HCV kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerinden biridir. Tüm dünyada yaygındır. Ana bulaşma yolu kan yoluyla bulaşmadır. Çoğu ülkede yetersiz teşhis, eksik bildirim ve sistematik sürveyans eksikliği nedeniyle HCV'nin küresel yaygınlığına ilişkin kesin tahminler oluşturmak zordur. Dünya Sağlık Örgütü 2022 yılında yaklaşık 58 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonu geçirdiğini ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyonun meydana geldiğini bildirmiştir. Bu tahminler, yayınlanmış verilere, hükümet raporlarına ve ülke uzmanlarıyla yapılan iletişime dayanarak 110 ülkedeki yaygınlığı değerlendiren bir modelleme çalışmasıyla tutarlıdır; 2020'nin başında HCV viremisinin tahmini küresel prevalansı yüzde 0,7 idi; bu, kronik HCV enfeksiyonu olan 56,8 milyon kişiyi yansıtıyordu.

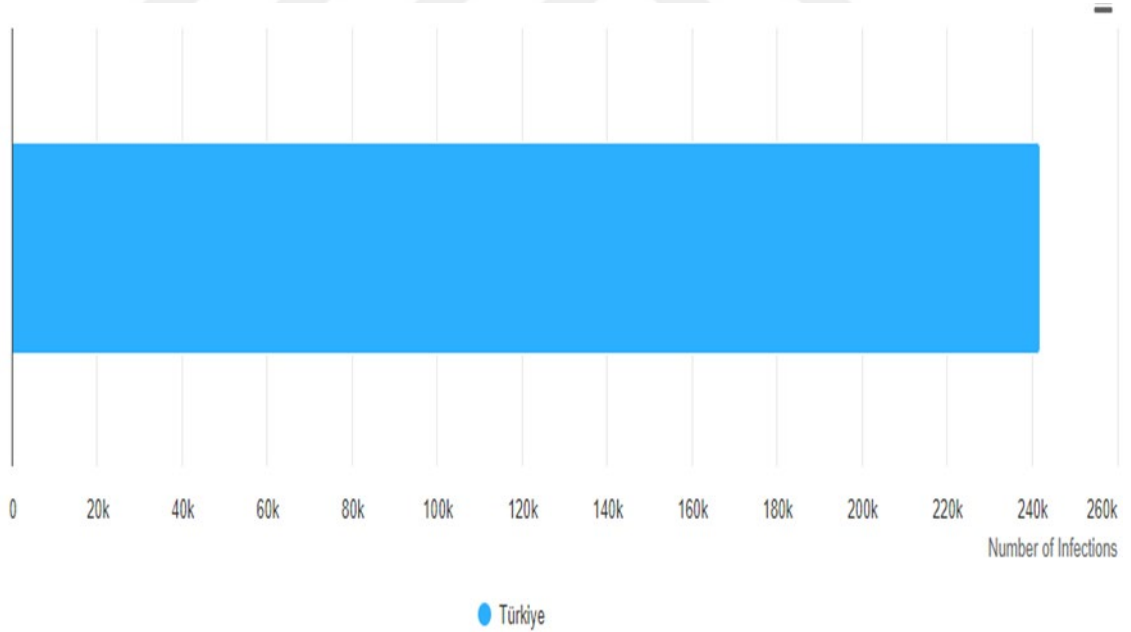
DSÖ coğrafi bölgelerinin her biri arasındaki kronik HCV enfeksiyonunun yükü şu şekilde tahmin edilmiştir:

- Batı Pasifik bölgesi – 12,7 milyon (yaygınlık yüzde 0,6)
- Avrupa bölgesi – 11 milyon (yaygınlık yüzde 1,2)
- Doğu Akdeniz bölgesi – 10,2 milyon (yüzde 1,4 yaygınlık)

- Güneydoğu Asya bölgesi – 9,5 milyon (yaygınlık yüzde 0,5)
- Afrika bölgesi – 7,8 milyon (yaygınlık yüzde 0,7)
- Amerika bölgesi – 5,7 milyon (yaygınlık yüzde 0,6)

Bu bölgelerde HCV'nin görülme sıklığında ülkelere göre farklılıklar bulunmaktadır; Örnek olarak, prevalans Doğu Avrupa'da Batı veya Orta Avrupa ile karşılaştırıldığında daha yüksektir ve Batı Afrika'da Orta veya Doğu Afrika ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Yüksek genel nüfus, yüksek prevalans veya her ikisi nedeniyle vaka yükünün en yüksek olduğu dört ülke Çin, Pakistan, Hindistan ve Rusya'dır.

Türkiye'de ise DSÖ'den alınan verilere dayanarak 2015 yılında 242.000 vaka tanımlanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. 2015 yılındaki Türkiye'de tanımlanan vaka sayısı

2.1.3. Bulaş

HCV en sık perkütan (parenteral yol) kan teması ile bulaşır. HCV bulaşı için en sık riskli gruplar özellikle 1990 yılından önce kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve organ transplantasyonu yapılanlar, intravenöz ilaç ve uyuşturucu madde bağımlıları, hemodiyaliz hastaları, dövme-küpe ve akupunktur yaptıranlardır. Günümüzde kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu öncesi artan taramalar ile bu iki grupta bulaş azalmıştır. Gelişmiş ülkelerde yeni olgular özellikle iv uyuşturucu bağımlılarında ve homoseksüel erkeklerde saptanmaktadır [23]. Hemodiyaliz hastalarında risk; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve ilgili ünitedeki HCV prevalansı ile ilişkilidir. Non-parenteral bulaşta ise anneden bebeğe vertikal geçiş, cinsel yolla bulaş, aile içi bulaş (horizontal geçiş) sayılabilir. Aile içi bulaşta ortak tırnak makası, traş bıçağı, diş fırçası kullanımının rolü olduğu düşünülmektedir. Vertikal geçiş ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Bu konu ile ilgili yapılan sistematik çalışmalarda çoğu human immunodeficiency virus (HIV) negatif gebe popülasyonda HCV bulaşı %10'un altında bulunmuştur. HIV koenfekte annelerde ise bu oran daha yüksek çıkmıştır[24]. Sınırlı sayıda çalışmada ise artmış maternal viral yük ile bulaş riskinin arttığını desteklemektedir. Bulaşların neredeyse tamamı viremi düzeyi $\geq 10^6$ kopya/mL olduğunda gözlenmiştir[25]. HCV anne sütünden izole edilmiş olsa da anne sütü ile beslenen ve beslenmeyen infantlar arasında bulaş oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır [24,25]. HCV'nin cinsel yolla bulaşı ile ilgili mevcut veriler oldukça değişkendir ve bildirilen oranlar %0-3 arasındadır[26]. Cinsel yolla bulaşın özellikle HIV pozitif homoseksüel erkeklerde önemli olduğu ve reenfeksiyon için risk teşkil ettiği bildirilmiştir [23].

2.1.4. Tarama

Kronik HCV enfeksiyonu açısından incelenmesi gereken öncelikli gruplar

Riskli davranışlar

- IV ilaç ve madde kullanımı
- IV olmayan madde bağımlıları
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar
- i. Eşcinsel erkekler

ii. Çoklu partneri olanlar

iii. Seks işçileri

Riskli temaslar

- Hemodiyaliz hastaları,
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berberler, beden işçileri, kuaförler, güzellik merkezleri çalışanları vb.)
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları
- Dövme, piercing, toplu sünnet olanlar, güvenli olmayan şartlarda manikür pedikür yaptırılanlar
- Ortak “kişisel hijyenik eşya” kullanım öyküsü olanlar
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim öyküsü olanlar
- Aile içi temas riski olanlar
- Organ nakli olan hastalar
- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü alanlar
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.)

Diğer durumlar

- Koenfeksiyon varlığı (HBV, HIV)
- İmmünsüpresif kişiler ve kemoterapi alan hastalar
- Açıklanamayan karaciğer hastalığı ve açıklanamayan ALT yüksekliği olanlar

Öncelikli gruplara yönelik varsa yapılması gereken özel müdahaleler

Riskli davranışlar grubunda yer alan kişilere;

- Yılda bir defa Anti-HCV testi yapılması
- Anti HCV pozitif saptananlara HCV-RNA bakılması önerilir.

Riskli temas grubunda yer alan kişilere;

- Anti HCV bakılması, Anti HCV pozitif saptananlarda HCV-RNA bakılması
- Maruziyet sonrasında 6 ay içerisinde Anti HCV saptanamayan durumlarda bir kez HCV-RNA bakılması
- İmmünsüpresif hastalarda (hemodiyaliz hastaları, immünsüpresif ajan kullananlar, vb) Anti HCV negatif olsa bile yılda bir kez HCV-RNA bakılması önerilir [27,28].

2.2. Hepatit C Enfeksiyonu Klinik Bulgular

2.2.1. Akut Hepatit C Enfeksiyonunda Klinik bulgular

Geleneksel olarak akut hepatit C, varsayılan HCV maruziyetini takip eden HCV enfeksiyonunun ilk altı ayı anlamına gelir [29]. Amerika Birleşik Devletleri'nde semptomatik akut hepatit vakalarının yüzde 15'ini HCV enfeksiyonunun oluşturduğu tahmin edilirken, akut HCV hastalarının çoğunluğu tespit edilememektedir [30,31]. Bunun nedeni büyük ölçüde akut HCV'li hastaların tipik olarak asemptomatik olmasıdır.

Akut HCV enfeksiyonu olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda sarılık, bulantı, koyu renkli idrar ve sağ üst kadranda ağrısı görülebilir. Akut HCV enfeksiyonu olan hastalarda tipik olarak orta ila yüksek serum aminotransferaz yükselmeleri vardır. Asemptomatik hastalarda bunlar tespit edilemeyebilir. Semptomatik hastalarda semptomlar tipik olarak HCV'ye maruz kaldıktan 2 ila 26 hafta sonra gelişir ve ortalama başlangıç süresi 7 ila 8 haftadır. Akut hastalık genellikle 2 ila 12 hafta sürer. Akut HCV hastalarının çoğunluğu asemptomatiktir. Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü Transfüzyonla İlişkili A Dışı, B Dışı ve C Tipi Hepatit Çalışması'ndan beş çalışmayı içeren bir incelemede, akut HCV hastalarının üçte ikisinden fazlası akut dönemde asemptomatikti [32]. Semptomatik akut HCV enfeksiyonu ile başvuran hastalar arasında sarılık yaygın olarak rapor edilmektedir. Semptomatik akut HCV'li 51 hastayı içeren bir çalışmada, hastalar sarılık (yüzde 68), koyu renkli idrar ve beyaz dışkı (yüzde 39), bulantı (yüzde 34) ve karın ağrısı (yüzde 25, ağırlıklı olarak sağ üst kadranda ağrısı) bildirdi [33]. Diğer çalışmalarda bildirilen ek semptomlar arasında yorgunluk, düşük dereceli ateş ve titreme, iştahsızlık, kaşıntı, kas ağrıları, duygudurum bozuklukları, eklem ağrısı, hazımsızlık ve konfüzyon yer almaktadır [34].

Akut HCV enfeksiyonuna bağlı fulminan karaciğer yetmezliği çok nadirdir ancak altta yatan kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu olan hastalarda daha yaygın olabilir [35]. Tersine, akut HCV enfeksiyonunun kendiliğinden temizlenmesi, altta yatan veya geçmişte hepatit B virüsü enfeksiyonu olan kişilerde de daha yaygındır.

Akut HCV'li hastalarda aminotransferaz düzeyleri genellikle normalin üst sınırının 10 ila 20 katından daha yüksektir, ancak oldukça değişken olabilir [36,37]. Akut enfeksiyonun seyri sırasında, aminotransferaz seviyeleri kısa zaman aralıklarında büyük ölçüde değişebilir; kronik enfeksiyonun aksine, genellikle yükselir ancak zaman içinde nispeten stabildir [38,39]. Semptomlar geliştiren hastalarda aminotransferazlar, klinik semptomların başlamasından kısa bir süre önce ve genellikle anti-HCV antikorları saptanmadan önce artmaya başlar. Bununla birlikte, seviyeler sıklıkla dalgalandığından (bazen oldukça geniş çapta) ve hatta normale dönebildiğinden, başvuru sırasında tüm hastalarda aminotransferaz seviyeleri yüksek olmayacaktır. Akut enfeksiyondan sonra serum aminotransferaz konsantrasyonlarının normale dönmesi mutlaka enfeksiyonun temizlendiği anlamına gelmez. Akut HCV enfeksiyonu olan hastalarda total bilirubin düzeyleri de yüksek olabilir. 59 hasta üzerinde yapılan çalışmada yüzde 51'inde bilirubin düzeyi 3 mg/dL'nin (51 mikromol/L) üzerindeydi [15]. Akut HCV'li 28 hastayla yapılan ikinci bir çalışmada ortalama bilirubin konsantrasyonu 4,4 mg/dL (75 mikromol/L) idi [40].

2.2.2. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Klinik Bulgular

HCV enfeksiyonunun ardından tipik olarak kronik enfeksiyon meydana gelir ve vakaların yaklaşık yüzde 50 ila 85'inde kronik hepatit gelişir. Bununla birlikte, kronik HCV enfeksiyonu genellikle yavaş ilerler ve birçok hastada klinik olarak belirgin karaciğer hastalığına yol açmayabilir. Kronik olarak enfekte bireylerin yaklaşık yüzde 5 ila 30'unda 20 ila 30 yıllık bir süre içinde siroz gelişir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kronik HCV, kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir ve karaciğer naklinin en sık endikasyonudur.

Kronik HCV enfeksiyonu olan birçok hasta semptomatik olmasına rağmen, semptomların çoğu spesifik değildir ve açıkça HCV enfeksiyonunun kendisinin bir sonucu değildir. Siroz gelişse bile birçok hastada yalnızca spesifik olmayan semptomlar görülür. Bazen hastalarda HCV enfeksiyonuyla doğrudan ilişkili spesifik ekstrahepatik bulgular (kriyoglobulinemi, böbrek hastalığı veya spesifik dermatolojik bozukluklar gibi) olabilir.

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda sıklıkla yüksek semptom yükü vardır, ancak eşlik eden hastalıklardan ziyade HCV enfeksiyonunun kendisinin semptomlara ne ölçüde katkıda bulunduğu belirsizdir. En sık görülen şikayetler yorgunluk ve uyku bozukluklarıdır; diğer semptomlar arasında bulantı, ishal, karın ağrısı, anoreksi, miyalji, artralji, halsizlik ve kilo kaybı yer alır [41]. Nöropsikiyatrik semptomlar (örn. depresyon ve anksiyete) de yaygındır. Sadece az sayıda hastada mevcut olmasına rağmen, HCV ile enfekte hastalarda daha sık görülen şikayetler yalnızca karın ağrısı, kaşıntı ve koyu renkli idrardır. Kronik HCV enfeksiyonu olan 1600 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, semptomlar oldukça yaygın ve genellikle şiddetli olmasına rağmen, semptom yükünün, karaciğer inflamasyonu veya fibroz belirteçlerinden ziyade demografik, sosyoekonomik ve psikiyatrik özelliklerle daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür [41]. Bununla birlikte, semptomlar yaşam kalitesinde bir azalmaya yol açabilir [42], bu durum kısmen enfeksiyon farkındalığıyla açıklanabilir ve başarılı tedavi sonrasında düzelebilir [43].

HCV enfeksiyonu aynı zamanda bilişsel bozuklukla da ilişkilidir ve bu durum, HCV'li hastalarda karaciğer hastalığının ciddiyetinden bağımsız olarak gösterilmiştir [44]. Bozukluğa yol açan mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır.

Bir dizi ekstrahepatik hastalık kronik HCV enfeksiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Çoğu vakanın doğrudan viral enfeksiyonla ilişkili olduğu görülmektedir.

Bunlar şunları içerir:

- Esansiyel karışık kriyoglobulinemi ve lenfoma gibi hematolojik hastalıklar
- Böbrek hastalığı, özellikle membranoproliferatif glomerülonefrit
- Tiroidit ve otoantikörlerin varlığı gibi otoimmün bozukluklar
- Porfiry kutanea tarda ve liken planus gibi dermatolojik durumlar
- Diyabetes Mellitus

Labaratuvar Bulguları

Kronik HCV enfeksiyonu olan bireysel hastalar arasında serum aminotransferaz düzeylerinde zaman içinde geniş farklılıklar vardır. Hastaların üçte birine kadarında serum alanin aminotransferaz (ALT) normaldir[45] . Geri kalan hastalarda genellikle hafif enzim yükselmeleri görülür; sadece yaklaşık yüzde 25'inin serum ALT

konsantrasyonu normalin iki katından fazladır ve normalin 10 katından fazla yükselmelerin bulunması nadirdir.

Bazen, kronik HCV enfeksiyonu sırasında serum aminotransferazlarında belirgin bir alternatif neden olmaksızın akut artışlar meydana gelebilir. Bu fenomen iyi tanımlanmamıştır ve bu nedenle görülme sıklığının değerlendirilmesi zordur.

Viral Yük

Kronik HCV enfeksiyonu sırasında (yani akut fazı takiben), viral HCV seviyeleri genel olarak sabit kalır, ancak önemli dalgalanmalar meydana gelebilir[46]. Çoğunluğu aynı zamanda HIV ile enfekte olan 818 HCV ile enfekte birey üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, ortalama beş buçuk yıl boyunca kontrol edilen HCV viral seviyelerindeki değişiklikler değerlendirildi[46]. HCV viral yükünde >1 log'luk değişiklikler yüzde 15 oranında ve >0,5 log'luk değişiklikler ise yüzde 44 oranında meydana geldi. Genel olarak viral seviye orta düzeyde klinik öneme sahiptir. HCV viral düzeyleri ile serum aminotransferaz düzeyleri veya karaciğer hastalığının şiddeti arasında çok az korelasyon vardır[47]. Ancak viral seviye belirli antiviral rejimlerin optimal süresini etkileyebilir.

Viral seviyeleri etkileyen değişkenler iyi açıklanmamıştır. Diğer virüslerle koenfeksiyonların, HCV ribonükleik asitin (RNA) serum düzeylerini etkilediği gözlemlenmiştir. HCV seviyeleri genellikle HIV enfeksiyonunu takiben artar[48]. Öte yandan, akut hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunu takiben HCV RNA replikasyonunda kalıcı bir düşüş meydana gelebilir [49]. Bununla birlikte, HIV veya HBV ile koenfeksiyon, daha hızlı fibrozis ilerlemesi oranıyla ilişkilidir.

2.3. Hepatit C Enfeksiyonunda Doğal Seyir

HCV'ye yakalanan hastaların çoğunluğu virüsü kendiliğinden temizlemez ve dolayısıyla kronik HCV enfeksiyonu gelişir. Kronik enfeksiyon, hastalığın ilerleme hızı değişken olmasına rağmen, bir grup hastada karaciğer fibrozu ve sonuçta sirozla sonuçlanır. Siroz gelişen hastalar, komplike olaylar (varis kanaması, asit ve ensefalopati gibi) ve hepatoselüler karsinom açısından daha fazla risk altındadır, ancak kompanse sirozlu birçok hasta yıllarca stabil kalır.

HCV bulaşmasından sonra kronik enfeksiyon riski yüksektir. Çoğu çalışmada, popülasyona ve enfeksiyonun kaynağına bağlı olarak enfeksiyon ve serokonversiyon sonrasında hastaların yüzde 50 ila 85'i kronik olarak HCV RNA pozitif kalır[50] HCV'yi kendiliğinden temizleyenlerin çoğu bunu serokonversiyondan sonraki 12 hafta içinde yapar, ancak daha uzun bir takip süresinden sonra kendiliğinden temizlenme tarif edilmiştir [50]. Viral kalıcılığın ve dolayısıyla kronik enfeksiyonun yüksek prevalansından sorumlu olan mekanizma belirsizdir, ancak hem viral hem de konak faktörlerinin katkıda bulunması muhtemeldir.

Viral Faktörleri

HCV'nin hızlı mutasyona eğilimi vardır, bu da tek bir konağı enfekte eden viral popülasyonlar arasında geniş viral çeşitliliğe yol açar. Viral çeşitlilik HCV'nin immün tanıdan kaçmasına izin verdiği için bu durum viral kalıcılığa katkıda bulunabilir [51].

Konak Faktörleri

Virüsün kendiliğinden temizlenmesinde konakçı faktörler de rol oynayabilir. En etkili faktörlerden birinin, interlökin-28B (IL28B) genine yakın bir kromozomal lokusun belirli polimorfizmleri olduğu görülmektedir [52]. 1008 hastayı içeren bir raporda, bu lokustaki olumlu (C/C tipi) alelin varlığı, yaklaşık yüzde 50 ila 55'lik temizlenme oranlarıyla ilişkilendirilirken, olumsuz (T/T tipi) hastalarda bu oran yalnızca yüzde 16 ila 20'dir [52]. Olumlu aleller, Afrika kökenli hastalarla karşılaştırıldığında Avrupa kökenli hastalarda daha yaygındı. Kronik HCV enfeksiyonu olan 284 hastayı ve virüsü kendiliğinden temizleyen 69 hastayı içeren ikinci bir çalışma, olumlu alelin, virüsü kendiliğinden temizleyen hastaların yüzde 73'ünde mevcut olduğunu, buna karşın kalıcı enfeksiyonu olan hastaların yüzde 46'sında bulunduğunu buldu [53]. Bu polimorfizmler aynı zamanda peginterferon ve ribavirin tedavisi sırasındaki yanıtın da önemli bir göstergesidir.

Kendiliğinden temizlenme olasılığının daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilen diğer faktörler şunlardır:

- Belirli HLA-DRB1 ve DQB1 alellerinin varlığı [54]
- HCV'nin yapısal proteinlerine karşı yüksek titrede nötrleştirici antikorlar [55]

- HCV bağlanmasından sonra viral girişi hedefleyen konakçı nötralize edici yanıtlar [56]
- HCV'ye özgü CD4 T hücresi yanıtının kalıcılığı [57]
- Akut enfeksiyon sırasında nispeten düşük HCV viremi düzeylerine sahip beyaz hastalar [58]
- Kadın cinsiyeti [50]
- Çocukluk döneminde enfeksiyon [59]
- Semptomatik akut enfeksiyon [60]

Kronik Enfeksiyonun Akut Alevlenmesi

Akut hepatitin diğer potansiyel nedenlerinin yokluğunda, serum aminotransferaz düzeylerinin başlangıç düzeyinin üzerinde önemli ölçüde yükselmesiyle birlikte kronik HCV enfeksiyonunun akut alevlenmesi meydana gelebilir. Ancak bu olgu iyi tanımlanmamıştır ve bunun için standart bir tanım bulunmamaktadır. Bu nedenle gerçek insidansı bilinmemektedir. HCV ile ilgili ilk çalışmalarda yaygın olarak dalgalanan aminotransferazlar sıklıkla rapor edilmiş olup, yaklaşık yüzde onluk bir insidans söz konusudur [61]

İtalya'da, kronik HCV enfeksiyonu olan ve akut hepatitin alternatif bir nedeni olmaksızın ALT düzeyinde başlangıca göre semptomatik beş kat veya daha fazla artış olduğu belirlenen 82 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada çoğu hastada ALT düzeyleri beş ay içinde başlangıç düzeyine geri döndü, ancak bazı hastalarda tekrarlayan alevlenmeler görüldü ve diğerlerinde ALT değerlerinde kalıcı bir yükselme görüldü [62]. Kronik HCV'nin olası akut alevlenmeleri, immünosüpresif ajanların alınmasını takiben de tarif edilmiştir. Kanserli ve kronik HCV enfeksiyonu olan 308 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, yüzde 11'inin, alternatif bir açıklama olmaksızın başlangıç ALT düzeyinde üç kat veya daha fazla artış olduğu belirlendi [63].

