



BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİNDE HCV RNA POZİTİF HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