Aminotransferaz seviyelerindeki bu tür artışlar, karaciğer hastalığının daha hızlı ilerlemesiyle ilişkili olabilir. İtalya'daki vaka serisinde eşleştirilmiş karaciğer biyopsisi yapılan 82 hastanın 23'ünde yaş, cinsiyet ve genotip uyumlu olanlarla

karşılaştırıldığında daha büyük bir oranda fibrozis ve inflamasyonun zaman içinde ilerlemesi (sırasıyla yüzde 78 ve yüzde 61) görüldü [62]

Siroz Riski ve Siroza İlerleme Hızı

Hastalığın uzun seyri, enfeksiyonun kesin süresini ölçmenin zorluğu ve hastalığın seyrini etkileyebilecek diğer faktörler nedeniyle kronik HCV enfeksiyonunun doğal seyrini net bir şekilde tanımlamak zor olmuştur. HCV enfeksiyonunun doğal seyrini analiz eden 111 çalışmanın sistematik incelemesi, enfeksiyondan 20 yıl sonra siroz prevalansının yüzde 16 (%95 GA yüzde 14-19) olduğunu tahmin etmektedir [64]. Bununla birlikte, siroz gelişim hızına ilişkin tahminler, kısmen fibrozisin ilerlemesi için değişken risk faktörlerine sahip olabilecek farklı çalışma popülasyonları nedeniyle, büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Klinik olarak kronik hepatit ile başvuran hastalarla ilgili çalışmalar, yüksek siroz riski ve ardından dekompanseasyon ve hepatoselüler karsinom sonuçlarıyla birlikte daha agresif bir seyir bildirme eğilimindedir [65]. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir seride, kronik transfüzyon sonrası HCV enfeksiyonu olan 131 hasta, transfüzyondan ortalama 22 yıl sonra değerlendirildi: yüzde 23'ünde kronik aktif hepatit ve yüzde 51'inde siroz vardı [65]. Bununla birlikte, diğer çalışmalar daha az oranve siroza ilerleme riskinin daha düşük olduğunu öne sürüyor [66,67]. Büyük bir Fransız serisinde siroza kadar geçen ortalama süre 30 yıldır. Hastaların yüzde 31'inin en az 50 yıl boyunca siroz belirtisi göstermeyeceği tahmin ediliyordu [66]. Bununla birlikte, bir kişide ileri derecede fibroz geliştiğinde siroza ilerleme riski yüksektir, yılda yaklaşık yüzde 10'dur [68].

Hepatosellüler Karsinoma

HCV ile ilişkili mortalitenin hepatosellüler karsinomdan ziyade son dönem karaciğer hastalığına bağlı olma olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde HCV, hepatosellüler karsinom vakalarının yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Çeşitli raporlarda siroz geliştikten sonra hepatosellüler karsinom gelişme riskine ilişkin tahminler yılda yüzde 0 ila 3 arasında değişmektedir [69]. Risk, genotip 2a/c ile karşılaştırıldığında genotip 1b'de daha yüksek gibi görünse de bu gözlem diğer faktörler nedeniyle yanıltıcı olabilir [70]. Hepatit B virüsü

enfeksiyonunun aksine, HCV'li hastalarda hepatoselüler karsinom neredeyse yalnızca sirozlu hastalarda görülür; bu da sirozun ana risk faktörünü düşündürür. HCV enfeksiyonunun kendisinin hepatoselüler karsinom gelişimini teşvik edebileceğine dair düşündürücü deneysel kanıtlar da vardır. HCV çekirdek geni için transgenik hale getirilen farelerde adenomlar ve ardından adenomlar içinde karsinom gelişti [71].

Hepatik Dekompansasyon

Karaciğer dekompanasyonu, asit, varis kanaması ve ensefalopati gibi karaciğerle ilişkili bazı komplikasyonların gelişmesiyle karakterize edilir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda sarılık neredeyse her zaman ilerlemiş karaciğer hastalığının bir belirtisidir. Bu komplikasyonları geliştiren HCV ile enfekte hastaların hemen hemen hepsinde siroz vardır; ancak sirozlu hastaların hepsinde bu komplikasyonlar gelişmez [69]. HCV nedeniyle kompanse sirozu olan 384 hasta üzerinde yapılan bir araştırma, hepatik dekompanasyon gelişme riskinin yılda yüzde 3,9 olduğunu buldu [72]. En çok gelişen dekompanasyon şekli asitti. Benzer şekilde, ilerlemiş fibrozu veya sirozu olan HCV ile enfekte 1050 hastayı içeren geniş prospektif Hepatit C Antiviral Uzun Süreli Siroz Tedavisi (HALT-C) çalışmasında, sekiz yıllık takip süresi boyunca 679 karaciğerle ilgili sonuç elde edildi [73]. En yaygın olaylar hepatoselüler karsinomdu; diğer sonuçlar varis kanaması, asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit, karaciğer nakli veya ölümdü. Klinik sonuçlar, ileri fibrozisli hastalarla karşılaştırıldığında sirozlu hastalarda daha yaygındı (yılda yüzde 3,3'e karşılık yüzde 7,5). Sirozun komplikasyonları ortaya çıktığında, karaciğer nakli tek etkili tedavi yöntemidir. Greftte tekrarlayan HCV enfeksiyonu hemen hemen tüm hastalarda görülür, ancak HCV için nakil sonrası uzun süreli sağkalım, diğer karaciğer yetmezliği nedenleriyle benzerdir (yüzde 60 ila 80).

2.4. Hepatit C Enfeksiyonunun Tanısı

Serolojik testler

Anti-HCV

Serumda HCV'ye karşı gelişmiş olan antikörlerin saptanması için 3.kuşak ELISA (enzyme linked immüno sorbent assay) yöntemi kullanılmaktadır. Anti-HCV, kişinin HCV ile karşılaştıktan 2 ile 6 ay sonrasında, immünsüpre hastalarda ise daha geç

pozitifleşmektedir . HCV'ye karşı gelişen bu antikorların HCV'ye karşı koruyuculuğu yoktur. Viral temizlenme gerçekleştikten sonra bile uzun yıllar Anti-HCV pozitifliği devam eder[74].

HCV kor antijeni

Viral replikasyonu göstermeye yarayan bir testtir. Özgül monoklonal antikorlarla HCV kor antijenleri saptanmasına dayanır. HCV-RNA tespiti yerine enfeksiyon teşhisi için kullanılabilir ancak duyarlılığı daha azdır[74].

Moleküler testler

HCV-RNA

HCV-RNA, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) ile kalitatif veya kantitatif olarak saptanır. Kantitatif testlerdeki hedef molekül virüsün RNA'sıdır. Alt sınır kantitatif HCV-RNA için <15 IU/mL olmalıdır [74].

HCV Genotip

ELISA yöntemiyle HCV genotiplerine özgü epitoplara karşı gelişen antikorların gösterilmesidir. Tedavi öncesinde, tedavi rejimi ve süresinin belirlenmesi amacıyla genotip tayini yapılmalıdır.

Görüntüleme

Hepatik USG, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile karaciğerin parankimi, büyüklüğü, nodüleritesi, batında asit varlığı değerlendirilerek siroz ve HSK tanısında yol gösterir.

Karaciğer biyopsisi

Karaciğer biyopsisi;

- Nekroz ve inflamasyonun derecesi
- Fibrozis evresi
- Olası patolojilerin dışlanması
- Tedavi seçenekleri ve süresinin belirlenmesi için en güvenilir tanı yöntemidir.

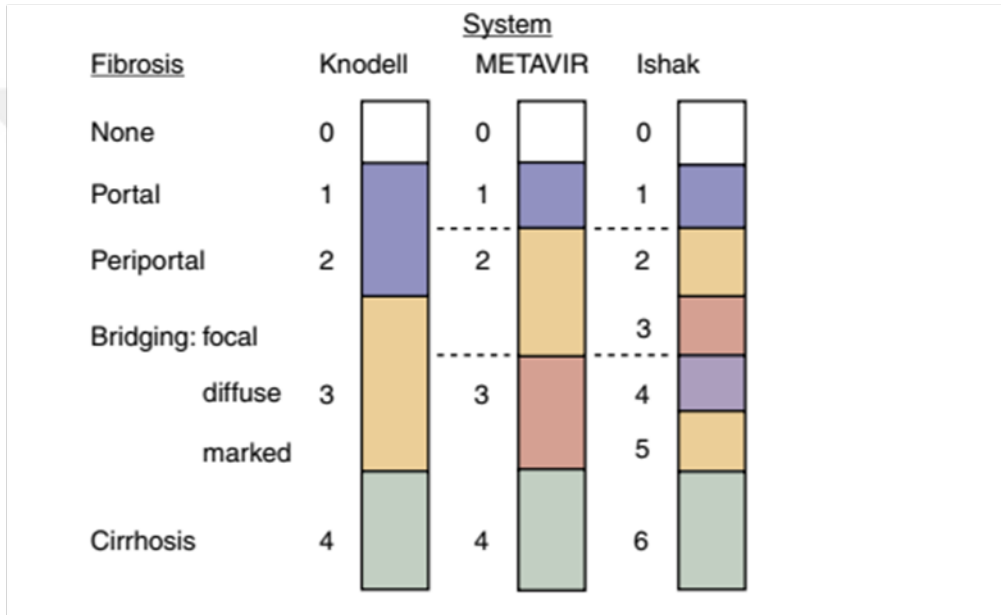
Karaciğer fibrozis ve nekroinflamasyonunu değerlendiren çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur (Şekil 3)[75].

Dezavantajları:

- Yeterli miktarda karaciğer dokusu alınamaması

- Karaciğerin histolojik olarak bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmesi
- Kanama, ağrı vb. biyopsi komplikasyonları
- Hastalar tarafından tekrarının istenmemesi

Birçok dezavantajı olması nedeniyle alternatif noninvaziv testlerle yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır.



Şekil 3. Knodell, Metavir ve Ishak hepatik fibrozis evreleme sistemlerinin karşılaştırılması[75]

Non-invaziv testler

Karaciğer elastikiyetinin ultrasonografik olarak değerlendirildiği transient elastografi yöntemi veya serumdan bakılan bazı biyobelirteçler karaciğer biyopsisi yerine kullanılmakta ancak fibrozis derecesi düşük olan ve non-invaziv testlerle saptanamayan hastalarda hastalık şiddetini belirlemek için biyopsi gerekebilmektedir (Tablo 1) [75].

Tablo 1. Hepatit C Hastalarında Hepatik Fibrozisin Öngörülmesi İçin Noninvaziv Testlerin Performansı[75]

Test	Fibrozis evreleme sistemi	Histolojik fibrozis (F) evreleme karşılaştırması	Sensitivite	Spesifite	Fibrozis -Siroz için PPV (%)	Test doğruluğu**
APRI	Ishak	F0-2 ile F3-6	41	95	88	70
		F0-4 ile F5-6	89	75	57	77
FibroSure	METAVIR	F0-1 ile F2-4	100	22	50	57
		F0-2 ile F3-4	70	95	91	81
Transient elastografi	METAVIR	F0-1 ile. F2-4	56	91	88	68
		F0-3 ile. F4	86	96	78	94
* APRI, Aspartat aminotransferaz (AST)-trombosit oranı indeksi; PPV, pozitif tahmin değeri						
** Doğruluk = (duyarlılık) (yaygınlık) + (özgüllük) (1- yaygınlık)						

Transient elastografi (TE) (Fibroscan)

Karaciğer sertliğini ve esnekliğini ultrason dalgalarını kullanarak ölçen bir cihazdır. TE ile sertliği ölçülebilen karaciğer hacmi biyopsiyle alınabilecek karaciğer dokusunun 100 katına denk gelmesi sebebiyle karaciğer parankimini karaciğer biyopsisine göre daha iyi değerlendirdiği kabul edilmektedir[76]. TE karaciğer dokusunu değerlendirmede hızlı, ucuz, tekrarlanabilen ve ağrısız bir yöntemdir.

Ancak birtakım kısıtlamaları bulunmaktadır:

- Asit
- Dar interkostal aralık
- Obezite
- Akut viral Hepatit

Bu bilgiler ışığında tanı, takip ve tedavi stratejisi belirlemekte önemli bir araç olarak görülmektedir. Serumdaki biyolojik belirteçler ile TE'nin kombine kullanılmasıyla

gereksiz biyopsilerin önlenebileceği ve uygun hastalarda karaciğer biyopsisi yapılacağı düşünülmektedir.

2.5. Hepatit C Enfeksiyonunun Tedavisi

HCV hem akut hem de kronik hepatite neden olabilir. Akut süreç kendi kendini sınırlar, nadiren karaciğer yetmezliğine neden olur ve genellikle kronik enfeksiyona yol açar. Kronik HCV enfeksiyonu genellikle uzun yıllar boyunca ilerleyici bir seyir izler ve sonuçta siroz, hepatoselüler karsinom ve karaciğer nakli ihtiyacı ile sonuçlanabilir. Kronik HCV enfeksiyonunun başarılı antiviral tedavisi, karaciğer hastalığının ilerlemesini durdurur ve karaciğere bağlı morbidite ve mortalitede iyileşme ile ilişkilidir.

HCV tedavisinin klinik amacı enfeksiyonun iyileştirilmesidir. Klinik ortamda ve HCV tedavisi denemelerinde tedavi başarısının göstergesi, tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra saptanamayan bir HCV viral düzeyi olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıtır . Bu zaman periyodundaki bir kalıcı viral yanıt , HCV enfeksiyonunun etkili bir tedavisi olan HCV'nin sürekli temizlenme şansının > yüzde 99 ile ilişkilendirilmiştir[77]. Kalıcı viral yanıt ayrıca mortalitenin azalması, karaciğerle ilişkili komplikasyonların azalması ve yaşam kalitesinin artması gibi hasta için önemli sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir.

Siroz için noninvaziv testler, eğer kolaylıkla mevcutsa, ilerlemiş fibrozis veya sirozu da tespit edebilir. Bununla birlikte, kompanse sirozu olan ve olmayanlar için başlangıç tedavi rejimleri büyük ölçüde aynı olduğundan, dekompanse siroz için klinik şüphe (örn. asit, öykü) olmadığı sürece tedavi kararlarının verilmesinde fibroz için invaziv olmayan testler gerekli değildir. Tedavi rejimlerini belirlemek için gerekli olmasa da, ileri fibrozis veya sirozun belirlenmesi klinik bakım açısından önemini korumaktadır çünkü bu hastalar hepatoselüler karsinom açısından sürekli gözetime ihtiyaç duymaktadır.

Tedaviye etki edebilecek durumların değerlendirilmesi gerekir. HIV, HBV enfeksiyonu ve hamilelik testleri dahildir. Ek olarak, hastanın aldığı tüm ilaçları

(reçeteli, reçetesiz ve bitkisel ilaçlar) gözden geçirmek, ilaç etkileşimi açısından değerlendirilmelidir.

HCV’de tedavi yönetimini kolaylaştırmak amacıyla tedavi yanıtları tanımlanmıştır [78].

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin 4. haftasında HCV RNA’nın negatifleşmesidir.

Erken virolojik yanıt (EVR): Tedavinin 12. haftasında HCV RNA’nın en az 2 log azalması veya negatifleşmesidir.

Çok hızlı virolojik yanıt (vRVR): Tedavinin 2. haftasında HCV RNA’nın negatifleşmesidir.

Parsiyel (kısmi) yanıt: 12 haftalık tedaviden sonra HCV RNA’da >2 log azalma olmasına karşın saptanabilir HCV RNA olmasıdır.

Yanıtızsızlık: 12 haftalık tedaviden sonra saptanabilir HCV RNA olmasıdır.

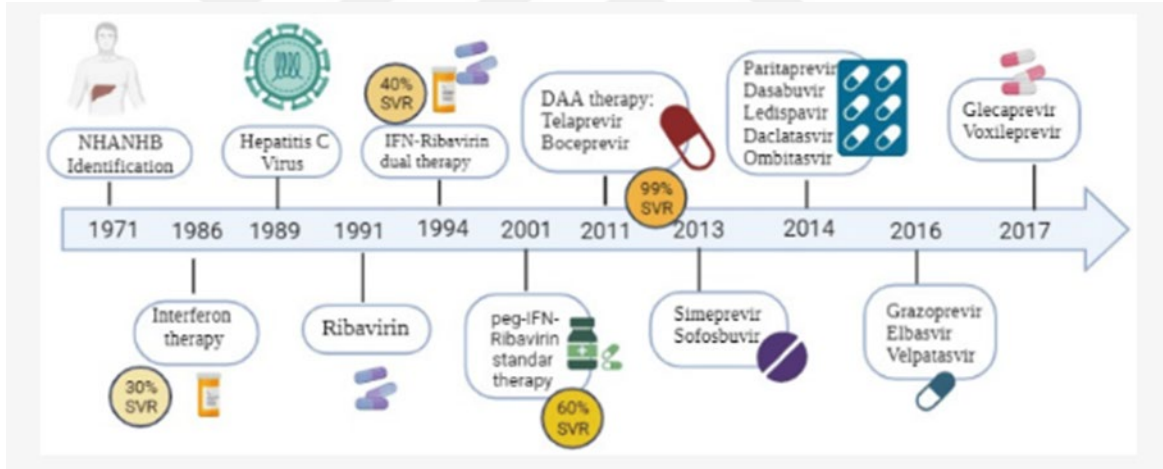
Viral alevlenme (breakthrough): Tedavi altında negatifleşen HCV RNA’nın tedavi devam ederken yeniden pozitifleşmesi ve ALT yükselmesidir.

Relaps (Nüks): Tedavi sonunda negatifleşen HCV RNA’nın tedavi bittikten sonra pozitifleşmesi, saptanabilir düzeye yükselmesidir.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY): Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) hassas moleküler yöntemlerle serumda HCV RNA’nın saptanamamasıdır.

Kronik hepatit C tedavisinin ana amacı, tedavi tamamlandıktan 12 ya da 24 hafta sonra HCV RNA’nın kanda saptanamaması olarak tanımlanan kalıcı viral yanıtı (KVY) sağlayarak, hepatoselüler karsinom gelişim riskini, bu hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacını azaltmaktır [79]. KVY elde edilen hastaların %99’undan fazlasında 5 yıl içinde nüks görülmemiş olup bu durum virolojik kür olarak tanımlanmıştır. KVY, inflamasyon ve fibroziste gerileme, Hepatosellüler Kanser riskinde azalma ve karaciğere bağlı mortalite oranlarında ciddi düşüşle birlikte. HCV’nin keşfinden sonra tedavi ile ilgili çalışmalar başlamıştır. İlk olarak standart interferon (IFN) tedavisi uygulanmış daha sonra tedaviye guanozin analogu olan ribavirin (RBV) eklenmiş akabinde haftada bir pegile INF alfa enjeksiyonu ile oral RBV kombinasyonu uygulanmıştır. Bu tedavi ile

KVY oranları genotip 1 ve 4 de %50'ye , genotip 2 ve 3'de %80'e ulaşmıştır [80]. Halsizlik, grip benzeri semptomlar, gastrointestinal bozukluklar, nöropsikiyatrik semptomlar ve anemi gibi tedavi ile ilişkili yan etkilerin fazla olması nedeniyle genellikle zor tolere edilmektedir. Hastaların üçte birinden fazlasında doz azaltımı, %10'unda ise tedavinin kesilmesi gerekmektedir [81,82]. HCV, replikasyonu için NS2/3 otoproteaz, NS3 helikaz, NS3/4A serin proteaz ve NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz dahil en az dört enzim kodlar [83]. IFN ve RBV gibi hepatit C virüsüne spesifik olmayan moleküllerin aksine direkt etkili antiviral (DEA)'ler bu proteinlere özgüdür ve replikasyonu inhibe eder [84]. Bu grupta onaylanan ilk iki ilaç Telaprevir (TEL) ve Boceprevir (BOC) dir. 2015 yılında yeni DEA'lerin tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde devrim yaşanmıştır (şekil 4)



NANBH: A ve B olmayan hepatit; IFNa: interferon alfa; Peg-IFN: pegile interferon-alfa; SVR: kalıcı viral yanıt

Şekil 4. HCV tedavisinin zaman içinde değişimi ve KVY oranları

Daha önceden tedavi almış olsun ya da olmasın, HCV RNA pozitif KHC olan her hasta ilaçlara bir kontrendikasyon yoksa tedavi adayıdır. Herhangi bir nedenle yaşam beklentisi bir yıldan az olanlarda tedavi önerilmemektedir ancak tedavi kararı hastaya göre verilmelidir. MELD skoru 20'den fazla ve transplantasyon planlanan

hastalarda, antiviral tedavi transplantasyon sonrasına bırakılabilir. Ancak operasyona 6 ay içinde alınmayacaksa antiviral tedavi verilebilir[85].

2.5.1. İnterferon (IFN)

IFN'lar 1980 yılından beri HCV tedavisinde kullanılmaktadır. PEG-IFN'lar, bir makromolekül olan polietilen glikolün, klasik IFN molekülüne bağlanmasıyla ortaya çıkan PEG alfa 2a ve alfa 2b dir. PEG alfa 2a, 40 kilo dalton büyüklüğünde, vücut sıvılarına sızmadığından sabit dozda kullanılan bir interferondur. 180 mikrogram/hafta, subkutan kullanılır. PEG alfa 2b, 12 kilo dalton büyüklüğünde olup vücut sıvılarına sızabilmektedir. Bu nedenle kiloya ayarlı olarak 1,5 mikrogram/kg/hafta kullanılır [86].IFN tedavileri esnasında başlıca yan etkiler ; halsizlik, uykusuzluk, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ağrısı, gribal enfeksiyon bulguları, irritabilite, depresyon, konsantrasyon kaybı, libido azalması, alopesi, hipotiroidi, hipertiroidi, hipoglisemi, hiperglisemi, kas ve eklem ağrılarıdır. Bunlardan en sık görüleni gribal enfeksiyon bulgularıdır[87,88].

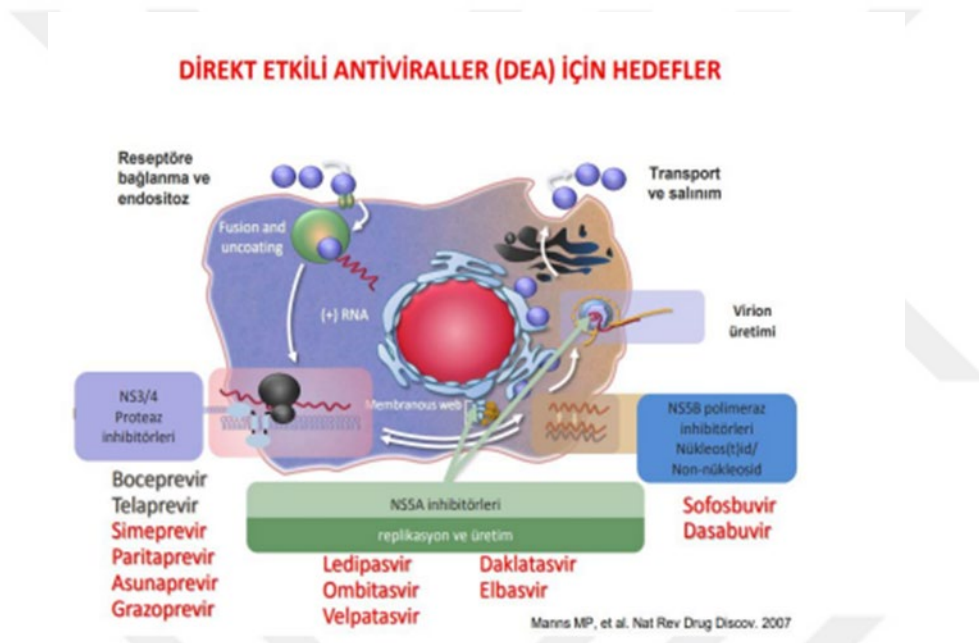
2.5.2. Ribavirin

RBV sentetik bir guanozin analogudur. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de virüstatik ve immünmodülatör etkileri olduğu düşünülmektedir [89]. 75 kilogram ve üzeri hastalarda 1200 mg/gün, 75 kilogramın altındaki hastalarda 1000 mg/gün ve toplam doz ikiye bölünerek verilir. Metaboliti olan ribavirin trifosfat, eritrositlerde plazma konsantrasyonunun 60 katı birikir bu nedenle hemolize ve hemolitik anemiye yol açar. Hemogloblin düzeyi 10 g/dL'nin altına inerse doz yarıya indirilir, 8,5 g/dL'nin altına inerse tedavi kesilir. Ayrıca bulantı, kaşıntı, döküntü, hipotansiyon, bradikardi, depresyon, iştahsızlık, baş ağrısı, alopesi gibi yan etkileri bulunmaktadır [90,91]. Gebede ve gebelik planlayan kadınların eşlerinde kullanımı kontrendikedir. İlacı bıraktıktan 6 ay sonra kadar da gebe kalmaları önerilmemektedir. HCV tedavisine başlanılan 1991 yılından bu yana klasik IFN ile 6 aylık tedaviler sonucunda %6, 48 haftalık klasik IFN tedavileri sonucunda %16, PEG-IFN ile %25, klasik IFN + RBV kombinasyonu ile %41, PEG-IFN + RBV kombinasyonu ile %54 KVV elde edilmiştir [88,91]. KVV oranları HCV genotipine göre belirgin farklılık

göstermektedir. Yapılan çalışmalarda KVV oranları genotip 1'de %38-41, genotip 2'de %93, genotip 3'de %79, genotip 4'de %69 bulunmuştur [92].

2.5.3. DİREK ETKİLİ ANTİVİRALLER (DEA)

DEA ilaçlar genel olarak etki ettikleri genom bölgesine göre gruplandırılır (şekil 5). NS3/4 gen bölgesi proteinlerini etkileyen proteaz inhibitörleri, NS5A gen bölgesi inhibitörleri ve NS5B gen bölgesinde kodlanan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri ve siklofilin inhibitörleri olmak üzere dört grupta toplanır [93].



Şekil 5. DEA ajanlar ve etki ettikleri bölgeler

2.5.3.1. PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ (Pİ)

NS3/4A proteaz; HCV hücre siklusundaki önemli rolü nedeni ile HCV tedavisinde önemli bir yer edinmiştir [92]. Pİ grubu ilaçlar genotip 1 HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılacak oral antiviral rejimlerin önemli bir bileşenidirler. Boceprevir (BOC) ve telaprevir (TEL) 2011 yılında onaylanmıştır ancak antiviral direnç majör sorunlarıdır ve tek başına kullanımda 4 gün gibi kısa sürelerde oluşabilmektedir [94]. IFN ve RBV ile kombinasyon şeklinde kullanılmaları bu rejimin diğer bir dezavantajıdır.

Telaprevir (TEL)

TEL; HCV NS3/4A serin proteaz enziminin selektif alfa ketoamid peptidomimetik inhibitörüdür. Genotip 1a ve 1b'ye karşı mükemmel antiviral etkiye sahip iken genotip 3 ve 4 de etkin değildir. Ancak yan etki oranları % 50'nin üzerindedir [95]. Bu rejimde döküntü ve anemi ön plandadır. TEL bazlı rejim 12 haftalık üçlü tedavi ile başlar, ikili tedavi ile devam eder. İkili tedavinin süresi daha önceki tedavi durumu ile 4.ve 12. haftalardaki HCV-RNA düzeyine göre belirlenir. Buna yanıtı dayalı tedavi (RGT) adı verilir.Orta ve ağır böbrek yetmezliği olanlarda kullanımına ilişkin veri olmamakla beraber CTP B ve C karaciğer hastalarında kullanılmaz [94,96].

Bocepravir (BOC)

BOC; peptidomimetik ketoamid yapısında olan NS3/4A proteaz inhibitörüdür. Genotip 1,2,5,6 ya karşı etkin iken, genotip 3'e karşı etkin bulunmamıştır [97]. TEL'e göre daha iyi tolere edilir. Bu rejimde yan etki olarak anemi ve tat bozukluğu daha sık görülmektedir. BOC bazlı rejim 4 haftalık ikili tedavi ardından üçlü tedavi şeklinde uygulanır. Bazı vakalarda ikili tedavinin süresi 4, 8.ve 24. hafta yanıtlarına göre uzatılabilir [98].Sonuç olarak yan etkilerinin çok fazla olması, dozlama rejimlerinin kompleks olması,sadece genotip 1 hastalara etki edebilmesi, ileri fibrozisi ve sirozu olanlarda düşük KVV oranları nedeniyle daha etkin tedaviler geliştirilmiştir.

2.5.3.2. 2. Kuşak NS3 4A Proteaz İnhibitörleri

Simeprevir, Asunaprevir, Paritaprevir, Grazoprevir, Voksilaprevir, Glekaprevir diğer proteaz inhibitörü ilaçlardır.

Simeprevir (SMV)

150 mg kapsül tek doz olarak alınmaktadır. GT1a hastalarında NS3 Q80K polimorfizmi simeprevir ve asunaprevire duyarlılığı azaltmaktadır [99]. Bu, proteaz inhibitörlerinin azalmış aktivitesiyle ilişkili olarak HCV genomunun NS3 proteaz bölgesinde doğal olarak oluşan bir polimorfizmdir [100]. Genotip 1a ile enfekte olan hastalarda bu mutasyon %22-30 sıklıkta görülebilir. En sık yan etki döküntü (fotosensitive), kaşıntı ve bulantı olup %19 olguda hafif düzeyde geçici indirekt bilirubin artışı yapabilir. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilirken, CTP B karaciğer

yetmezliğinde önerilmemekte, CTP C de ise kullanımı kontraendikedir. Asunaprevir günde iki kez alınmaktadır. Paritaprevir farmakolojik olarak boosteretkisinden yararlanılmak için ritonavir ile birlikte kullanılmaktadır. Grazoprevir pangenotipik etkili bir Pİ'dir.

2.5.3.3. NS5B İNHİBİTÖRLERİ

Bu ilaçların hedefi konak hücrelere entegre olmayan viral proteinlerdir. NS5B bölgesinden RNA bağımlı RNA polimeraz kodlanır. Polimeraz inhibitörleri nükleozid inhibitörler (Nİ) ve nonnükleozid inhibitörler (NNİ) olarak ikiye ayrılır. Nİ'ler viral polimerazlar için alternatif substratlar olarak davranırken, NNİ'ler polimerazın alosterik inhibitörü gibi davranırlar. İn vitro çalışmalar Nİ'lerin, NNİ'lere oranla ilaç direncine karşı daha yüksek bariyere sahip olduğunu göstermiştir [101]. HCV genotiplerinin hepsinde aktif alan yüksek düzeyde korunduğu için pangenotipik etkilidirler. Valositabin klinik denemelerde kullanılan ilk polimeraz inhibitörüdür, fakat risk/fayda profili nedeniyle artık üzerinde çalışılmamaktadır.

Nükleozid Polimeraz İnhibitörleri

Sofosbuvir (SOF)

SOF, HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin pangenotipik inhibitörüdür. Oral yoldan 400 mg/gün dozunda kullanılır. Emilimi yiyeceklerden etkilenmez. Büyük çoğunluğu vücutta defosforile edilerek GS-331007 nükleozid metaboliti şeklinde atılır. Atılımı %80 oranında böbreklerden, %15 dışkı yoluyla . Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Ancak ağır böbrek yetmezliği olan, glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dak olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Bu durumda serumda SOF düzeyi çok yüksek düzeylere çıkabilir. Diyaliz gereksinimi olan böbrek yetmezlikli hastalarda güvenilirliği ve uygun dozu belirlenmemiştir [102,103]. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan düzeyi değişmezken, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda serum düzeyi 2,3 kat artmaktadır [104]. Yan etkisi özellikle RBV ile kombine kullanımlarda belirgin olan yorgunluk ve baş ağrısı olup %20 oranında gözlenir. Ayrıca kreatinin kinaz, amilaz ve lipaz enzimlerinde hafif yükselmeler de gözlenmiştir [102,104,105]. SOF sitokrom p450 ile metabolize edilmez; ancak P-gp

tarafından taşınır. Güçlü P-gp indükleyici ilaçlar SOF'un plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürür ve tedavi edici etkinliğinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle SOF, rifampisin, karbamazepin, fenitoin veya sarı kantaron otu gibi P-gp'nin bilinen indükleyicileriyle birlikte kullanılmamalıdır. Diğer potansiyel etkileşimler rifabutın, rifapentin ve modafinille ortaya çıkabilir. Antiretroviral ilaçlarla önemli ilaç- ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir. SOF içeren tedavi rejimleri aritmi tedavisi için amiodaron kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden aritmilere neden olabileceği için kontrendikedir. Amiodoron kesilmesinden en az 3 ay sonra sofosbuvir içeren rejimler kullanılabilir. Merisitabin oral bir sitidin nükleozid analogu olup, HCV NS5B polimerazın potent ve selektif bir inhibitörüdür. Ülkemizde kullanılmamaktadır.

2.5.3.4. Nonnükleozid Analogları

Dasabuvir, Setrobuvir, Filibuvir, Tegobuvir çalışmaları devam eden ajanlar olup ülkemizde bulunmamaktadır.

2.5.3.5. NS5A İNHİBİTÖRLERİ

Ledipasvir (LDV), velpatasvir (VEL), ombitasvir (OBV), daklatasvir (DCV) bu grupta yer alan ajanlardır.

2.5.3.6. SIKLOFİLİN BAĞLAYAN MOLEKÜLLER

Debio 025 (alisporivir), NIM811, SCY-635 bu grupta yer alır.

2.5.3.7. DEA KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

DEA ilaçlar tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişmesi gözlenir. Bu nedenle IFN'siz tedavilerde en az iki farklı genom bölgesine etki eden DEA ilaç kombine olarak kullanılmalıdır [106]. Tedavi süreleri 8-24 hafta arasında değişmektedir ve KVV oranları %100'lere yaklaşmaktadır. Güncel tedavide kullanılan ilaçlar tablo 1'de özetlenmiştir. Çok fazla ilaç etkileşimi bulunmaktadır. Bu nedenle hasta tedaviye başlamadan ya da tedavi sırasında başka bir ilaç kullanılacaksa mutlaka ilaç etkileşimi kontrol edilmelidir.

Sofosbuvir+ledipasvir

400 mg sofosbuvir ve 90 mg ledipasvir tek tablet olarak günde bir kez alınmaktadır. Kombinasyonun en sık yan etkisi baş ağrısı ve halsizliktir. Rosuvastatin kontraendikedir, diğer statinlerle kullanırken dikkatedilmelidir. Ayrıca, yüksek doz

proton pompa inhibitörleri de etkisini azaltır [107]. Karaciğer yetmezliğinde kullanılırken, GFR<30 ml/dk olan böbrek hastalarında kullanılmamalıdır.

Sofosbuvir+ velpatasvir

400mg sofosbuvir ve 100 mg velpatasvir tek tablet olarak günde bir kez alınmaktadır. Her iki ilaçta pangenotiptir.

Sofosbuvir (400 mg), velpatasvir (100 mg), voxilaprevir (100 mg)

Tek tablet olarak yemekle birlikte alınmalıdır. CTP B ve C olan sirozlu hastalarda kullanımı kontraendikedir. En sık yan etkisi baş ağrısı, kusma ve ishaldir. SOF ve VEL ile kullanılmaması gereken ilaçlara ek olarak siklosporin ve dabigatranla kullanımı kontraendikedir. Ayrıca oral kontraseptiflerden etinil östradiol içerenlerle kullanımı önerilmemektedir.

Ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir (PrOD rejimi)

Paritaprevir 75 mg+ritonavir 50 mg+Ombitasvir 12.5 mg tek ilaç halindedir ve sabah 2 tablet alınır. Dasabuvir 250 mg olup günde 2 kere alınır. Genotip 1'de kullanılır. CTP B ve C olan sirozlu hastalarda kullanımı kontraendikedir. Böbrek bozukluklarında ise güvenle kullanılabilir. En sık yan etkisi halsizlik ve bulantıdır.

Grazoprevir (100mg) + elbasvir (50 mg)

Günde tek tablet olarak kullanılır. Böbrek yetmezliği ve diyalize giren hastalarda güvenli olup CTP B ve C karaciğer sirozunda kullanımı önerilmemektedir. Halsizlik ve baş ağrısı, nadiren (%0.8) ciddi ALT yüksekliği olabilir.

Glekaprevir (100mg) + pibrentasvir (40 mg)

Yemekle günde bir kere üç tablet alınması önerilir. Böbrek yetmezliği ve diyalizde güvenle kullanılabilir. CTP B ve C de kullanılması önerilmez.

Tedavi yanıtı izleminde HCV RNA kullanılır, saptama alt sınırı ≤ 15 IU/mL olmalıdır. HCV core Ag düzeyinin EIA ile ölçümü ise bir alternatiftir. HCV RNA /HCV core Ag; tedavi öncesi, tedavinin ikinci ve dördüncü haftasında, tedavi sonu ve tedavi sonrası 12. ve 24. haftalarda bakılmalıdır. Ülkemizde sağlık uygulama tebliği (SUT) doğrultusunda tedavi başlanmaktadır. 2019'da güncellenen şartlara göre;

- 1) HCV genotip 1b ile infekte nonsirotik hastalarda PrOD rejimi toplam 12 hafta tedavisine da 8 hafta Glekaprevir + Pibrentasvir tedavisi geri ödemeye girmiştir.
 - 2) HCV genotip 1a ve 1b ile enfekte sirotik (Child A, B ve C) hastalarda, 24 hafta SOF/LDV + RBV ve 12 hafta SOF/LDV tedavilerine ek olarak 12 hafta Glekaprevir +Pibrentasvir tedavisi de geri ödemeye girmiştir.
 - 3) HCV genotip 4 ile infekte nonsirotik ve sirotik Child A hastalarda 12 haftalık (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin tedavisine ek olarak 8 hafta Glekaprevir +Pibrentasvir tedavisi; sirotik Child B ve C hastalarda ise 24 hafta SOF/LDV + RBV ve 12 hafta SOF/LDV tedavilerine ek olarak 12 hafta Glekaprevir + Pibrentasvir tedavisi de geri ödemeye girmiştir.
 - 4) Tedavi deneyimli HCV genotip 1 ve 4 ile infekte hastalarda, daha önceki SUT ile geri ödemedede olan tedavilere ek olarak nonsirotik hastalarda NS5A inhibitörü naiv olan hastalar için 8 hafta Glekaprevir+Pibrentasvir, NS5A inhibitörü deneyimli iseler 16 hafta Glekaprevir+Pibrentasvir tedavisi de geri ödemeye girmiştir.
 - 5) Tedavi deneyimli HCV genotip 1 ve 4 ile infekte hastalarda, daha önceki SUT ile geri ödemedede olan tedavilere ek olarak sirotik hastalarda NS5A inhibitörü naiv olan hastalar için 12 hafta Glekaprevir+Pibrentasvir, NS5A inhibitörü deneyimli iseler 16 hafta Glekaprevir+Pibrentasvir tedavisi de geri ödemeye girmiştir.
- Tedaviye başlamak için karaciğer biyopsi şartı ise kaldırılmıştır.

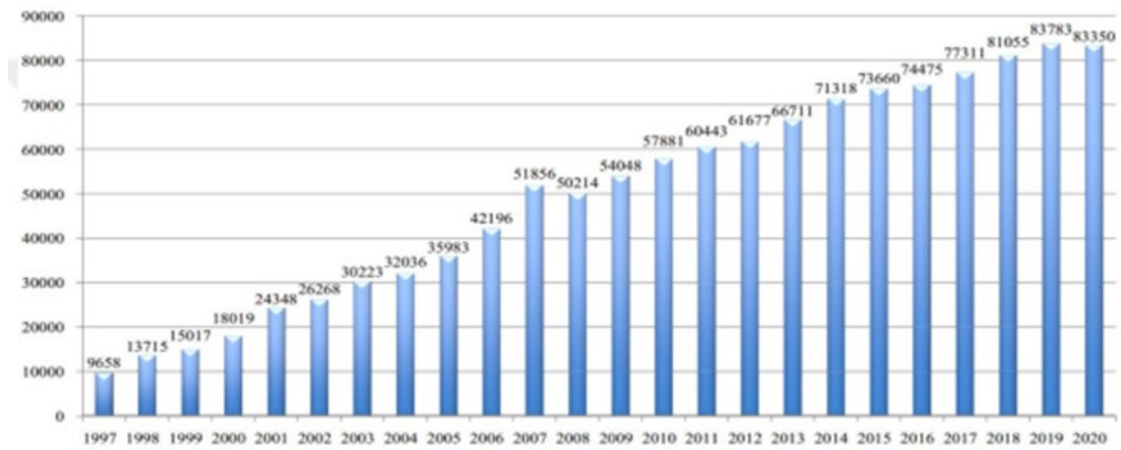
2.6. Renal Replasman tedavileri ve Transplantasyon

Bireysel faktörler, altta yatan hastalığa bağlı faktörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) grubu ilaçlar ile kan basıncı kontrolü sağlanması gibi müdahalelerle KBH progresyonunun ivmesi kişiden kişiye değişmektedir. Bu yüzden ne zaman RRT gerekebileceğini belirlemek zordur. eGFR < 30 mL/dk/1.73 m² olan hastalar mutlaka nefroloğa sevk edilmelidir. Bu hasta grubu RRT'leri, avantaj ve dezavantajları hakkında bilgilendirilmelidir ve tedavi seçiminde hastalara aktif rol verilmelidir. Replasman tedavilerini istemeyen hastalara konservatif tedavi protokolü hakkında da danışmanlık verilmelidir [108]. Birçok çalışmada KBH'si olan hastaların nefroloğa sevki ile RRT başlanma gereksinimi

arasındaki süre 6 aydan kısa ise sevk geç yapıldığı kabul edilmiştir. Geç sevk edilen hastalar RRT'ye uyum sağlamakta güçlük yaşamaktadır[109].

RRT seçenekleri hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyondur. Tercih edilen yöntem hasta henüz diyalize girmeden yapılan preemtif böbrek naklidir. KDIGO eGFR<20 mL/dk/1.73 m²'nin altına düşen ve son 6-12 ayda KBH progresyon kanıtı olan hastalara preemtif nakil düşünülmesini önermektedir. Ancak hasta nakil için uygun bir aday değilse ve uygun vericisi yoksa bir diyaliz yöntemi replasman tedavisi olarak seçilir. Hemodiyaliz en sık kullanılan RRT yöntemidir [110].

Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2020 Yılı Özet Raporu'na göre 2020 yılının sonunda RRT alan hasta sayısı 83.350 olarak saptanmıştır ve yıllar içerisinde RRT alan hasta sayısının giderek arttığı tespit edilmiştir (Şekil 6). Son dönem böbrek hastalığının artışı ile orantılı olarak prevalans (0,0009968) ve insidansı (0,000138) artmaktadır. Türkiye'de renal replasman tedavilerinin tercih sıklığı sırayla hemodiyaliz (%72.7), transplantasyon (%23.3), periton diyalizi (%4.06) şeklindedir. Son yıllarda HD'nin tüm replasman tedavileri arasındaki payında azalma olmuştur (2020'de %72.7, 2017'de %81.7)[111,112].



Şekil 6. RRT alan hastaların yıllara göre seyri

Böbrek nakli son dönem böbrek hastalığı (SDBH)'da tercih edilen RRT yöntemidir. Başarılı bir nakil hastaların uzun dönem sonuçlarını iyileştirmekte, mortalite ve morbiditesini azaltmakta ve hayat standartlarını yükseltmektedir. Nakil sonrası birkaç aylık zaman diliminde mortalite daha yüksek olmakta ancak zaman içinde sağkalım belirgin artmaktadır [113]. Diyaliz hastalarında yıllık mortalite %15-20 civarında olup, 5 yılda %60'a varmaktadır. Buna karşın kadavradan transplantasyon yapılan hastalarda bu oran yıllık %8'in altına düşmekte, canlı vericili transplant hastalarında ise %4'ün altına 12 düşmektedir. Diabeti olan diyaliz hastalarının 3 yıllık sürvisi %50 civarı olup özellikle genç ve diyabetik hastalarda transplantasyon çok büyük avantaj getirmektedir. Böbrek nakli diyaliz yöntemleri ile kıyaslandığında sağlık harcamalarını azaltmaktadır. Nakil sonrası ilk yılda bakıldığında sağlık giderleri daha yüksek saptanmış ancak uzun süreli takipte diyaliz yöntemlerinin çok altında kalmıştır

2.7 Böbrek Nakili Alıcılarında HCV Enfeksiyonu

2.7.1. Epidemiyoloji

Böbrek nakli alıcıları arasında HCV enfeksiyonunun bildirilen prevalansı yaklaşık yüzde 1,8 ila 8'dir ve zamanla azalıyor gibi görünmektedir [6]. HCV enfeksiyonu olan çoğu transplant alıcısı, enfeksiyona transplantasyondan önce diyaliz sırasında yakalanmıştır [7]. Donörlerin taranması nedeniyle böbrek nakli yoluyla HCV'nin bulaşması nadirdir [7], ancak HCV enfeksiyonu olan donörlerden alınan organlar, HCV için oldukça etkili tedavilerin mevcut olması nedeniyle enfeksiyonu olmayan alıcılar için giderek daha fazla kullanılmaktadır.

2.7.2. Hcv Seyri ve Komplikasyonları

Kronik HCV enfeksiyonu olan tüm hastalar nakil sonrası yakın takip edilmeli ve antiviral tedavi açısından değerlendirilmelidir. Böbrek nakli alıcıları HCV enfeksiyonu başarılı bir şekilde tedavi edilinceye kadar, HCV ile ilişkili böbrek hastalığı ve karaciğer hastalığının ortaya çıkması veya tekrarlaması açısından yakından takip edilmelidir.

Kalıcı viral yanıt (KVY) sahip hastalar

Transplantasyon sonrası ilerlemiş fibrozis veya sirozu olan tüm hastalar, KVY elde edip etmediklerine bakılmaksızın, hepatoselüler karsinom ve diğer komplikasyon riski altında olmaya devam ettikleri için sürekli takip gerektirir.

2.7.2.1 Proteinüri ve Böbrek Patolojileri

Kronik HCV enfeksiyonu olan böbrek nakli alıcıları, her altı ayda bir, spot idrar proteini/kreatinin oranı veya 24 saatlik idrarda protein tayini yoluyla proteinüri açısından test edilmelidir [114]. Yeni başlayan proteinüri (idrarda protein/kreatinin oranının >1 g/g olması veya iki veya daha fazla kez 24 saatlik idrar proteininin 1 g'dan fazla olması) veya tanımlanabilir başka bir neden olmaksızın mikroskopik hematüri allograft biyopsisini gerektirir. Proteinüri, HCV enfeksiyonu olan böbrek nakli alıcılarında böbrek hastalığının en sık görülen belirtisidir ve bu hastalarda böbrek allograftında hastalığın bir belirteci olarak kullanılmıştır [115,116].

Membranoproliferatif glomerülonefrit

MPGN, enfeksiyonu olmayan alıcılarla karşılaştırıldığında HCV enfeksiyonu olan transplant alıcıları arasında daha yaygındır [115,116]. Miks kriyoglobulineminin eşlik ettiği veya etmediği, hem tekrarlayan hem de de novo MPGN tanımlanmıştır [115]. HCV enfeksiyonu olan alıcılarda De novo MPGN'nin SDBH'ına ilerleme olasılığı daha yüksektir [116,117].

Membranöz Nefropati

Membranöz nefropati (MN), böbrek nakli alıcılarında HCV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir [118]. Ancak etiyolojik bir ilişkinin olup olmadığı açık değildir ve tüm çalışmalar bir ilişki göstermemiştir [119].

Renal Trombotik Mikroanjyopati

Renal trombotik mikroanjyopati (TMA), HCV enfeksiyonu olan böbrek nakli alıcılarında, özellikle de antikardiyolipin antikoru bulunanlarda daha sık görülebilir [120,121].

Transplant Glomerülopati

HCV enfeksiyonunun, genellikle kronik reddin glomerüler bir belirtisi olduğuna inanılan transplantasyon glomerülopatisi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bir

çalışmada, transplantasyon glomerülopatisi olan hastalarda HCV enfeksiyonunun prevalansı yüzde 36 iken, genel böbrek transplantasyonu popülasyonunda bu oran yüzde 4,8'dir [121]. Transplant glomerülopatinin, HCV enfeksiyonu olan alıcılarda graft kaybına kadar daha hızlı ilerlediği görüldü [121].

HCV ile ilişkili glomerüler hastalığın tanısı genellikle böbrek biyopsisi ile konur. Transplantasyon glomerülopatisinin hem MPGN hem de MPGN paterni, mesanjiyal hücre proliferasyonu ve glomerüler bazal membran bölünmesiyle ortaya çıkar ve ışık mikroskopunda sıklıkla ayırt edilemez. MPGN hastalarında böbrek biyopsisinde glomerüler hastalıktan HCV enfeksiyonunun sorumlu olup olmadığını belirlemenin bir yolu yoktur.

2.7.2.2. Karaciğer Patolojileri

HCV enfeksiyonu, böbrek nakli sonrası karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir [7]. Etkili antiviral tedavinin bulunmasından önce yayınlanan çalışmalara ilişkin bir araştırma, HCV enfeksiyonu olan alıcılar arasında, enfeksiyonu olmayan alıcılara kıyasla daha yüksek oranda transplantasyon sonrası karaciğer hastalığı olduğunu göstermiştir [122,123]. Karaciğer hastalığının ana şekli kronik hepatittir. Ayrıca böbrek transplantasyonunu takiben belirgin kolestaz ve hızla ilerleyen karaciğer yetmezliği ile karakterize fibrozan kolestatik hepatit de tanımlanmıştır [124]. Bazı çalışmalar, böbrek nakli alıcıları arasında HCV ile ilişkili karaciğer hastalığının, nakil yapılmayan hastalara kıyasla siroza daha hızlı ilerlediğini öne sürerken [125], diğerleri, böbrek nakli adaylarıyla karşılaştırıldığında nakil sonrası ilerlemenin daha yavaş olduğunu öne sürüyor [126].

Çalışmalar arasındaki sonuçlardaki farklılıklar, HCV enfeksiyonunun şiddeti ve süresindeki farklılıklara, transplantasyon sırasındaki komorbiditelere ve farklı immünsüpresif rejimlere atfedilmiştir [7]. Böbrek nakli alıcılarında çeşitli immünosupresyonun HCV enfeksiyonunun doğal seyri üzerindeki etkisi belirsizliğini koruyor [127].

2.7.2.3. Diğer Komplikasyonlar

Posttransplant Diabetes Mellitus

Böbrek nakli alıcılarında, HCV enfeksiyonu olup olmadığına bakılmaksızın, nakil sonrası diyabet taraması yapılması önerilir. Transplant alıcıları arasındaki HCV enfeksiyonu, genel popülasyonda olduğu gibi, transplantasyon sonrası diyabet riskinde daha fazla artışla ilişkilidir. Bu en iyi 10 çalışmayı ve 2502 nakil alıcısını içeren bir meta-analizde gösterilmiştir; bunların arasında HCV seropozitifliği, nakil sonrası diyabet olasılığının dört kat daha yüksek olmasını sağlamıştır [128]. Ayrıca, nakil öncesi başarılı antiviral tedavi, daha düşük nakil sonrası diyabet riski ve aynı zamanda insülin duyarlılığında iyileşme ile ilişkilidir [129]. Hem transplantasyon hem de transplantasyon dışı ortamlarda HCV enfeksiyonu olan hastalarda glukoz metabolizmasındaki anormalliklerle ilişkili merkezi mekanizmanın insülin direnci olduğu bulunmuştur [130].

Posttransplant Lenfoprolatif Hastalık (PTLH)

Hcv PTLH riskini artırabilir. 1011 karaciğer, kalp ve böbrek nakli alıcısı üzerinde yapılan bir çalışmada, PTLH prevalansı HCV-seropozitif alıcılar arasında HCV-seronegatif alıcılara kıyasla daha yüksekti (sırasıyla yüzde 3,6'ya karşı yüzde 1,2) [131]. Ayrıca bir vaka raporunda HCV viremisinin baskılanması nedeniyle PTLD'nin ortadan kalktığı ve immünsüpresyonun azaldığı gözlemlenmiştir [132]. PTLHli hastalar arasında HCV enfeksiyonu daha yüksek mortaliteyle ilişkilidir [133].

2.7.3. Hcv Tedavisi Zamanlaması

DEA'ların kullanımı, böbrek nakli öncesi ve sonrası HCV tedavisi paradigmasını dönüştürdü. İyileşme oranları daha geniş HCV popülasyonundakine benzer saptandığından DEA'lar diyaliz hastalarında ve nakil sonrasında güvenli bir şekilde kullanılabilir. Şu anda asıl dikkate alınan konu, Transplantasyonla ilişkili olarak HCV tedavisinin zamanlamasıdır. Tedaviyi planlarken göz önünde bulundurulması gereken diğer hususlar arasında canlı donöre karşı kadaverik donör, donör tipine göre bekleme listesi süresi, HCV ile enfekte kadaverik donörlerden organların kabulüne ilişkin merkeze özgü politika ve karaciğer fibrozunun şiddeti yer alır. Tedavinin zamanlamasını seçerken aday duyarlılığı ve hasta tercihi gibi diğer faktörler de

dikkate alınabilir. DEA tedavisinden önce nakil yapmayı seçen HCV ile enfekte hastalarda, nakil sonrası erken dönemde DEA tedavisinin, HCV'yi hızlı bir şekilde ortadan kaldırmak ve kalıcı HCV viremisinin zararlı sekellerini önlemek için önerilmektedir [134].

Klinik olarak anlamlı portal hipertansiyonu olmayan kompanse sirozlu hastalarda, uzun bir bekleme olmaksızın canlı donörden böbrek nakli bekleniyorsa, nakil sırasında olası ilaç-ilaç etkileşimleri endişesi nedeniyle HCV tedavisi nakil sonrasına kadar ertelenebilir. Canlı donörden böbrek naklinin 24 haftadan fazla gecikmesi muhtemelse, HCV tedavisi nakilden önce veya sonra önerilebilir; bu, KVV'nin doğrulanması için 12 haftalık tedaviye ve 12 haftalık takibe olanak sağlayacaktır. HCV ile enfekte olan ve klinik olarak anlamlı portal hipertansiyonu olmayan kompanse sirozu olan potansiyel böbrek alıcı adayları, bekleme süresini kısaltmak için hcv enfekte kadaverik böbrek listesinde antiviral tedaviyi redderek olabilirler. Bununla birlikte, hastanın HCV ile enfekte bir donörden böbrek almak için yazılı bilgilendirilmiş onam vermesi gerekir (alıcıda zaten enfeksiyon olsa bile). HCV ile enfekte donörlerden alınan böbreklerin HCV ile enfekte olmayan alıcılara nakledildiği bölgelerde, HCV ile enfekte donörlerden alınan böbreklerin artan kullanımı, HCV ile enfekte donör böbrekleri alan HCV pozitif alıcıların daha önceki bekleme süresi avantajını azaltmıştır. Bunun aksine, HCV ile enfekte bir donörden böbrek allograftı için beklenen bekleme süresi uzun olduğunda, hastaya nakil öncesinde HCV tedavisi önerilmelidir [134].

2.7.4. Hcv Tedavisi

Böbrek nakli alıcıları için ilaç seçiminde göz önünde bulundurulması gereken başlıca hususlar, böbrek fonksiyon bozukluğunun varlığı ve kapsamı, nakil popülasyonlarında belirli rejimi destekleyen kanıtlar ve bağışıklık baskılayıcı ajanla potansiyel etkileşimlerdir. Böbrek nakli alıcılarında çeşitli DEA rejimlerinin güvenliği ve etkinliği konusunda artık genel popülasyondakilerle tutarlı olarak iyi tolere edilebilirlik ve yüksek KVV oranları gösteren çok sayıda veri mevcuttur. İnterferon içermeyen rejimler, kronik HCV enfeksiyonu olan çoğu hasta için en etkili rejimler olmasına rağmen, kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde bunlara

erişilemeyebilir. Ancak bu gibi durumlarda bile interferon, allogreftin akut rejeksiyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğu için nakil alıcılarında kullanılmamalıdır [135]. İnterferona bağlı semptomatik akut rejeksiyon, işlevsel olmayan greftlerde (yani tekrar diyalize giren hastalarda) bile yaşanmıştır [136].

HCV enfeksiyonu için daha önce DEA tedavisi almamış hastalar;

Tüm genotipler için 12 hafta boyunca sofosbuvir-velpatasvir

Doğrudan veriler, bir avuç böbrek nakli alıcısının 12 hafta boyunca sofosbuvir-velpatasvir aldığı çeşitli gözlemsel çalışmalarla sınırlıdır [137,138]. Hepsi iyi allograft fonksiyonunu korurken KVV'e ulaştı.

Genotip 1 veya 4, 5 ve 6 için 12 hafta boyunca Ledipasvir-sofosbuvir

Genotip 1 veya 4 enfeksiyonu olan, daha önce tedavi görmemiş veya daha önce interferon tedavisi başarısız olmuş 114 böbrek nakli alıcısı üzerinde yapılan bir çalışmada, 12 veya 24 hafta boyunca ledipasvir-sofosbuvir, yüzde 100'lük bir KVV oranıyla sonuçlandı [139].

12 haftalık Glecaprevir-pibrentasvir, tüm genotipler için eşit derecede etkili bir alternatif seçenektir, ancak sofosbuvir içeren rejimlerle karşılaştırıldığında immünsüpresif ilaç dozu ayarlamalarına ihtiyaç duyma olasılığı daha yüksektir (örneğin, >100 mg siklosporin dozlarıyla verilemez) ve dekompanse karaciğer sirozu (Child-Pugh sınıf B veya C) olan hastalarda uygulanmamalıdır.

Genotip 1 olan ve başlangıçtaki NS5A direnciyle ilişkili substitüsyonları olmayan ve diğer seçenekleri kullanamayan hastalar için 12 haftalık elbasvir-grazoprevir, başlangıçta enfeksiyonu olmayan ve HCV enfeksiyonu olan donörlerden böbrek alan transplant alıcıları üzerinde yapılan küçük çalışmalarda değerlendirilen potansiyel bir alternatiftir [140]. Ancak önemli etkileşimler nedeniyle siklosporin kullanan hastalarda bu rejimi önerilmemekte ve dekompanse karaciğer sirozu olan hastalarda (Child-Pugh sınıf B veya C) uygulanmamalıdır.

DEA tedavisini takiben tekrarlayan HCV enfeksiyonu olan hastalar;

Tüm genotipler için 12 hafta boyunca Sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir

Ancak dekompanse sirozlu (Child-Pugh sınıf B veya C) hastalara uygulanmamalıdır ve bazı immünsüpresif ajanlarla ilaç etkileşimleri, tedaviyi zorlaştırabilir. Böbrek nakli alıcılarında sofosbuvir-velpatasvir-voksilaprevirin kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

Öneriler 2018 EASL yönergeleri ve ortak AASLD/IDSA yönergeleriyle tutarlıdır [141,142].

Rejim seçimi eGFR'den bağımsız olarak genellikle aynıdır; ancak Avrupa İlaç Ajansı (EMA), eGFR <30 mL/dak/1,73 m² olan hastalar için sofosbuvir bazlı rejimlerin yalnızca başka ilgili seçenek olmadığında kullanılması gerektiğini belirtmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA, sofosbuvirin diyaliz dahil böbrek hastalığının tüm aşamalarında kullanılabilceğini kabul etti. Giderek artan kanıtlar KBH evre 4/5'te Sofosbuvir kullanımını destekliyor. DEA ajanları için hastalarda böbrek fonksiyonuna yönelik doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak sofosbuvir içeren rejimler diyalizle temizlenir ve hemodiyaliz günlerinde seanstan sonra uygulanmalıdır. Periton diyalizi hastalarında doz verileri sınırlıdır. Ayrıca eGFR'si 30 ila 50 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda ribavirin dozu azaltılmalıdır. Üretici, şiddetli hemolitik anemi riski nedeniyle kreatinin klerensi <50 mL/dak olan ribavirin kullanımını önermemektedir. Ancak nakil alıcılarında, güvenlik önlemlerinin uygulanmasından sonra, eGFR 30 ila 50 mL/dak/1,73 m² olacak şekilde güneş ışığı 200 ve 400 mg'lık alternatif dozlar verilebilir. Güvenlik önlemleri arasında hemoglobin düzeylerinin yakından izlenmesi, eritropoietin tedavisinin başlatılması veya halihazırda almakta olan hastalarda eritropoietin dozunun artırılması yer alır.

2.7.5. Hcv Tedavisi ve İmmünsüpresif İlaç Etkileşimleri

Glecaprevir-pibrentasvir – Siklosporin ile eş zamanlı kullanım glecaprevir ve pibrentasvir düzeylerini artırır, dolayısıyla günlük siklosporin dozu 100 mg'ı aştığında birlikte uygulama önerilmez. Diğer immünsüpresif ajanlarda rutin doz modifikasyonlarına gerek yoktur. Takrolimus ve sirolimusun terapötik ilaç takibinin yakından yapılması tavsiye edilir; Bu ajanların plazma seviyeleri, glecaprevir-

pibrentasvir ile birlikte kullanıldığında artabilir ve bu nedenle doz modifikasyonunu gerektirir [143].

Ledipasvir – Ledipasvir, P-glikoproteininin hem substratı hem de inhibitörü olduğundan, ledipasvirin kalsinörin inhibitörleri veya sirolimus ile etkileşime girebileceğine dair teorik endişeler vardır [144].

Velpatasvir – Ledipasvir ile benzer bir farmakokinetik profile sahip olan velpatasvir, kalsinörin inhibitörleriyle etkileşimlerle ilgili aynı teorik kaygıları paylaşır. Sofosbuvir-velpatasvir ile yaygın immünsüpresif ajanlar arasında klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Elbasvir-grazoprevir – Elbasvir-grazoprevirin OATP1B1/3 inhibitörleri, güçlü CYP3A indükleyicileri ve efavirenz ile birlikte uygulanması kontrendikedir. Özellikle siklosporin ile birlikte uygulama kontrendikedir çünkü OATP1B1/3 inhibisyonu, grazoprevir plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir ve bu da ALT yükselmesi riskini artırır. Ayrıca, orta dereceli CYP3A indükleyicileri ve bazı güçlü CYP3A inhibitörleriyle birlikte uygulanması önerilmemektedir çünkü bunlar, elbasvir-grazoprevirin plazma konsantrasyonunu sırasıyla azaltabilir veya artırabilir. Elbasvir-grazoprevirin sistemik takrolimus ile birlikte uygulanması takrolimus konsantrasyonlarını artırır; bu nedenle, birlikte uygulamaya başlandığında takrolimusun tam kan konsantrasyonlarının, böbrek fonksiyonundaki değişikliklerin ve takrolimusla ilişkili advers olayların sık sık izlenmesi tavsiye edilir.

Sofosbuvir – Bu ajanın kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat veya sirolimus ile önemli bir ilaç-ilâç etkileşimine sahip olduğu gösterilmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Etik Yönü

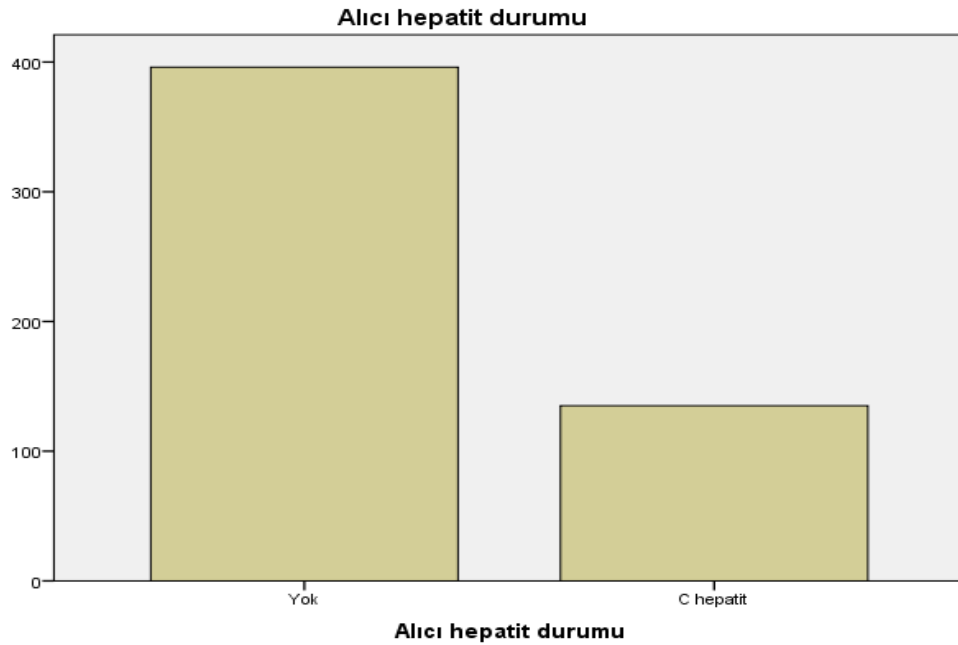
Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.11.2023 tarih ve KAEK-864 kararı ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alınarak gerçekleştirildi. (Ek 1)

3.2. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışma verileri “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)” version 23.0 ile analiz edilmiştir. Normallik analizi Shapiro Wilk testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uyan veri ortalamalarının (mean±SD) karşılaştırması Student-t testi (parametrik test), normal dağılıma uymayan (median (minimum-maximum)) verilerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile (non-parametrik test) yapılmıştır. Sürekli değişkenler mean ± SD ve kategorik değişkenler yüzde olarak verilmiş, kategorik değişkenler arasında bir ilişki olup olmadığı Chi-Square testi ile (minimum expected count <5 olanlarda Fisher's Exact test, 5≤<25 olanlarda Continuity Correction, ≥25 olanlarda ise Pearson Chi-Square değeri ile) değerlendirilmiştir. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ile değerlendirilmiş ve log-rang testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Tüm hipotezler iki uçlu olarak oluşturulmuş ve 0.05 alfa kritik değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 1989 ile Aralık 2023 tarihleri arasında böbrek alıcısı olan 531 hasta dahil edildi. Hastaların tıbbi raporları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve pre-transplant klinik özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. 135 (%25,4) hastanın serolojik olarak HCV pozitif olduğu belirlendi (Şekil 7). HCV pozitif hastaların yaş ortalaması 36 (18-63 yıl) olarak saptandı. HCV negatif alıcılarda 275 (%69,4) erkek, 121 (%30,6) kadın hasta ve HCV pozitif alıcılarda 91 (%69,4) erkek, 44 (%32,6) hasta kadın olduğu görüldü. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet olarak farklılık bulunmadı (Tablo 2).



Şekil 7. Alıcı hepatit durumu

Tablo 2. Demografik ve Klinik Özellikler

Parametre	Hepatit C (-) (n:396, %74,6)	Hepatit C (+) (n:135, %25,4)	P değeri
Alıcı yaş (yıl, ort.)(min-max)	38,00 (18-60)	36,00 (18-63)	0,087
Alıcı VKI (kg/m ² ort.)(min-max)	23,50 (17,6-45,0)	20,00 (17,7-32,5)	<0,001
Alıcı Cinsiyet, n(%)			
E	275 (%69,4)	91 (%67,4)	0,659
K	121 (%30,6)	44 (%32,6)	
Donör ana kaynağı, n(%)			
Kadavra	66 (%16,7)	37 (%27,4)	0,006
Canlı	330 (%83,3)	98 (%72,6)	
KBH Etiyoloji, n(%)			
DM	55 (%13,9)	7 (%5,2)	0,001
Hipertansiyon	58 (%14,6)	11 (%8,1)	
Glomerulonefrit	47 (%11,9)	26 (%19,3)	
Kistik Böbrek H.	2 (%0,5)	0 (%0)	
Ürolojik etyoloji	46(%11,6)	30(%22,6)	
Konj. Anomali	14(%3,5)	2(%1,5)	
Vaskülit	2(%0,5)	0 (%0)	
Kronik TIN	8(%2)	1(%0,7)	
Genetik etyoloji	36(%9,1)	11(%8,1)	
Diğer sebebler	7(%1,8)	6(%4,4)	
Bilinmiyor	121(%30,6)	41(%30,4)	
Kaçıncı Böbrek Nakli, n(%)			
1. Nakil	370 (%93,4)	120 (%88,9)	0,008
2. Nakil	26 (%6,6)	12 (%8,9)	
3. Nakil	0 (%0,0)	3 (%2,2)	
RRT tipi, n(%)			
Pre-emptive	147 (%37,1)	4 (%3,0)	<0,001
Hemodialysis	216 (%54,5)	110 (%81,5)	
Peritoneal dialysis	21 (%5,3)	7 (%5,2)	
HD+PD	12 (%3,0)	14 (%10,4)	
RRT süresi (ay, ort.)(min-max)	14,00 (1-192)	64,00 (1-192)	<0,001
Alıcı Kan Grubu, n(%)			
O	124 (%31,3)	48 (%35,6)	0,449
A	178 (%44,9)	57 (%42,2)	
B	66 (%16,7)	17 (%12,6)	
AB	28 (%7,1)	13 (%9,6)	

VKI: vucut kitle indeksi **DM:** diabetes mellitus **KİSTİK BÖBREK H.:** kistik böbrek hastalığı

KONJENİTAL ANOMALİ: konjenital anomali **KRONİK TIN:** kronik tübülointertisyel nefrit

HD: hemodiyaliz **PD:** periton diyalizi **RRT:** renal replasman tedavisi

Vücut kitle indeksi HCV negatif grupta ortalama 23,5 (17,6-45,0) iken HCV pozitif grupta ortalama 20,00 (17,7-32,5)'idi ve HCV negatif grupta yüksek bulundu ($p<0.001$). HCV negatif ve pozitif hastalar arasında KBH etyolojisinde anlamlı farklılık saptandı ($p:0,001$). HCV negatif hastalarda diabetes mellitusa ve hipertansiyona bağlı kronik böbrek hastalığı fazla iken HCV pozitif grupta ürolojik etyoloji ve glomerulonefrite bağlı kronik böbrek hastalığı daha fazla görüldü (tablo 2). HCV pozitif hastalarda 1. Nakil sayısı 120 (%88,9), HCV negatif hastalarda 1. Nakil sayısı 370 (%93,4) olarak görüldü ve her iki grup arasında nakil sayıları bakımından anlamlı farklılık bulundu ($p:0,008$). 110 (%81,5) HCV pozitif hasta RRT olarak hemodiyalize girmekteydi ve HCV negatif grupta ise bu sayı 216 (%54,5)'idi. Nakil öncesi 147 (%37,1) HCV negatif hasta pre-emptif iken HCV pozitif 4 (%3) hasta pre-emptif olarak saptandı. HCV pozitif hastalarda böbrek nakli öncesi ana RRT yöntemi hemodiyaliz olarak görüldü ($p<0,001$). Ayrıca HCV pozitif nakil hastalarında toplam diyaliz süresi ortalama 64 ay (1-192) olduğu ve HCV negatif hastalara göre anlamlı derecede daha uzun olduğu görüldü ($p<0,001$). HCV pozitif grupta, negatif gruba göre kadavraya bağlı nakil oranı daha yüksekti (%27,4 vs. %16,7, $p:0,006$). HCV negatif grupta 124 (%31,3) hasta 0, 178 (%44,9) hasta A, 66 (%16,7) hasta B, 28 (%7,1) hasta AB kan grubu iken HCV pozitif grupta 48 (%35,6) hasta 0, 57 (%42,2) hasta A, 17 (%12,6) hasta B, 13 (%9,6) hasta AB olduğu görüldü.

Her iki grubun donörleri incelendiğinde HCV negatif ve pozitif grupta sırasıyla donör yaş ortalaması 44 ± 14 ve 42 ± 15 olarak, vücut kitle indeksi ortalama 26,75 (15,8-42,2) ve 25 (18,3-98,0) olarak saptandı. Donör cinsiyeti iki hasta grubu arasında anlamlı farklı bulundu ($p:0,005$). HCV pozitif hastalarda erkek donör sayısı 58 (%57,0) olup daha yaygın olduğu belirlendi. Donör kan grubu karşılaştırıldığında HCV negatif hastalarda 210 (%53) donör 0, 135 (%34,1) donör A, 43 (%10,9) donör B, 8 (%2,0) donör AB kan grubu iken HCV pozitif hastalarda 70 (%51,9) donör 0, 45 (%33,3) donör A, 15 (%11,1) donör B, 5 (%3,7) donör AB olduğu görüldü. Donör kaynağı tipi her iki grup arasında farklılık bulundu ($p<0,001$). HCV negatif hastalarda 1. Derece akraba donör sayısı 246 (%62,1) iken HCV pozitif hastalarda 1. Derece akraba donör sayısı 50 (%37,0) saptandı.

Tablo 3. Donör Demografik ve Klinik Özellikler

Parametre	Hepatit C (-) (n:396, %74,6)	Hepatit C (+) (n:135, %25,4)	P değeri
Donör yaş (yıl, ort.)(min-max)	44,00 (4-81)	41,00 (3-75)	0,370
Donör VKI (kg/m ² , ort.)(min-max)	26,75 (15,8-42,2)	25,00 (18,3-98,0)	<0,001
Donör cinsiyet, n(%)			
E	226 (%42,9)	58 (%57,0)	0,005
K	170 (%57,1)	77 (%43,0)	
Kan Grubu, n(%)			
O	210 (%53,0)	70 (%51,9)	0,749
A	135 (%34,1)	45 (%33,3)	
B	43 (%10,9)	15 (%11,1)	
AB	8 (%2,0)	5 (%3,7)	
Donör kaynağının tipi, n(%)			
1. Derece	246 (%62,1)	50 (%37,0)	<0,001
2. Derece	25 (%6,3)	6 (%4,4)	
3. Derece	6 (%1,5)	3 (%2,2)	
4. Derece	3 (%0,8)	34 (%25,2)	
Akraba değil	116 (%29,3)	42 (%31,1)	

VKI: Vücut Kitle İndeksi

Hastaların immunolojik özellikleri ve nakil sonrası immunsupresif tedavilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 4 'de verilmiştir. Mismatch sayıları ve transfüzyon sayıları karşılaştırıldığında her iki grup arasında farklılık görülmedi. Nakil öncesi transfüzyon olmayan HCV negatif hasta sayısı 341 (%86,1) iken HCV pozitif hasta grubunda 131 (%97,0) olarak saptandı. Hasta grupları karşılaştırıldığında indüksiyon tedavi protokolleri ve immunsupresif tedavi protokolleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001). İndüksiyon tedavisi olarak büyük bir bölümüne Basiliximab ve Anti Timosit Globulin (ATG) verildi. HCV negatif hastaların 175 (%44,2)'ine Basiliximab ve 157 (%39,6)'sine ATG, HCV pozitif hastaların 50 (%37,0)'sine Basiliximab ve 54 (%40,0)'üne ATG indüksiyon protokolü uygulandı. HCV negatif ve pozitif hastaların büyük bir bölümüne

steroid+tacrolimus+mikofenolat mofetil immünsüpresif tedavi protokolü verildi. 357 (%90,1) HCV negatif ve 85 (%62,9) HCV pozitif hastaya steroid+tacrolimus+mikofenolik asit tedavisi verildi. 31 (%23) HCV pozitif hastaya steroid+siklosporin+mikofenolik asit protokolü verilirken ancak 11 (%2,8) HCV negatif hastaya verildi (p<0,001). Nakilden sonra plazmaferez tedavisi 48 (%12,1) HCV negatif ve 9 (%6,7) HCV pozitif hastaya uygulandı (p:0,077). 3 HCV negatif hastaya desentisizasyon uygulanırken hiçbir HCV pozitif hastaya uygulanmadı (p:0,574).

Tablo 4. İmmunolojik Özellikler

Parametre	Hepatit C (-) n:396 (%74,6)	Hepatit C (+) n:135 (%25,4)	P değeri
Nakil Öncesi Transfüzyon Sayısı, n (%)			0,063
0	341 (%86,1)	131 (%97,0)	
1	9 (%2,3)	2 (%1,5)	
2	32 (%8,1)	1 (%0,7)	
4	8 (%2,0)	1 (%0,7)	
5	2 (%0,5)	0 (%0)	
6	2 (%0,5)	0 (%0)	
7	1 (%0,3)	0 (%0)	
8	1 (%0,3)	0 (%0)	
İndüksiyon tedavisi, n (%)			<0,001
Hiçbiri	57 (%14,4)	24 (%17,8)	
Daclizumab	0 (%0,0)	7 (%5,2)	
Basiliximab	175 (%44,2)	50 (%37,0)	
ATG	157 (%39,6)	54 (%40,0)	
Basiliximab+ATG	7 (%1,8)	0 (%0,0)	
Nakilden sonra plazmaferez tedavisi, n (%)			0,077
Yok	348 (%87,9)	126 (%93,3)	
Var	48 (%12,1)	9 (%6,7)	
İmmunsüpresif tedavi protokolleri, n (%)			<0,001
Tac+Mpa+Pred	357 (%90,1)	85 (%62,9)	
Csa+Mpa+Pred	11 (%22,4)	31 (%23)	
Tac+Srl+Mpa+Pred	2 (%0,5)	2 (%1,5)	
	25 (%6,3)	1 (%0,7)	

Tac+Eve+Mpa+Pred	1 (%0,3)	8 (%5,9)	
Csa+Eve+Mpa+Pred	0 (%0)	8 (%5,9)	
Csa+Srl+Mpa+Pred			
Desensitizasyon, n (%)	3 (%0,8)	0 (%0,0)	0,574
Profilaktik CMV tedavisi (%)			
Asiklovir	15 (%3,8)	78 (%57,8)	<0,001
Valasiklovir	161 (%40,7)	43 (%31,9)	
Valgansiklovir	220 (%55,6)	14 (%10,4)	

ATG: Anti timosit globulin **Tac:** Takrolimus **Mpa:** Mikofenat mofetil **Pred:** Prednisolon **Srl:** Sirolimus **Eve:** everolimus **Csa:** Siklosporin **CMV:** Sitomegalovirüs

HCV pozitif ve negatif hastalarda nakil sonrası ortalama takip süreleri sırasıyla 166 (0-148) ay, 72 (0-386) ay olduğu görüldü ($p<0,001$). Greft takip süresi HCV pozitif hastalar ortalama 146 (0-418) ay iken HCV negatif hastalarda ortalama 72 (0-386) ay olarak saptandı ($p<0,001$). 88 (%22,2) HCV negatif ve 26 (%19,3) HCV pozitif hastada akut rejeksiyon saptandı ve akut rejeksiyon oranının gruplar arasında benzer olduğu bulundu ($p:0,740$). 2. Akut rejeksiyon oranında da her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,382$). Akut sellüler rejeksiyonda steroid+ATG temelli tedavi akut humoral rejeksiyonda ise steroid+IVIG+plazmaferez temelli tedavi uygulanıp her iki hasta grubunda akut rejeksiyon tedavi protokolleri açısından fark saptanmadı ($p:0,181$). 16 (%11,9) HCV pozitif hastada gecikmiş greft fonksiyonu saptandı ve anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p:0,049$). Postoperatif diyaliz ihtiyacı 26 (%6,6) HCV negatif hastada ve 17(%12,6) HCV pozitif hastada saptanmıştır ($p:0,027$). Bu sonuçlar HCV pozitif grupta daha fazla sayıda kadavradan nakil olmasıyla ilişkilendirildi. 19 (%4,8) HCV negatif hasta ve 5 (%3,7) HCV pozitif hastada kronik allograft disfonksiyonu gelişti ($p:0,597$) (Tablo 5).

Tablo 5. Klinik Sonuçlar

Parametre	Hepatit C (-) n:396 (%74,6)	Hepatit C (+) n:135 (%25,4)	P değeri
Greft takip süresi (ay, ort.)(min-max)	72,00 (0-386)	146,00 (0-418)	<0,001
Hasta takip süresi (ay, ort.)(min-max)	95,00 (0-386)	166,00 (0-418)	<0,001
Greft kaybı (%)	90 (%22,7)	67 (%49,6)	<0,001
Tx sonrası ölüm (%)	52 (%13,1)	42 (%31,1)	<0,001
Kronik allograft disfonksiyonu (%)	19 (%4,8)	5 (%3,7)	0,597
Gecikmiş greft fonksiyonu grup (%)	26 (%6,6)	16 (%11,9)	0,049
Akut rejeksiyon (%)	88 (%22,2)	26 (%19,3)	0,740
Erken aktif ABMR	15 (%3,8)	3 (%2,2)	
Geç aktif ABMR	3 (%0,8)	0 (%0)	
Kronik aktif ABMR	19 (%4,8)	7 (%5,2)	
T-hücre aracılı	51 (%12,9)	16 (%11,9)	
2. Akut rejeksiyon (%)	16 (%4)	5 (%3,7)	0,382
Nakil sonrası yeni başlangıçlı DM (%)	115 (%29,0)	12 (%8,9)	<0,001
Tx sonrası Tm grup (%)	15 (%3,8)	3 (%2,2)	0,582
CMV varlığı (%)	24 (%6,1)	18 (%13,3)	0,007
BK virüs nefropatisi (%)	27 (%6,8)	1 (%0,7)	0,006
COVID-19 enfeksiyonu (%)	36 (%9,1)	5 (%3,7)	0,043
Nakil sonrası akut hepatit öyküsü (%)	1 (%0,3)	7 (%5,2)	<0,001
Nakil sonrası hepatite bağlı siroz gelişimi (%)	0 (%0,0)	1 (%0,7)	0,253

Tx: Transplantasyon ABMR: Antikor aracılı rejeksiyon Tm: Tümör DM: diabetes mellitus
CMV: Sitomegalovirüs COVID: Koronavirüs

HCV pozitif grupta HCV negatif gruba göre greft kaybı oranının anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (%49,6 vs. %22,7 p<0,001). HCV pozitif grupta greft kaybı sebepleri; 9 hastada sellüler rejeksiyon, 7 hastada humoral rejeksiyon, 5 hastada kronik allograft nefropatisi, 28 hastada ölüm olarak saptandı. HCV negatif grupta greft kaybı sebepleri ise; 10 hastada sellüler rejeksiyon, 21 hastada humoral rejeksiyon, 7 hastada kronik allograft nefropatisi ve 39 hastada ölüm olarak saptanmıştır (p:0,173). Tablo 6' da verilmiştir. Diğer sebeplerde rekürren enfeksiyon,

sepsis, travma, renal arter-ven trombozu, fsgs nüks, mpgn nüks ve bilinmeyen hasta grubu olup sayıları yeterli olmadığı için tabloda yer verilmemiştir.

Tablo 6. Greft Kaybı Sebepleri

Greft kaybı sebebi, n (%)	Hepatit C (-) n: 396 (%74,6)	Hepatit C (+) n: 135 (%25,4)	P değeri
Sellüler rejeksiyon	6 (%6,7)	14 (%20,9)	0,173
Humoral rejeksiyon	0 (%0)	1 (%1,5)	
Kronik allograft nefropatisi	10 (%11,1)	8 (%11,9)	
Hasta kaybı	0 (%0)	1 (%1,5)	
Diğer	4 (%4,4)	3 (%4,5)	

HCV pozitif hastaların %31,1'i ve HCV negatif hastaların %13,1'i takip döneminde öldü ve HCV pozitif hastalarda ölüm oranı önemli derecede yüksekti ($p<0,001$). HCV pozitif hastaların ölüm nedeni 2 hastada miyokart infarktüs, 2 hastada kranial kanama, 2 hastada emboli, 2 hastada sepsis ve 34 hastada ise bilinmemekte (Tablo 7). HCV pozitif grupta ölüm oranının yüksek olması ortalama takip süresi uzunluğu ile ilişkilendirildi.

Tablo 7. Hasta Kaybı Sebepleri

Hasta kaybı sebebi, n(%)	Hepatit C (-) (n:396, %74,6)	Hepatit C (+) (n:135, %25,4)	P değeri
Bilinmiyor	30 (%57,7)	34 (%81)	0,039
Myokart infarktüs	6 (%11,5)	2 (%4,8)	
Kranial kanama	0 (%0)	2 (%4,8)	
Emboli	0 (%0)	2 (%4,8)	
Sepsis	5 (%9,6)	2 (%4,8)	
Diğer	11 (%21,1)	0 (%0)	

Nakil sonrası yeni başlangıçlı diabetes mellitus (DM) 115 (%29,0) HCV negatif hastada ve 12 (%8,9) HCV pozitif hastada gelişmiştir ve HCV negatif grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Transplantasyon sonrası 3 (%2,2) HCV pozitif, 15 (%3,8) HCV negatif hastada malignite gelişmiştir ($p:0,582$). HCV pozitif hastalarda bazal hücreli karsinom, mesana kanseri ve fibromiksoid sarkom gelişmiş, HCV negatif hastalarda ise 3 hastada skuamöz hücreli karsinom, 4 hastada bazal hücreli karsinom, 2 hastada kaposi sarkomu, 1 hastada lenfoma, 1 hastada meme kanseri, 1 hastada prostat kanseri, 1 hastada akciğer kanseri, 2 hastada renal hücreli karsinom gelişmiştir. Nakil sonrası HCV pozitif ve negatif grupta sırasıyla 18 (%13,3) ve 24 (%6,1) hastada sitomegalovirus (CMV) viremisi gelişmiştir. HCV pozitif hastalarda CMV viremisi yüksek oranda saptanmıştır ($p:0,007$). Profilaktik CMV tedavisinde HCV pozitif hasta grubunda 78 (%57,8) hastada asiklovir 43(%31,9) hastada valasiklovir ve 14 (%10,4) hastada valgansiklovir kullanılmıştır. HCV negatif hasta grubunda ise 220 (%55,6) hastada valgansiklovir kullanılmıştır ve anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Klinik olarak profiltaktik tedavide son 10 yılda valgansiklovir kullanımının artması bu farklılıkta etkili olmuştur. BK virüs nefropatisi gelişimi HCV negatif hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p:0,006$). 27 (%6,8) HCV negatif hastada BK virüs nefropatisi saptanırken 1 (%0,7) HCV pozitif hastada saptanmıştır. Covid-19 enfeksiyonu HCV negatif hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p:0,043$). HCV negatif hastaların takip aralığı HCV pozitif hastalara göre çoğunlukla 2019 sonrası olduğu ve dolayısı ile 2019 sonrası gelişen pandemiyle durum ilişkilendirilmiştir.

HCV pozitif grupta 23 (%17,0) hastada HCV RNA negatif saptanması üzerine spontan serokonversiyon kabul edilerek tedavi endikasyonu olmamış ve tedavi almamıştır. 112 (%82,9) hasta interferon ile tedavi edilmiştir. Nakil sonrası süreçte 29 (%21,9) hastada tekrardan HCV RNA pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalardan 20 (%14,8)'sine ledipasvir+sofosbuvir tedavisi uygulanırken 9 (%6,6) 'una Dasabuvir+ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisi uygulanmıştır ve serokonversiyon sağlanmıştır. Akut hepatit, karaciğer parankiminin akut

enflamasyonu veya karaciğer fonksiyon indekslerinin yükselmesiyle sonuçlanan hepatosit hasarı ile karakterize edilen çok çeşitli durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Tarafımızca karaciğer enzimlerinde 6 aydan kısa süren ve 10 kat ve daha fazla artışı olan hastalar etyolojiden bağımsız olarak akut hepatit olarak kabul edildi. Nakil sonrası akut hepatit öyküsü HCV pozitif hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olarak görüldü ($p<0,001$). 7 (%5,2) HCV pozitif hastada akut hepatit gözlemlenirken sadece 1 HCV negatif hastada gözlemlendi. HCV pozitif grupta 4 hastada enzim yüksekliği ile beraber HCV RNA pozitifliği görüldü ve viral replikasyona bağlı akut hepatit, 1 hastada koledekolitiyazise bağlı kolestatik hepatit gözlemlenirken 2 hastada etyoloji belirlenemedi. 7 hastadan hiçbirinde kronik karaciğer hastalığına ilerleme olmadı ve karaciğer yetmezliği gelişmedi. HCV negatif grupta ise 1 hastada operasyon sonrası kanama ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DIK) gelişmiş buna bağlı iskemik hepatit saptanmış ancak karaciğer yetmezliği ve kronik karaciğer hastalığı gelişmemiştir. HCV pozitif grupta 1 (%0,7) hastada siroz gelişmiştir. Siroz gelişen hastada portal hipertansiyon bulguları gelişmesi üzerine klinik olarak tanı almıştır (assit, özofagaskopide grade 1-2 varis saptanması ve splenomegali). Nakil sonrası her iki hasta grubunda da karaciğer yetmezliği gelişmemiştir. Hiçbir hastada hepatorenal sendrom saptanmamıştır.

Her iki hasta grubunun nakil öncesi ve sonrası laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. HCV pozitif hastalarda nakil öncesinde kreatinin değeri anlamlı derecede yüksek ve eGFR değeri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Bu sonuç HCV negatif grupta preemptif hasta sayısının yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Nakil sonrası taburculukta bakılan kreatinin değerleri HCV pozitif grupta $1,18 \pm 0,40$ HCV negatif grupta $1,16 \pm 0,53$ saptanmıştır ($p:0,039$). Kreatinin ve eGFR değerleri 1. ve 6. ayda 1-3 ve 5. yılda karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 8-9). HCV pozitif grupta son bakılan ortalama kreatinin değeri $3,70 \pm 2,26$ ve eGFR değeri $17,10 \pm 11,18$; HCV negatif grupta ise son bakılan ortalama kreatinin değeri $1,30 \pm 0,40$ ve eGFR değeri $72,66 \pm 24,37$ olup her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırası ile $p:0,020$ - $p:0,002$). Bu sonuç greft kaybının HCV pozitif grupta anlamlı yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Tablo 8. Kreatinin Değerleri

Parametre	Hepatit C – ort.±sd	Hepatit C + ort.±sd	P değeri
Kreatinin Preop (mg/dl)	7,33 ±2,29	8,43 ±1,98	<0,001
Kreatinin Taburcu	1,16 ±0,53	1,18 ±0,40	0,039
Kreatinin 1. ay	1,26 ±0,64	1,28 ±0,93	0,717
Kreatinin 6. ay	1,32 ±0,61	1,30 ±0,41	0,923
Kreatinin 1. yıl	1,15 ±0,34	1,09 ±0,12	0,836
Kreatinin 3. yıl	1,16 ±0,30	0,95 ±0,07	0,766
Kreatinin 5. yıl	1,21 ±0,35	1,14 ±0,08	0,490
Kreatinin son kontrol	1,30 ±0,40	3,70 ±2,26	0,020

Tablo 9. eGFR Değerleri

Parametre	Hepatit C – ort.±sd	Hepatit C + ort.±sd	P değeri
eGFR Preop (ml/dk)	8,59 ±2,66	7,16 ±2,13	<0,001
eGFR Taburcu	81,89 ±27,97	75,91 ±24,35	0,298
eGFR 1. Ay	76,05 ±27,08	75,07 ±23,62	0,703
eGFR 6. Ay	70,70 ±23,93	67,68 ±19,67	0,877
eGFR 1. yıl	87,03 ±21,84	57,11 ±4,52	0,565
eGFR 3. Yıl	80,44 ±20,49	66,21 ±2,68	0,582
eGFR 5. Yıl	77,55 ±21,3	55,40 ±9,24	0,125
eGFR son kontrol	72,66 ±24,37	17,10 ±11,18	0,002

eGFR: Estimated glomeruler filtrasyon rate

Proteinüri değeri preop, taburculuk, 1. ve 6. Ayda, 1-3 ve 5. yılda karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 10). HCV pozitif hasta grubunda son bakılan proteinüri değeri ortalama 190 (80-480) mg saptanmasına rağmen HCV negatif grupta ortalama 125 (10-3390) mg saptanmıştır ve anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0,001).

Tablo 10. Proteinüri Değerleri

Parametre	Hepatit C – ort.±sd	Hepatit C + ort.±sd	P değeri
Proteinüri preop (mg/gün)	2730 ±1757	766,6 ±450,9	0,061
Proteinüri taburcu	379 ±186	210 ±85,44	0,179
Proteinüri 1. ay	222 ±115	146,6 ±50,33	0,105
Proteinüri 6. ay	197 ±185	136 ±56	0,271
Proteinüri 1. Yıl ort. (min-max)	135 (59-1330)	130 (100-200)	0,156
Proteinüri 3. Yıl ort. (min-max)	100 (20-2070)	250 (150-800)	0,093
Proteinüri 5. Yıl ort. (min-max)	150 (10-1870)	200 (120-450)	0,589
Proteinüri son kontrol ort. (min-max)	125 (10-3390)	190 (80-480)	0,001

Albumin preop, taburculuk, 1. ve 6. Ayda, 1-3-5. Yılda ve son bakılan değer her iki grup arasında karşılaştırılmıştır. 1. yılda albumin değeri HCV pozitif grupta ortalama 4,40 ±0,42 HCV negatif grupta ortalama 4,33 ±0,34 görülmüştür ve anlamlı farklılık saptanmıştır (p:0,049). Diğer bakılan zamanlarda her iki grup arasında albumin değerlerinde anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 11).

Tablo 11. Albumin Değerleri

Parametre	Hepatit C – ort.±sd	Hepatit C + ort.±sd	P değeri
Albumin preop (g/dl)	4,21 ±0,55	4,19 ±0,66	0,224
Albumin 1. ay	4,17 ±0,45	4,17 ±0,42	0,956
Albumin 6. ay	4,34 ±0,30	4,35 ±0,43	0,249
Albumin 1. yıl	4,33 ±0,34	4,40 ±0,42	0,049
Albumin 3. yıl	4,33 ±0,29	4,30 ±0,52	0,124
Albumin 5. yıl	4,30 ±0,30	4,23 ±0,59	0,570
Albumin son kontrol	4,33 ±0,37	4,14 ±0,58	0,642

Nakil öncesi bakılan ALT değeri, HCV negatif grupta ortalama 14 (5-125) iken HCV pozitif grupta 18 (5-182) saptandı (<0,001). 1. Ayda görülen ALT değeri HCV pozitif grupta ortalama 36,0 ±32,6 saptandı ve anlamlı derecede yüksekti (p:0,010). 6. Ay, 1-3 ve 5. Yılda görülen ortalama ALT değeri de HCV pozitif grupta anlamlı derecede yüksek saptandı (<0,001). Son kontrolde görülen ALT değeri HCV pozitif grupta 16 (5-202) HCV negatif grupta ise 14(5-301) saptandı ve anlamlı derecede yüksekti (p:0,006). (Tablo 11)

Tablo 12. Alt Değerleri

Parametre	Hepatit C – ort.±sd	Hepatit C + ort.±sd	P değeri
ALT preop (U/L) ort. (min-max)	14,00 (5-125)	18,0 (5-182)	<0,001
ALT 1. Ay	28,8 ±22,9	36,0 ±32,6	0,010
ALT 6. Ay	24,96 ±17,77	39,07 ±37,89	<0,001

ALT 1. Yıl ort. (min-max)	18,0 (3-209)	26,0 (7-401)	<0,001
ALT 3. Yıl	20,6 ±13,39	33,78 ±31,84	<0,001
ALT 5. Yıl ort. (min-max)	16,0 (5-72)	21 (5-201)	<0,001
ALT son kontrol ort. (min-max)	14 (5-301)	16 (5-202)	0,006

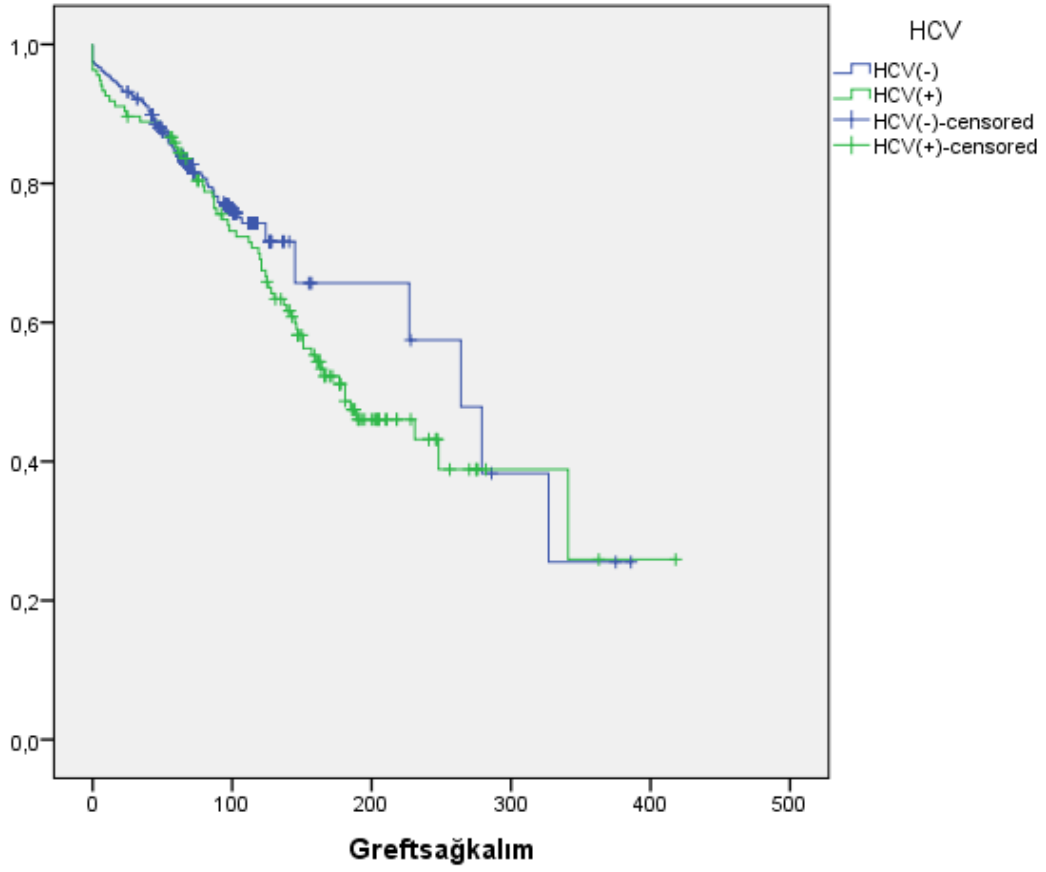
Her iki hasta grubu arasında total bilirubin değerleri preop, 1-6. Ay 1-3 ve 5. yılda karşılaştırılmıştır ve HCV pozitif grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 12). Son kontrolde bakılan total bilirubin değeri HCV negatif grupta ortalama 0,53 ±0,32 HCV pozitif grupta ise ortalama 0,58 ±0,43 olarak görülmüştür ve anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,182).

Tablo 13. Total Bilirubin Değerleri

Parametre	Hepatit C – ort.±sd	Hepatit C + ort.±sd	P değeri
Total bilirubin preop (mg/dl)	0,37 ±0,20	0,52 ±0,23	<0,001
Total bilirubin 1. ay	0,52 ±0,31	0,63 ±0,38	<0,001
Total bilirubin 6. ay	0,58 ±0,29	0,64 ±0,28	0,011
Total bilirubin 1. yıl	0,58 ±0,32	0,67 ±0,35	0,027
Total bilirubin 3. yıl	0,59 ±0,35	0,65 ±0,34	0,017
Total bilirubin 5. yıl	0,57 ±0,34	0,62 ±0,32	0,044
Total bilirubin son kontrol	0,53 ±0,32	0,58 ±0,43	0,182

HCV pozitif hastalarda ortalama greft takip 146 ay ve HCV negatif hastalarda 72 ay saptandı. Kaplan- meier greft sağkalımı analizinde her iki grupta da benzer greft sağkalım oranları ortaya çıkardı (p:0,365). Greft sağkalım oranları şekil 8'de

verilmiştir. Hastaların 1,3,5 ve 10. Yılda greft sağkalım oranları belirlenmiştir ve Tablo 13’de verilmiştir.



Şekil 8. Greft Sağkalımı

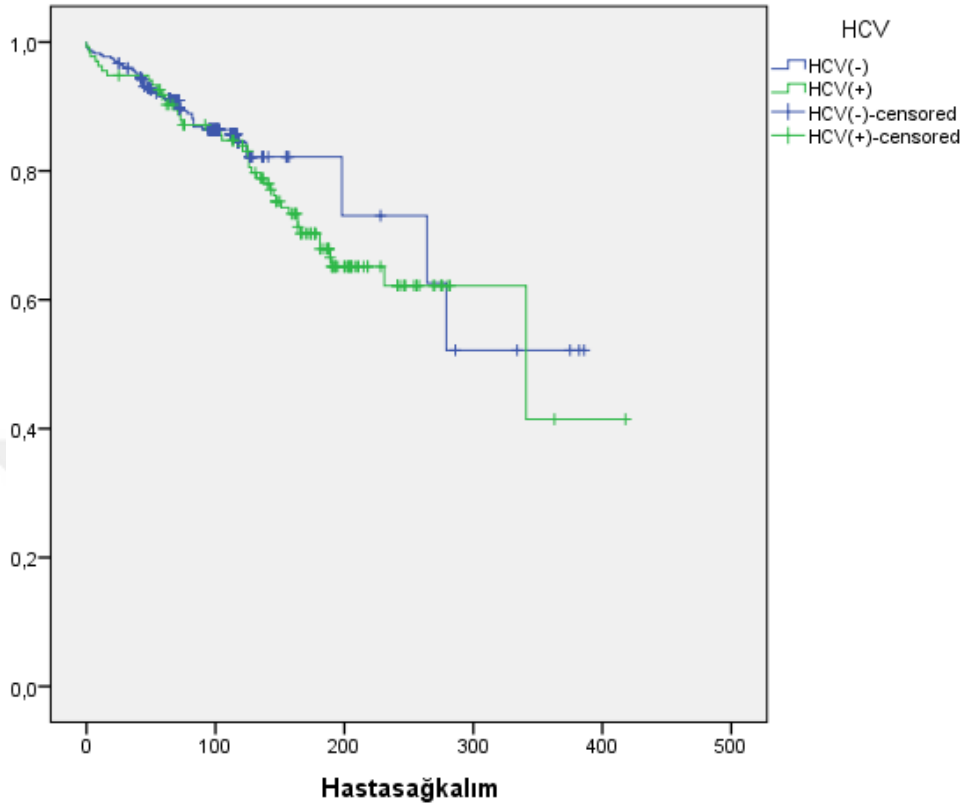
Tablo 14. Greft Sağkalımı

Greft sağkalımı, n(%)	Hepatit C (-) n:396 (%74,6)	Hepatit C (+) n:135 (%25,4)	P değeri
1. Yıl	97	91,9	0,365
3. Yıl	91,9	88,9	
5. Yıl	84,5	85,1	
10. Yıl	71,6	69,1	

Her iki hasta grubunun medyan takip süresi sırasıyla HCV pozitif grupta 166 ay, HCV negatif grupta 95 ay olarak saptandı. Kaplan-meier'in hayatta kalma analizinde her iki hasta grubunda benzer sağkalım oranlarını ortaya çıkardı (p:0,672). Hasta sağkalım oranları şekil 9'da verilmiştir. Hastaların 1, 3, 5 ve 10. yılda sağkalım oranları belirlenmiş ve Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 15. Hasta Sağkalımı

Hasta sağkalımı, n(%)	Hepatit C (-) n:396 (%74,6)	Hepatit C (+) n:135 (%25,4)	P değeri
1. Yıl	98	95,6	0,672
3. Yıl	95,7	94,8	
5. Yıl	91,2	91,8	
10. Yıl	84,5	84,7	



Şekil 9. Hasta Sağkalımı

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda HCV pozitif ve negatif hastalar arasında karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, siroz gelişimi, greft ve hasta sağkalım oranları, greft kaybı sebepleri, kronik allogreft disfonksiyon oranları, rejeksiyon oranları, transplant sonrası tümör gelişme oranları, albümin düzeyleri (1.yıl dışında), son kontrol tetkikleri dışında kalan dönemlerde greft fonksiyonları ve proteinüri düzeyleri açısından fark olmadığı gösterildi. HCV pozitif böbrek nakli hastalarında PTDM, BKV ve COVID oranlarının daha düşük, CMV viremisi ve gecikmiş greft fonksiyonu oranlarının ise daha yüksek olduğu görüldü. Karaciğer yetmezliğine neden olmayan hafif düzeyli akut hepatit atak oranlarının HCV pozitif grupta daha yüksek olduğu tespit edildi.

HCV enfeksiyonu RRT alan son dönem kronik böbrek hastalarında kronik hepatit ve sirozun en sık sebebidir. Çoğu transplant alıcısı, enfeksiyona transplantasyondan önce diyaliz sırasında yakalanmıştır [7]. Böbrek nakli yoluyla HCV'nin bulaşması nadirdir. Çalışmamızda da HCV pozitif hastaların tamamı nakil öncesi enfekte olmuşlardı. Ayrıca HCV pozitif grupta RRT olarak hemodiyaliz tedavisi alanların sayısı anlamlı yüksekti ve HCV pozitif grupta diyaliz süresi HCV negatif gruba göre daha uzundu. Hemodiyaliz süresinin uzaması bulaş açısından riski arttırdığı görülmektedir.

Her iki böbrek nakli alıcı grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. HCV negatif grupta vücut kitle indeksinin HCV pozitif gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. KBH etyolojileri açısından HCV negatif grupta DM ve HT anlamlı fazla HCV pozitif grupta ise glomerulonefrit ve ürolojik patoloji anlamlı fazla olduğu görüldü. HCV pozitif grupta ikinci ve üçüncü nakil oranları daha fazla saptandı.

Çalışmamızda, indüksiyon tedavisi olarak hastaların büyük bir bölümüne Basiliximab ve ATG verildi. İndüksiyon tedavisinde daclizumab dışında anlamlı farklılık bulunmamıştır, bunun sebebi olarak HCV pozitif hastalar 1989 yılından beri takipte saptanmış olup yıllar içinde indüksiyon tedavisinde daclizumabın yerinin azalmasına bağlanmıştır. HCV negatif ve pozitif hastaların büyük bir bölümüne steroid+tacrolimus+mikofenolat mofetil immünsüpresif tedavi protokolü verildi. 31

(%23) HCV pozitif hastaya steroid+siklosporin+mikofenolat protokolü verilirken ancak 11 (%2,8) HCV negatif hastaya verildi ($p<0,001$). Böbrek nakli sonrası HCV replikasyonu muhtemelen immünsüpresyona bağlı olarak artmaktadır [145].

HCV enfeksiyonu olan böbrek nakli hastalarında optimal immünosüpresif tedavinin türüyle ilgili çalışmalar sürmektedir. Bu konuyla ilgili birçok çalışma yapılmış ve daha önce yapılan araştırmalar şunu ortaya koymuştur. Siklosporin, anti-HCV pozitif alıcılarda viral replikasyonu azaltarak fibrozisin stabilizasyonuna ve gerilemesine neden olmuştur [127]. Çalışmamızda anlamlı olarak siklosporin tedavisi HCV pozitif grupta daha fazla uygulanmıştır. HCV pozitif hastaların takibinde 29 hastada transplantasyon sonrası HCV re-aktivasyonu gelişerek RNA pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalardan 10 hastaya steroid+siklosporin+mikofenolik asit protokolü verilirken 19 hastaya steroid+takrolimus+mikofenolik asit immünsüpresif tedavi protokolü verilmiştir ve sadece 1 hastada siroz gelişmiştir. Çalışmamızda immünsüpresif protokollere göre hasta/graft sağ kalım oranlarında farklılık saptanmadı. Ayrıca kullanılan takrolimus, siklosporin, everolimus ve sirolimus gibi farklı immünsüpresif ilaçların transaminaz yüksekliği ve viremi ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar Luan ve ark.'nın bulgularına benzer [145]. Takrolimus veya siklosporin alan hastalar arasında karaciğer fonksiyonlarında bir fark gözlemlenmemiştir. Mikofenolik asit (MFA) 'nın HCV replikasyonunu artırmasına rağmen hasta/graft sağ kalımı üzerinde olumlu etkileri olduğunu öne süren birçok çalışma mevcuttur [146,147]. Merkezimizde MFA, ilacın komplikasyonu veya yan etkisi olmadığı sürece idame immünsüpresif tedavinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır. Anti HCV pozitif hastalarda elde edilen makul sonuçlar bu yaklaşımla ilişkilendirilebilir ancak nihai karar verilmeden önce ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca indüksiyon tedavisinin hasta/graft sağ kalımı veya diğer parametreler üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir. Alt grup analizinde ATG, basiliximab veya daclizumab kullanımı gibi indüksiyon tedavisi tipi açısından anlamlı fark saptanmadı.

HCV enfeksiyonunun hasta ve graft sağ kalımına ilişkin farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda HCV enfeksiyonunun hasta ve graft sağkalımına

negatif etkileri olduğu görülürken diğer grupta ise normal populasyon ile farklılık saptanmamıştır. Yılmaz ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1999 ve 2009 yılları arasında 1811 böbrek nakli alıcısında 10 yıllık sağkalım oranları benzer bulunurken greft sağkalım oranları HCV pozitif grupta daha düşük saptanmıştır [148]. Yine 1993 ile 2010 yılları arasında yapılan 31433 böbrek nakli alıcısında yapılan retrospektif çalışmada HCV pozitif grupta 10 yıllık hasta hasta sağkalımı daha yüksek saptanırken 10 yıllık greft sağkalımı benzer saptanmıştır [149]. Başka bir 18 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde ise HCV ilişkili mortalite ve greft kaybı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [9]. Analizimiz, anti-HCV-pozitif ve negatif gruplar arasında 10 yıllık çalışma süresi boyunca hasta sağkalımı ve greft sağkalımı açısından bir fark olmadığını göstermiştir. Ancak HCV pozitif grupta hasta kaybı ve greft kaybı oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). HCV pozitif hastalarda ortalama takip süresi 166 ay iken HCV negatif grupta ortalama 95 aydır ($p<0,001$). Ayrıca HCV pozitif grupta kadaverik donör sayısı anlamlı derecede daha yüksekti ($p:0,006$). HCV pozitif grupta daha fazla greft kaybı ve hasta kaybının HCV negatif gruba göre daha yüksek bulunması takip süresinin uzunluğuna ve kadaverik donör sayısının fazlalığı ile ilişkilendirildi.

Çalışmamızda gruplar arasında kreatinin ve eGFR değerleri karşılaştırıldığında son kontrol dışında benzer olduğu görülmüştür. Morales ve ark. tarafından yapılan çalışmada eGFR ortalama değeri nakilden sonraki ikinci yıldan itibaren HCV pozitif hastalarında HCV negatif hastalara göre daha düşüktü. Kreatininin ikinci yıldan itibaren HCV pozitif hastalarda daha yüksek ortalama değere sahipti [150]. Forman ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise birinci yıl ve son bakılan kreatinin değerleri benzer olduğu görüldü [151]. Analizimizde HCV pozitif grubun belirgin derecede takip süresinin uzun olması sonucu son bakılan kreatinin ve eGFR değerlerinde farklılık bulunmuştur, bunun dışında anlamlı farklılık saptanmamıştır. HCV enfeksiyonunun greft fonksiyonunu olumsuz etkilemediği gösterilmiştir.

HCV enfeksiyonunun renal allograft reddi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bazı gruplar HCV ile enfekte alıcılarda akut rejeksiyon oranında azalma bulmuştur [152,153]. Aksine, diğerleri HCV ile enfekte alıcılarda benzer veya hatta daha yüksek

bir akut rejeksiyon insidansı görmüştür. Forman ve ark. çalışmasında, HCV enfeksiyonu akut rejeksiyon için bağımsız bir risk faktörü değildi [154], oysa İspanya'da 105 HCV ile enfekte alıcıyla yapılan çok merkezli çalışmada HCV enfeksiyonu, diğer ortak değişkenler için ayarlama yapıldıktan sonra bile tekrarlayan rejeksiyon için bağımsız bir faktörüydü [155]. Transplantasyondan sonraki ilk 6 ay içinde 435 alıcıda gerçekleştirilen protokol biyopsileriyle ilgili başka bir çalışmada, subklinik akut rejeksiyon ve HCV enfeksiyonunun her ikisi de allograft kaybının bağımsız risk faktörleriydi [156]. Çalışmamızda ise HCV, akut rejeksiyon açısından risk faktörü olarak saptanmadı. Her iki grup arasında rejeksiyon oranları benzer bulundu (p:0,740). 2. akut rejeksiyon sadece 5 HCV pozitif hastada geliştiği görüldü ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,382).

Birinci yıldan sonra böbrek allograft yetmezliğinin en yaygın nedeni, kronik allograft nefropatisi (KAN) adı verilen, bir klinikopatolojik antitedir. Hipertansiyon ve kötüleşen proteinüri ile ilişkili böbrek fonksiyonunda yavaş, ilerleyici azalma olan hastalarda tanıyı doğrulamak, diğer olası nedenleri dışlamak ve prognostik bilgi sağlamak için proteinürisi >1 g/gün olan hastalara allograft biyopsisi uygulandı. Çalışmamızda 5 (%3,7) HCV pozitif ve 19 (%4,8) HCV negatif hastaya KAN tanısı koyuldu ve her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,597). MPGN'nin, HCV enfeksiyonu olan transplant alıcılarında HCV negatif hastalara göre daha yaygın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [115,119]. Aynı şekilde membranöz nefropati (MN), böbrek nakli alıcılarında HCV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir [115]. Ancak etiyolojik bir ilişkinin olup olmadığı belirsizdir ve çalışmalar bir ilişki göstermemiştir. Çalışmamızda HCV pozitif grupta MPGN, MN veya TMA sonucu greft kaybı gelişmemiştir. HCV negatif grupta ise sadece 1 hastada MPGN'ye bağlı greft kaybı görülmüştür. Özetle çalışmamızda HCV enfeksiyonunun de-novo glomerülo nefrit ve ona bağlı greft disfonksiyon oranında artışa neden olmadığı gösterilmiştir.

Genel popülasyonda HCV enfeksiyonunun hodgkin dışı lenfoma (NHL) ile ilişkisine dair epidemiyolojik kanıtlar vardır. Bir meta-analiz, HCV ile enfekte hastalarda NHL riskinin 5,7 kat arttığını bulurken [157], son epidemiyolojik

çalışmalarda HCV enfeksiyonu olan NHL riskinin 1,3 ila 2,5 kat arasında arttığı bildirmiştir [158,159]. Antiviral tedaviden sonra lenfomanın gerilediğine ilişkin raporlar bu potansiyel ilişkiyi daha da desteklemektedir [160]. Ancak nedensel ilişki belirsizliğini koruyor. HCV ile enfekte böbrek nakli alıcılarında diğer malignitelerin riskine ilişkin çok fazla veri yoktur. Scott ve arkadaşları [161], bu ortamda malignitenin 2,5 kat artmış riskle nc önde gelen ölüm nedeni olduğunu bildirmiştir. HCV enfeksiyonu aynı zamanda Epstein-Barr virüsü gibi iyi bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak transplantasyon sonrası lenfoproliferatif bozukluğun (PTLD) ortaya çıkmasıyla da ilişkilendirilmiştir [131]. Ayrıca bir olgu sunumunda HCV viremisinin baskılanmasından sonra PTLD'nin ortadan kalktığı ve immünsüpresyonun azaldığı gözlemlenmiştir [132]. Çalışmamızda her iki grup arasında malignite gelişimi açısından fark bulunmamıştır. HCV pozitif grupta 3 hastada malignite gelişmiştir ve bunların hiçbirinde lenfoma gelişmemiştir. HCV pozitif hastalarda maligniteye bağlı hasta kaybı gözlenmemiştir. DAA tedavileri sonrası yüksek oranda serokonveriyon elde edilmesi ve vireminin baskılanması ile HCV enfeksiyonun PTLD ve malignite gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olmaktan çıktığı düşünülmektedir.

Böbrek transplantasyonu sonrası HCV enfeksiyonuna bakılmaksızın DM taraması önerilmektedir. Böbrek nakli sonrası hastaların bir kısmında (yaklaşık %20) DM ortaya çıktığı saptanmıştır. Risk faktörleri arasında immunsupresif tedavi, periooperatif glukoz toleransı, periooperatif hiperglisemi, obezite, enfeksiyon ve hipomagnezemi gibi faktörler yer almaktadır. Kronik HCV enfeksiyonunun böbrek nakli alıcılarında, hayatta kalmayı etkileyebilecek bir komplikasyon olan, nakil sonrası yeni başlayan diyabet (NODAT) için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [162,163]. Bir meta-analizde HCV enfeksiyonu ile NODAT arasında bağımsız bir ilişki olduğunu ve HCV ile enfekte alıcılarda NODAT riskinin yaklaşık dört kat arttığı gösterilmiştir [128]. Çalışmamızda ise HCV negatif grupta NODAT anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%29, %8,9; $p < 0,001$). Yüksek VKI, metabolik sendrom, pozitif aile öyküsü, ileri yaş ve etnik köken (Hispanik veya Afrika kökenli Amerikalı) gibi geleneksel risk faktörleri mevcut

olduğunda HCV ile ilişkili NODAT sıklığı daha yüksektir [164]. Çalışmamızda da HCV ilişkili olmayan risk faktörleri bakımından hasta popülasyonlarındaki farklılıklara bağlı NODAT riskinin değiştiği düşünülmektedir. Takrolimus bazlı immünosupresif tedavi oranının HCV negatif grupta daha yüksek oranda olmasının NODAT açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünüldü.

Böbrek nakli hastalarında CMV enfeksiyonunun hasta ve greft sağkalımını azalttığı gösterilmiştir. Aktif CMV enfeksiyonu ve hastalığının sırasıyla 1,4 ve 2,5 kat artmış akut allograft reddi riski ve sırasıyla 2,8 ve 4,7 kat artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [165–167]. Çalışmamızda HCV pozitif grupta CMV enfeksiyonu anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%13,3-%6,1; p:0,007). Bir çalışmada HCV pozitif donörlerden HCV negatif alıcılara böbrek nakli yapılan hastalarda CMV ve BK virüs enfeksiyonunun daha sık olduğu gösterilmiştir [138]. Ancak böbrek nakli alıcılarında HCV enfeksiyonu ile CMV viremi ilişkisini açıklayacak yeterli çalışma ve kanıt bulunmamaktadır. Çalışmamızda her iki grup arasındaki farklılığın profilaktik tedavi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü profilaktik CMV tedavisinde her iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,001). Analizimizde HCV pozitif hastalar 1989 yılından beri takipte olup yıllar içinde profilaktik tedavide asiklovirin yerinin valgansiklovire bırakması sonucu HCV pozitif hastalarda asiklovir kullanımı HCV negatif grupta ise valgansiklovir kullanımı daha fazla bulunmuştur (p<0,001). Valgansiklovir böbrek nakli alıcıları arasında etkinliğini göstren randomize kontrollü çalışmalara dayalı olarak böbrek transplantasyonundan sonra CMV enfeksiyonunun önlenmesi için tercih edilir. Valgansiklovir, gansiklovir, valasiklovir ve asikloviri karşılaştıran bir meta analizde profilaktik antiviral tedaviler arasında valgansiklovirin daha güvenilir olduğu gösterilmiştir [168].

HCV enfeksiyonu, böbrek transplantasyonunu takiben oluşan karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir. Karaciğer hastalığının ana şekli kronik hepatittir. Ek olarak, belirgin kolestaz ve hızla ilerleyen karaciğer yetmezliği ile karakterize olan fibrozan kolestatik hepatit, böbrek transplantasyonunu takiben tanımlanmıştır [124,169]. Analizimizde HCV pozitif grupta bulunan 135 hasta nakil öncesi

seropozitif saptanmıştır. Nakil sonrası akut hepatit öyküsü HCV pozitif hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olarak görüldü ($p<0,001$). 7 (%5,2) HCV pozitif hastada akut hepatit gözlemlenirken sadece 1 HCV negatif hastada gözlemlendi. HCV pozitif grupta 4 hastada viral replikasyona bağlı akut hepatit gelişti. Kalıcı virolijik yanıt sağlanan hastalarda nakil sonrası takip sürecinde 29 (%21,9) hastada tekrardan HCV RNA pozitifliği saptanmıştır. Transplantasyon sonrası immünsüpresyon viral yükü artırır. Bununla birlikte, yüksek hücre içi viral yükün doğrudan hepatotoksitesinden kaynaklanan fibrozan kolesistik hepatit dışında, yüksek viral yük, böbrek nakli alıcılarında daha şiddetli fibroza yol açmadığı gösterilmiştir [170,171]. Çalışmamızda da 29 hastadan hiçbirinde siroz ve karaciğer yetmezliği gelişmemiştir ve bu bulguyu desteklemektedir. HCV pozitif grupta ALT düzeyleri tüm takip sürecinde (1.ay, 6.ay, 1.yıl, 3.yıl ve 5.yıl) HCV negatif gruba göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,001$) ancak, hiçbir hastada karaciğer yetmezliği veya siroz gelişmedi. Bu bulgu, anti-HCV pozitif RTx hastalarında transaminaz yüksekliğinin karaciğere bağlı hasta sağkalımını etkilemediğini ortaya koyan diğer çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir [152,172]. ALT yüksekliğinin HCV dışı sebeplere bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda total bilirubin düzeyleri HCV pozitif hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti. HCV enfeksiyonu olan 259 hasta üzerinde yapılan çalışmada yüzde 51'inde bilirubin düzeyi 3 mg/dL'nin (51 mikromol/L) üzerindeydi [40]. Çalışmamızda ise her iki hasta grubunda da anlamlı total bilirubin yüksekliği saptanmamıştır. Tüm takip sürecinde bilirubin düzeyi en yüksek 1. yılda sonuçlanmış ve HCV pozitif hasta grubunda ortalama $0,67\pm 0,35$ saptanmıştır. Anlamlı total bilirubin yükseliği olmaması hepatik fonksiyon bozukluğu gelişmediğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, gruplar arasında albümin düzeylerinin 1.yıl (HCV negatif grupta daha düşük) dışında benzer olduğu gösterilmiştir. Albümin değeri karaciğer fonksiyon bozukluğunu göstermede önemli prognostik değere sahiptir. Hipoalbuminemi siroz gibi kronik karaciğer bozukluklarında daha sık görülür. Albümin konsantrasyonundaki düşüş genellikle albümin sentezinin azalmasıyla

birlikte ciddi karaciğer hasarını yansıtır [173]. Ancak hipoalbuminemi her zaman hepatik sentetik fonksiyon bozukluğunun varlığını yansıtmaz çünkü sistemik inflamasyon, nefrotik sendrom ve yetersiz beslenme gibi çeşitli başka koşullar sorumlu olabilir. HCV pozitif hasta grubunun negatif gruba göre anlamlı albümin düşüklüğünün olmaması, sadece 1 hastada siroz gelişmesi, hiçbir hastada karaciğer yetmezliği gelişmemesi gibi diğer bulgular ile desteklendiğinde HCV enfeksiyonunun uygun koşullarda böbrek nakli için anlamlı bir risk oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Bazı çalışmalar, böbrek nakli alıcıları arasında, nakil yapılmayan hastalara kıyasla HCV ile ilişkili karaciğer hastalığının siroza daha hızlı ilerlediğini öne sürerken [125], diğerleri, böbrek nakli adaylarıyla karşılaştırıldığında nakil sonrası ilerlemenin daha yavaş olduğunu öne sürmektedir [126,174]. Çalışmalar arasındaki sonuçlardaki farklılıklar, HCV enfeksiyonunun şiddeti ve süresindeki farklılıklara, transplantasyon sırasındaki komorbiditelere ve farklı immünsüpresif rejimlere atfedilmiştir [1]. Çalışmamızda HCV pozitif grupta 1 (%0,7) hastada siroz gelişmiştir, HCV negatif grupta siroz gelişen hastaya rastlanılmamıştır. Nakil sonrası her iki hasta grubunda da karaciğer yetmezliği gelişmemiştir. Hiçbir hastada hepatorenal sendrom saptanmamıştır. Bu sonuç, immünsüpresyona bağlı HCV replikasyonunda artış olsa bile karaciğer fonksiyonu üzerinde zararlı bir etkinin olmadığı bulgusu ile uyumluydu.

Sonuç olarak çalışmamızda, böbrek nakili hastalarında HCV enfeksiyonunun hasta ve greft sağkalımını olumsuz yönde etkilemediği ve böbrek naklinin HCV pozitif son dönem böbrek hastalarında renal replasman tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR

1. 88 (%22,2) HCV negatif ve 26 (%19,3) HCV pozitif hastada akut rejeksiyon saptandı ve akut rejeksiyon oranının anti-HCV-pozitif ve -negatif gruplar arasında benzer olduğu bulundu (p:0,740). 2. Akut rejeksiyon oranında da her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,382).
2. 16 (%11,9) HCV pozitif hastada Gecikmiş greft fonksiyonu saptandı ve anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p:0,049).
3. Postop. Diyaliz ihtiyacı 17(%12,6) HCV pozitif hastada saptanmıştır ve anlamlı yüksek bulunmuştur (p:0,027).
4. 19 (%4,8) HCV negatif hasta ve 5 (%3,7) HCV pozitif hastada kronik allograft disfonksiyonu gelişti anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,597).
5. HCV pozitif grupta HCV negatif gruba göre greft kaybı oranının anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (%49,6 vs. %22,7 p<0,001).
6. HCV pozitif hastaların %31,1'i ve HCV negatif hastaların %13,1'i takip döneminde öldü ve HCV pozitif hastalarda ölüm oranı önemli derecede yüksekti (p<0,001).
7. Nakil sonrası yeni başlangıçlı diabetes mellitus (DM) 115 (%29,0) HCV negatif hastada ve 12 (%8,9) HCV pozitif hastada gelişmiştir ve HCV negatif grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001).
8. Transplantasyon sonrası her iki grupta malignite gelişme oranları benzer bulunmuştur (p:0,582).
9. HCV pozitif hastalarda CMV viremisi yüksek oranda saptanmıştır (p:0,007).
10. BK virüs nefropatisi gelişimi HCV negatif hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p:0,006).
11. Nakil sonrası akut hepatit öyküsü HCV pozitif hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olarak görüldü (p<0,001).
12. HCV pozitif grupta 1 (%0,7) hastada siroz gelişmiştir. Nakil sonrası her iki hasta grubunda da karaciğer yetmezliği gelişmemiştir. Hiçbir hastada hepatorenal sendrom saptanmamıştır.

- 13.** Kreatinin ve eGFR değerleri 1. ve 6. ayda 1-3 ve 5. yılda karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 8-9). Son Bakılan kreatinin ve eGFR değerleri her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırası ile p:0,020-p:0,002).
- 14.** Proteinüri değeri preop, taburculuk, 1. ve 6. Ayda, 1-3 ve 5. yılda karşılaştırılmış ve anlamlı farklılık bulunmamıştır. Son bakılan proteinüri değeri her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0,001).
- 15.** Albümin değerinde 1. Yıl dışında anlamlı farklılık bulunmamıştır. HCV pozitif grupta ALT ve bilirubin düzeyleri daha yüksek olarak görüldü.
- 16.** Her iki grupta da benzer hasta sağkalım ve greft sağkalım oranı görüldü (sırası ile p:0,672-p:0,365).

ÖZET

Böbrek Nakili Hastalarında Hepatit C Enfeksiyonunun Uzun Dönem Greft Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Antalya, 2024.

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda böbrek nakli alıcılarında HCV pozitifliğinin uzun dönem greft fonksiyonları ve diğer klinik parametreler üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi'nde 1989 ile 2023 yılları arasında böbrek nakli yapılan 531 kişi (HCV+: 135 hasta) dahil edildi. Demografik, klinik, biyokimyasal, serolojik ve terapötik verileri değerlendirilmiştir. HCV pozitif ve negatif hastalar arasında karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, siroz gelişimi, greft ve hasta sağkalım oranları, greft kaybı sebepleri, kronik allogreft disfonksiyon oranları, rejeksiyon oranları, transplant sonrası tümör gelişme oranları, transplant sonrası DM gelişme oranları, albümin düzeyleri, greft fonksiyonları ve proteinüri düzeyleri, CMV, BKV ve COVID viremisi karşılaştırmaları yapılmıştır. Veriler retrospektif olarak toplanmış ve analizler SPSS 23.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: HCV pozitif ve negatif hastalarda nakil sonrası ortalama takip süreleri sırasıyla 166 (0-148) ay, 72 (0-386) ay olduğu görüldü ($p<0,001$). Akut rejeksiyon oranının gruplar arasında benzer olduğu bulundu ($p:0,740$). 2. akut rejeksiyon oranında da her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,382$). HCV pozitif hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p:0,049$). Postoperatif diyaliz ihtiyacı 26 (%6,6) HCV negatif hastada ve 17(%12,6) HCV pozitif hastada saptanmıştır ($p:0,027$). 19 (%4,8) HCV negatif hasta ve 5 (%3,7) HCV pozitif hastada kronik allograft disfonksiyonu gelişti ($p:0,597$). HCV pozitif hastaların %31,1'i ve HCV negatif hastaların %13,1'i takip döneminde öldü ve HCV pozitif hastalarda ölüm oranı önemli derecede yüksekti ($p<0,001$). Bu durumun daha uzun takip süresi ile ilgili olduğu düşünüldü. Nakil

sonrası yeni başlangıçlı diabetes mellitus HCV negatif grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu durumun yüksek takrolimus kullanım oranlarına ve diğer diyabetojenik faktörlere bağlı olduğu düşünüldü. HCV pozitif hastalarda CMV viremi oranının yüksek ($p:0,007$), BK virüs nefropatisi ve Covid-19 enfeksiyonu ($p:0,043$) oranlarının ise daha düşük olduğu ($p:0,006$) tespit edildi. Nakil sonrası akut hepatit oranının HCV pozitif hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). HCV pozitif grupta 1 (%0,7) hastada siroz gelişmiştir. Nakil sonrası her iki hasta grubunda da karaciğer yetmezliği veya hepatorenal sendrom gelişmemiştir. Son kontrol dışında gruplar arasında greft fonksiyonları ve proteinüri açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Son kontrolde farklılığın HCV pozitif hastalardaki daha uzun takip periyodu ile ilgili olduğu düşünüldü. Gruplar arasında greft ve hasta sağkalım oranlarının da benzer olduğu görüldü (sırasıyla $p:0,365$, $p:0,672$).

Sonuç: Çalışmamızda, böbrek nakili hastalarında HCV enfeksiyonunun hasta ve greft sağkalımını olumsuz yönde etkilemediği ve böbrek naklinin HCV pozitif son dönem böbrek hastalarında renal replasman tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, Hepatit C, Hasta Sağkalımı, Greft kaybı.

ABSTRACT

The Effect of Hepatitis C Infection on Long-Term Graft Functions in Kidney Transplantation Patients

**Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine,
Specialization Thesis,
Antalya, 2024.**

Introduction and Objective: Our study aimed to evaluate the effect of HCV positivity on long-term graft functions and other clinical parameters in kidney transplant recipients.

Materials and methods: The study included 531 individuals (HCV+: 135 patients) who underwent kidney transplantation at Akdeniz University Faculty of Medicine Organ Transplantation Center between 1989 and 2023. Demographic, clinical, biochemical, serological, and therapeutic data were evaluated. Liver failure, chronic liver disease, cirrhosis development, graft, and patient survival rates, causes of graft loss, chronic allograft dysfunction rates, rejection rates, post-transplant tumor development rates, post-transplant DM development rates, albumin levels, graft functions and proteinuria levels, CMV, BKV, and COVID viremia were compared between HCV positive and negative patients. Data were collected retrospectively and analyses were performed using the SPSS 23.0 program.

Results: The mean follow-up times after transplantation in HCV-positive and negative patients were 166 (0-148) months and 72 (0-386) months, respectively ($p < 0.001$). The acute rejection rate was similar between the groups ($p: 0.740$). No significant difference was found between the two groups in the 2nd acute rejection rate ($p: 0.382$). The delayed graft function rate was significantly higher in HCV-positive patients ($p: 0.049$). Postoperative dialysis requirement was detected in 26 (6.6%) HCV-negative patients and 17 (12.6%) HCV-positive patients ($p: 0.027$). Chronic allograft dysfunction developed in 19 (4.8%) HCV-negative patients and 5 (3.7%) HCV-positive patients ($p: 0.597$). 31.1% of HCV-positive patients and 13.1% of HCV-negative patients died during the follow-up period, and the mortality rate

was significantly higher in HCV-positive patients ($p < 0.001$). This was thought to be related to the longer follow-up period. New-onset diabetes mellitus after transplantation was found to be significantly higher in the HCV-negative group ($p < 0.001$). This was thought to be due to high tacrolimus use rates and other diabetogenic factors. The rate of CMV viremia was found to be high in HCV-positive patients ($p: 0.007$), while the rates of BK virus nephropathy and COVID-19 infection ($p: 0.043$) were lower ($p: 0.006$). The rate of acute hepatitis after transplantation was significantly higher in HCV-positive patients ($p < 0.001$). Cirrhosis developed in 1 (0.7%) patient in the HCV-positive group. Liver failure or hepatorenal syndrome did not develop in either patient group after transplantation. There was no significant difference in graft function and proteinuria between the groups except for the last control. The difference in the previous control was thought to be related to the longer follow-up period in HCV-positive patients. Graft and patient survival rates were also similar between the groups ($p: 0.365$, $p: 0.672$, respectively).

Conclusion: Our study has shown that HCV infection in kidney transplant patients does not negatively affect patient and graft survival and that kidney transplantation is a safe and effective method of renal replacement therapy in HCV-positive end-stage renal disease patients.

Keywords: Kidney transplantation, Hepatitis C, Patient survival, Graft loss.

KAYNAKLAR

- [1] Heo NY, Mannalithara A, Kim D, Udompap P, Tan JC, Kim WR. Long-term Patient and Graft Survival of Kidney Transplant Recipients with Hepatitis C Virus Infection in the United States. *Transplantation* 2018;102:454–60. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001953>.
- [2] Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. vol. 65. 2004.
- [3] Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Frei U, Tolckoff-Rubin N. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Rev Med Virol* 2008;18:97–115. <https://doi.org/10.1002/rmv.565>.
- [4] Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Hepatitis C virus and mortality among patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:244–54. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.10.009>.
- [5] Pereira BJB, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BVR, Ruthazer R, Schmid CH, et al. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease 1. 1998.
- [6] Emori CT, Uehara SNO, Carvalho-Filho RJ, Amaral AC, de Souza e Silva IS, Lanzoni VP, et al. Changing pattern of chronic hepatitis C in renal transplant patients over 20 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:1141–7. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001404>.
- [7] Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D, Somasundaram R, Muche M. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation in 2014: What's new? *American Journal of Transplantation* 2014;14:2206–20. <https://doi.org/10.1111/ajt.12835>.
- [8] Foreword. *Kidney Int* 2008;73:S1–2. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.81>.
- [9] Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Messa P. Meta-analysis of observational studies: Hepatitis C and survival after renal transplant. *J Viral Hepat* 2014;21:314–24. <https://doi.org/10.1111/jvh.12148>.

- [10] GEOGRAPHIC PATTERNS OF HCV INFECTION. n.d.
- [11] Iriam M, Lter JA, Eanna D, Ruszon -M Oran K, Ainan MVN, Eraldine G, et al. THE PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN THE UNITED STATES, 1988 THROUGH 1994 A BSTRACT Background Because many persons with chronic. 1999.
- [12] Yron T Ong MJ, Eeven E L -f Arra NS, Ndrew R Eikes AR, Uth C O RL. CLINICAL OUTCOMES AFTER TRANSFUSION-ASSOCIATED HEPATITIS C. vol. 332. 1995.
- [13] hcv 4 n.d.
- [14] Robertson B, Myers G, Howard C, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. Arch Virol 1998; 143:2493–503. n.d.
- [15] Yu X, Qiao M, Atanasov I, et al. Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virus particles. Virology 2007; 367:126–34 n.d.
- [16] Forns X, Thimme R, Govindarajan S, Emerson SU, Purcell RH, Chisari FV, et al. Hepatitis C virus lacking the hypervariable region 1 of the second envelope protein is infectious and causes acute resolving or persistent infection in chimpanzees. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(24):13318-23 n.d.
- [17] Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: morphogenesis, infection and therapy. World journal of hepatology. 2018;10(2):186-212 n.d.
- [18] De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. Nature. 2005;436(7053):953-60 n.d.
- [19] Rosenberg S. Recent advances in the molecular biology of Hepatitis C virus. J Mol Biol 2001;313:451–64. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.5055>.
- [20] 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;61:45–57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>.

- [21] Ray Ayb RB, Ray R. Hepatitis C virus core protein: intriguing properties and functional relevance. n.d.
- [22] Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2005;11:86–94. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01061.x>.
- [23] Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:58–68. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>.
- [24] Thomas SL, Newell M-L, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. vol. 27. 1998.
- [25] Resti M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:489–93.
- [26] Daikos GL, Lai S, Fischl MA. Hepatitis C virus infection in a sexually active inner city population. The potential for heterosexual transmission. *Infection* 1994;22:72–6. <https://doi.org/10.1007/BF01739007>.
- [27] EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. n.d.
- [28] Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017. n.d.
- [29] Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology* 2008;47:321–31. <https://doi.org/10.1002/hep.21902>.
- [30] Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999;107:2S-9S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00373-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00373-3).
- [31] Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31:777–82. <https://doi.org/10.1002/hep.510310332>.
- [32] Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:21S-28S. <https://doi.org/10.1002/hep.510260704>.

- [33] Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung M-C, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80–8. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00668-1](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00668-1).
- [34] Loomba R, Rivera MM, McBurney R, Park Y, Haynes-Williams V, Rehmann B, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:559–65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04549.x>.
- [35] Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21:240–52.
- [36] Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2010;14:169–76; x. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2009.11.007>.
- [37] Deterding K, Wiegand J, Grüner N, Hahn A, Jäckel E, Jung MC, et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol* 2009;47:531–40. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109149>.
- [38] Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, Gentile A, et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Dig Liver Dis* 2003;35:104–13. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(03\)00007-0](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(03)00007-0).
- [39] McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL, Nagami EH, Chung RT, et al. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. *Clin Infect Dis* 2009;49:1051–60. <https://doi.org/10.1086/605561>.
- [40] Corey KE, Ross AS, Wurcel A, Schulze Zur Wiesch J, Kim AY, Lauer GM, et al. Outcomes and treatment of acute hepatitis C virus infection in a United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1278–82. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.06.026>.
- [41] Evon DM, Stewart PW, Amador J, Serper M, Lok AS, Sterling RK, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196908>.
- [42] Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005;41:790–800. <https://doi.org/10.1002/hep.20659>.
- [43] Ware JE, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999;30:550–5. <https://doi.org/10.1002/hep.510300203>.
- [44] Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433–9. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30688>.
- [45] Sci-Hub | Routes of Infection, Viremia, and Liver Disease in Blood Donors Found to Have Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 334(26), 1691–1696 | 10.1056/NEJM199606273342602 n.d. <https://sci-hub.se/10.1056/NEJM199606273342602> (accessed November 26, 2023).
- [46] Sci-Hub | Longitudinal changes in viral RNA concentration in patients with chronic hepatitis C and/or HIV infection in the absence of antiviral therapy. *Journal of Clinical Virology*, 58(2), 391–395 | 10.1016/j.jcv.2013.06.031 n.d. <https://sci-hub.se/10.1016/j.jcv.2013.06.031> (accessed November 26, 2023).
- [47] Sci-Hub | HIV, Age, and the Severity of Hepatitis C Virus–Related Liver Disease. *Annals of Internal Medicine*, 158(9), 658 | 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00604 n.d. <https://sci-hub.se/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00604> (accessed November 26, 2023).
- [48] Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, Hilgartner MW, Hoots WK, et al. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:466–72. <https://doi.org/10.1097/00126334-200104150-00011>.

- [49] Sci-Hub | HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology*, 36(5), 1285–1291 | 10.1053/jhep.2002.36509 n.d. <https://sci-hub.se/10.1053/jhep.2002.36509> (accessed November 26, 2023).
- [50] Sci-Hub | The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 59(1), 109–120 | 10.1002/hep.26639 n.d. <https://sci-hub.se/10.1002/hep.26639> (accessed November 26, 2023).
- [51] Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000;288:339–44. <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.339>.
- [52] PubMed TI Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. AU Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, Kidd J, Kidd K, Khakoo SI, Alexander G, Goedert JJ, Kirk GD, Donfield SM, Rosen HR, Tobler LH, Busch MP, McHutchison JG, Goldstein DB, Carrington M SO *Nature*. 2009;461(7265):798. n.d.
- [53] PubMed TI Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. AU Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, Núñez-Roldán A, González-Escribano MF SO *Hepatology*. 2010;52(1):33. n.d.
- [54] PubMed TI Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. AU Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas HC SO *Lancet*. 1999;354(9196):2119. n.d.
- [55] PubMed TI Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection: a review of immunological and clinical characteristics. AU Kaplan M, Gawrieh S, Cotler SJ, Jensen DM SO *Gastroenterology*. 2003;125(2):597. n.d.
- [56] PubMed TI Neutralizing host responses in hepatitis C virus infection target viral entry at postbinding steps and membrane fusion. AU Haberstroh A, Schnober EK, Zeisel MB, Carolla P, Barth H, Blum HE, Cosset FL, Koutsoudakis G,

Bartenschlager R, Union A, Depla E, Owsianka A, Patel AH, Schuster C, Stoll-Keller F, Doffoël M, Dreux M, Baumert TF SO *Gastroenterology*. 2008;135(5):1719. Epub 2008 Jul 22. n.d.

[57] PubMed TI HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. AU Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghayeb J, Murthy KK, Rice CM, Walker CM SO *Science*. 2003;302(5645):659. n.d.

[58] PubMed TI Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. AU Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL SO *Hepatology*. 1999;29(3):908. n.d.

[59] PubMed TI Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. AU Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J SO *N Engl J Med*. 1999;341(12):866. n.d.

[60] PubMed TI Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. AU Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M, Pape GR SO *Gastroenterology*. 2003;125(1):80. n.d.

[61] Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, 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;327:1899–905. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212313272702>.

[62] Clinical presentation, outcome, and response to therapy among patients with acute exacerbation of chronic hepatitis C. AU Sagnelli E, Pisaturo M, Stanzone M, Messina V, Alessio L, Sagnelli C, Starace M, Pasquale G, Coppola N SO *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;11(9):1174-1180.e11. Epub 2013 Apr 13. n.d.

[63] Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. AU Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Hwang JP, Davila M, Torres HA SO *J Hepatol*. 2012 Dec;57(6):1177-85. Epub 2012 Aug 4. n.d.

- [64] Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418–31. <https://doi.org/10.1002/hep.22375>.
- [65] Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. AU Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL SO *N Engl J Med*. 1995;332(22):1463. n.d.
- [66] Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. AU Poynard T, Bedossa P, Opolon P SO *Lancet*. 1997;349(9055):825. n.d.
- [67] The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. AU Barrett S, Goh J, Coughlan B, Ryan E, Stewart S, Cockram A, O’Keane JC, Crowe J SO *Gut*. 2001;49(3):423. n.d.
- [68] Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim H-Y, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011;54:396–405. <https://doi.org/10.1002/hep.24370>.
- [69] Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999;29:1311–6. <https://doi.org/10.1002/hep.510290424>.
- [70] Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. AU Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU SO *Hepatology*. 2007;46(5):1350. n.d.
- [71] The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. AU Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, Matsuura Y, Kimura S, Miyamura T, Koike K SO *Nat Med*. 1998;4(9):1065. n.d.
- [72] Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. AU Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H,

Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G SO Gastroenterology. 1997;112(2):463. n.d.

[73] A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. AU Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim HY, Seeff LB, Szabo G, Wright EC, Sterling RK, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Lok AS, Morishima C, Stoddard AM, Everhart JE, HALT-C Trial Group SO Hepatology. 2011;54(2):396. Epub 2011 Jun 23. n.d.

[74] Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. Journal of hepatology. 2018;69(2):461- 511 n.d.

[75] Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management | Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt n.d.

[76] Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2005;41(1):48-54. n.d.

[77] Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. AU Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS SO Clin Infect Dis. 2016 Mar;62(6):683-94. Epub 2016 Jan 19. n.d.

[78]. Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015, internet adresi: <https://www.vhsd.org/tr/files/download/p1be358ft11gnhhgqoscrunh8b4.pdf> (erişim tarihi:06.06.2020) n.d.

[79] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular CarcinomaA Meta-analysis of Observational Studies. Ann inter med.2013;158(5_Part_1):329-37. n.d.

[80] Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O. New antiviral therapies for chronic hepatitis C. Hepatol Int .2010;4:548–56. n.d.

- [81] Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967-972 n.d.
- [82] Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK et al. The way forwarding HCV treatment – finding the right path. *Nat. Rev. Drug Discov*.2007;6(12):991-1000 n.d.
- [83] Kolykhalov A, Mihalik K, Feinstone SM, Rice C. Hepatitis C virus-encoded enzymatic activities and conserved RNA elements in the 3' nontranslated region are essential for virus replication in vivo.*J. Virol*.2000;74(4):2046-2051. n.d.
- [84]. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. 2013;368(20):1907-17. n.d.
- [85]. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu.; 2017. (internet adresi: <https://www.vhsd.org/tr/article/desc/48317/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>) (Erişim tarihi:06.06.202 n.d.
- [86]. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver 68 hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver International*. 2012;32(1):2-8. n.d.
- [87]. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):975-82. n.d.
- [88] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*. 2001;358(9286):958-65. n.d.
- [89] JL., Mandell GL, Bennett JE DR. Chronic Viral Hepatitis C. In: *Principals of Infectious Diseases*. New York: Churcill Livingstone. ; 2010:1593-1617. n.d.
- [90] Aspinall R, Pockros P. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(9):917-29. n.d.
- [91] Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clinics in liver disease*. 2005;9(4):601-16 n.d.

- [92] Kamal S, ElTawil A, Nakano T et al. Peginterferon α -2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut*. 2005;54(6):858-66. n.d.
- [93] Wiegand J, Buggisch P, Boecher W et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha 2b for acute hepatitis C infection: The HEPNET acuteHCVII study. *Hepatology*. 2006;43(2):250-6 n.d.
- [94] Susser S, Welsch C, Wang Y et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus infected patients. *Hepatology*.2009;50:1709-18. n.d.
- [95] Dursun ZB, Celik I. Telaprevir-based Triple Therapy for Retreatment of Chronic Hepatitis C Patients with Genotype Four Followed in Our Clinic. *Viral Hepatit Dergisi*. 2016;22(2). n.d.
- [96] Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA et al. Preclinical Profile of VX-950, a Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3-4A Serine Protease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006;50:899-909. 193. n.d.
- [97] Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Ghanem L, Bukh J. Differential efficacy of protease inhibitors against HCV genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A protease recombinant viruses. *Gastroenterology*. 2011;141(3):1067-79. n.d.
- [98] Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL LJ. *Harrison's Principles of Internal Medicine*; 2018. n.d.
- [99] Chui CKS, Dong WWY, Joy JB et al. Development and Validation of Two Screening Assays for the Hepatitis C Virus NS3 Q80K Polymorphism Associated with Reduced Response to Combination Treatment Regimens Containing Simeprevir. Tang Y-W, ed. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(9):2942- 2950. n.d.
- [100] Sarrazin C, Lathouwers E, Peeters M et al. Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. *Antiviral Res*. 2015;116:10-16. n.d.
- [101] McCown MF, Rajyaguru S, Le Pogam S et al. The hepatitis C virus replicon presents a higher barrier to resistance to nucleoside analogs than to nonnucleoside

- polymerase or protease inhibitors. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52(5):1604-12. n.d.
- [102] EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017;66(1):153-94 n.d.
- [103]. Carrier P, Essig M, Debette-Gratien M et al. Anti-hepatitis C virus drugs and kidney. World journal of hepatology. 2016;8(32):1343-53. n.d.
- [104] Chung RT, Davis GL, Jensen DM et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015;62(3):932-54 n.d.
- [105] Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. 2018;67(10):1477-1492 n.d.
- [106] Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. Gastroenterology. 2016; 151(1): 70-86. n.d.
- [107] Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM et al. Effectiveness of ledipasvir sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. Gastroenterology. 2016;151:1131–1140, e1135. n.d.
- [108] Brereton, L. KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR HEMODIALYSIS ADEQUACY: 2015 UPDATE n.d.
- [109] Kazmi, W. H., Obrador, G. T., Khan, S. S., Pereira, B. J. G. & Kausz, A. T. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: A propensity score analysis. Nephrol. Dial. Transplant. 19, 1808–1814 (2004). n.d.
- [110] Romagnani, P. et al. Chronic kidney disease. Nature Reviews Disease Primers vol. 3 (2017) n.d.
- [111] Seyahi, N., Ates, K. & Süleymanlar, G. Current status of renal replacement therapies in Turkey: Summary of Turkish society of nephrology registry 2016 Report. Turkish Nephrol. Dial. Transplant. J. 27, 133–139 (2018). n.d.

- [112] Seyahi, N., Koçyiğit, İ., Ateş, K. & Süleymanlar, G. Current Status of Renal Replacement Therapy in Turkey: A Summary of 2020 Turkish Society of Nephrology Registry Report. *Turk J Nephrol* 31, 103–109 (2022). n.d.
- [113] Augustine, J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. *Cleve. Clin. J. Med.* 85, 138–144 (2018). n.d.
- [114] KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C virus in chronic kidney disease AU SO *Kidney Int Suppl.* 2018;8 n.d.
- [115] Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyó JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001;1:171–8.
- [116] Brunkhorst R, Kliem V, Koch KM. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation in a patient with chronic hepatitis C. *Nephron* 1996;72:465–7. <https://doi.org/10.1159/000188914>.
- [117] Glomerulonephritis in renal allografts associated with hepatitis C infection: a possible relationship with transplant glomerulopathy in two cases. AU Gallay BJ, Alpers CE, Davis CL, Schultz MF, Johnson RJ SO *Am J Kidney Dis.* 1995;26(4):662. n.d.
- [118] Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. AU Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM, Fernandez-Zatarain G, Muñoz MA, Andres A, Praga M, Martinez MA, Usera G, Fuertes A, Oppenheimer F, Artal P, Darnell A, Rodicio JL SO *Transplantation.* 1997;63(11):1634. n.d.
- [119] Glomerular disease during HCV infection in renal transplantation. AU Hammoud H, Haem J, Laurent B, Alamartine E, Diab N, Defilippis JP, Berthoux P, Berthoux F SO *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11 Suppl 4:54. n.d.
- [120] Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. AU Baid S, Pascual M, Williams WW Jr, Tolckoff-Rubin N, Johnson SM, Collins B, Chung RT, Delmonico FL, Cosimi AB, Colvin RB SO *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(1):146. n.d.

- [121] Overlapping pathways to transplant glomerulopathy: chronic humoral rejection, hepatitis C infection, and thrombotic microangiopathy. AU Baid-Agrawal S, Farris AB 3rd, Pascual M, Mauyyedi S, Farrell ML, Tolckoff-Rubin N, Collins AB, Frei U, Colvin RB SO *Kidney Int.* 2011 Oct;80(8):879-85. Epub 2011 Jun 22. n.d.
- [122] Lee SW, Kang SW, Choi KH, Han KH, Lee HY, Han DS, et al. Clinical outcome of anti-HCV(+) renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1996;28:1501–2.
- [123] Fritsche C, Brandes JC, Delaney SR, Gallagher-Lepak S, Menitove JE, Rich L, et al. Hepatitis C is a poor prognostic indicator in black kidney transplant recipients. *Transplantation* 1993;55:1283–7. <https://doi.org/10.1097/00007890-199306000-00014>.
- [124] Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. AU Toth CM, Pascual M, Chung RT, Graeme-Cook F, Dienstag JL, Bhan AK, Cosimi AB SO *Transplantation*. 1998;66(9):1254. n.d.
- [125] Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. AU Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, Skhiri H, Fontaine H, Legendre C, Kreis H, Bréchet C, Pol S SO *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(1):129. n.d.
- [126] Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. AU Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR, Ciancio G, Sageshima J, Kupin W, Guerra G, Chen L, Burke GW 3rd SO *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1152. Epub 2011 May 5. n.d.
- [127] Manuel O, Baid-Agrawal S, Moradpour D, Pascual M. Immunosuppression in hepatitis C virus-infected patients after kidney transplantation. *Contrib Nephrol* 2012;176:97–107. <https://doi.org/10.1159/000332387>.
- [128] Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005;5:2433–40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01040.x>.
- [129] Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. AU Kamar N,

Toupance O, Buchler M, Sandres-Saune K, Izopet J, Durand D, Rostaing L SO *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(8):2092. n.d.

[130] Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. AU Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, Somsouk M, Terella A, Jordan SH, Bhan A, Baid S, Cosimi AB, Pascual M, Chung RT SO *Transplantation*. 2004 Mar;77(5):703-10. n.d.

[131] Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: any role for hepatitis C infection? AU Burra P, Buda A, Livi U, Rigotti P, Zanus G, Calabrese F, Caforio A, Menin C, Canova D, Farinati F, Luciana Aversa SM SO *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Oct;18(10):1065-70. n.d.

[132] Aravindan AN, Moger V, Sakhuja V, Kohli HS, Varma N, Jha V. Hepatitis C virus related lymphoproliferative disorder in a renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol* 2006;38:355–7. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-0050-1>.

[133] Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, French PTLD Working Group. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant* 2006;6:2735–42. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01540.x>.

[134] Kdigo 2022 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis c in chronic kidney disease n.d.

[135] Wei F, Liu J, Liu F, Hu H, Ren H, Hu P. Interferon-based anti-viral therapy for hepatitis C virus infection after renal transplantation: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e90611. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090611>.

[136] Sperl J, Petrsek J, Spicak J, Viklicky O. Acute rejection of non-functional allograft in kidney transplant recipients with hepatitis C treated with peginterferon-alpha 2a. *J Hepatol* 2008;49:461–2; author reply 462-3. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.06.002>.

[137] Chen R, Li D, Zhang M, Yuan X. Sofosbuvir/Velpatasvir Prophylaxis for 12 Weeks in Hepatitis C Virus (HCV)-Negative Recipients Receiving Kidney Transplantation from HCV-Positive Donors. *Ann Transplant* 2021;26:e933313. <https://doi.org/10.12659/AOT.933313>.

- [138] Molnar MZ, Nair S, Cseprekal O, Yazawa M, Talwar M, Balaraman V, et al. Transplantation of kidneys from hepatitis C-infected donors to hepatitis C-negative recipients: Single center experience. *Am J Transplant* 2019;19:3046–57. <https://doi.org/10.1111/ajt.15530>.
- [139] Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. AU Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, Yun C, Massetto B, Brainard DM, McHutchison JG, Bourlière M, Peck-Radosavljevic M, Manns M, Pol S SO *Ann Intern Med*. 2017;166(2):109. Epub 2016 Nov 15. n.d.
- [140] Goldberg DS, Abt PL, Reese PP, THINKER Trial Investigators. Transplanting HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med* 2017;377:1105. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1709315>.
- [141] EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. AU European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair:, EASL Governing Board representative:, Panel members: SO *J Hepatol*. 2020;73(5):1170. Epub 2020 Sep 15. n.d.
- [142] HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Joint panel from the American Association of the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. <http://www.hcvguidelines.org/> (Accessed on January 01, 2020). n.d.
- [143] Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2018;68:1298–307. <https://doi.org/10.1002/hep.30046>.
- [144] Kiser JJ, Burton JR, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:596–606. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.106>.

- [145] Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, Jia X, Pelletier SJ, Port FK, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation*. 2008;85(11):1601-6 n.d.
- [146] Kornberg A, Küpper B, Tannapfel A, Hommann M, Scheele J. Impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine on early recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Int Immunopharmacol* 2005;5:107–15. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.09.010>.
- [147] Fasola CG, Netto GJ, Christensen LL, Molmenti EP, Sanchez EQ, Levy MF, et al. Delay of hepatitis C recurrence in liver transplant recipients: impact of mycophenolate mofetil on transplant recipients with severe acute rejection or with renal dysfunction. *Transplant Proc* 2002;34:1561–2. [https://doi.org/10.1016/s0041-1345\(02\)03022-1](https://doi.org/10.1016/s0041-1345(02)03022-1).
- [148] Ruhi Ç, Süleymanlar I, Koçak H, Yılmaz VT, Çolak D, Dinçkan A, et al. The impact of hepatitis C virus infection on long-term outcome in renal transplant patients. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2011;22:165–70. <https://doi.org/10.4318/tjg.2011.0236>.
- [149] Fontaine H, Alric L, Labreuche J, Legendre B, Louvet A, Antoine C, et al. Control of replication of hepatitis B and C virus improves patient and graft survival in kidney transplantation. *J Hepatol* 2019;70:831–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.036>.
- [150] Morales JM, Marcén R, Andres A, Domínguez-Gil B, Campistol JM, Gallego R, et al. Renal transplantation in patients with hepatitis C virus antibody. A long national experience. *NDT Plus* 2010;3. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfq070>.
- [151] Forman JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M, Lin J. Hepatitis C, acute humoral rejection, and renal allograft survival. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15:3249–55. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000145896.16153.43>.
- [152] Kliem V, Burg M, Haller H, et al. Relationship of hepatitis B or C virus prevalences, risk factors, and outcomes in renal transplant recipients: Analysis of german data. *Transplant Proc* 2008; 40: 909–914 n.d.

- [153] Morales JM, Dominguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernandez J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipient on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 72–76 n.d
- [154] Forman JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M, Lin J. Hepatitis C, acute humoral rejection, and renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3249–3255. n.d.
- [155] Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Morales JM, et al. Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation: Data from the RESITRA/REIPI cohort. *Transplantation* 2011; 92: 543–549. n.d.
- [156] Moreso F, Ibernón M, Goma M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006; 6: 747– 752. n.d.
- [157] Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin’s lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 2004;95:745–52. <https://doi.org/10.1111/J.1349-7006.2004.TB03256.X>.
- [158] Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007;297:2010–7. <https://doi.org/10.1001/JAMA.297.18.2010>.
- [159] Omland LH, Jepsen P, Krarup H, Christensen PB, Weis N, Nielsen L, et al. Liver cancer and non-Hodgkin lymphoma in hepatitis C virus-infected patients: results from the DANVIR cohort study. *Int J Cancer* 2012;130:2310–7. <https://doi.org/10.1002/IJC.26283>.
- [160] Arcaini L, Merli M, Volpetti S, Rattotti S, Gotti M, Zaja F. Indolent B-Cell Lymphomas Associated with HCV Infection: Clinical and Virological Features and Role of Antiviral Therapy. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/638185>.
- [161] Scott DR, Wong JKW, Spicer TS, Dent H, Mensah FK, McDonald S, et al. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal

transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010;90:1165–71. <https://doi.org/10.1097/TP.0B013E3181F92548>.

[162] Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of Hepatitis C with Posttransplant Diabetes in Renal Transplant Patients on Tacrolimus. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13:1374–80. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000012382.97168.E0>.

[163] Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR, Agodoa LY, Koff JM, Holtzmuller KC, et al. Impact of Diabetes and Hepatitis after Kidney Transplantation on Patients Who Are Affected by Hepatitis C Virus. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15:3166–74. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000145439.48387.BF>.

[164] Al-Ghareeb SM, El-Agroudy AE, Al Arrayed SM, Al Arrayed A, Alhellow HA. Risk Factors and Outcomes of New-Onset Diabetes After Transplant: Single-Centre Experience. *Experimental and Clinical Transplantation* 2012;10:458–65. <https://doi.org/10.6002/ect.2012.0063>.

[165] Hartmann A, Sagedal S, Hjelmæsæth J. The Natural Course of Cytomegalovirus Infection and Disease in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2006;82:15–7. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000230460.42558.b0>.

[166] Sagedal S, Nordal KP, Hartmann A, Sund S, Scott H, Degré M, et al. The Impact of Cytomegalovirus Infection and Disease on Rejection Episodes in Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation* 2002;2:850–6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20907.x>.

[167] Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transplant Infectious Disease* 2017;19. <https://doi.org/10.1111/tid.12732>.

[168] Ruenroengbun N, Numthavaj P, Sapankaew T, Chaiyakittisophon K, Ingsathit A, McKay GJ, et al. Efficacy and safety of conventional antiviral agents in preventive strategies for cytomegalovirus infection after kidney transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *Transplant International* 2021;34:2720–34. <https://doi.org/10.1111/tri.14122>.

- [169] Muñoz De Bustillo E, Ibarrola C, Colina F, Castellano G, Fuertes A, Andrés A, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected renal transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;9:1109–13. <https://doi.org/10.1681/ASN.V961109>.
- [170] Kamar N, Rostaing L, Selves J, Sandres-Saune K, Alric L, Durand-Alric D, et al. Natural History of Hepatitis C Virus-Related Liver Fibrosis After Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005;5:1704–12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00918.x>.
- [171] Izopet J, Rostaing L, Sandres K, Cisterne J, Pasquier C, Rumeau J, et al. Longitudinal Analysis of Hepatitis C Virus Replication and Liver Fibrosis Progression in Renal Transplant Recipients. *J Infect Dis* 2000;181:852–8. <https://doi.org/10.1086/315355>.
- [172] Narula AS, Hooda A, Anand AC, Patrikar S. Impact of hepatitis C virus infection in renal transplant recipients. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:151–4.
- [173] Rothschild MA, Oratz M, Zimmon D, Schreiber SS, Weiner I, Van Caneghem A. Albumin synthesis in cirrhotic subjects with ascites studied with carbonate-14C. *J Clin Invest* 1969;48:344–50. <https://doi.org/10.1172/JCI105990>.
- [174] Alric L, Di-Martino V, Selves J, Cacoub P, Charlotte F, Reynaud D, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002;123:1494–9. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.36610>.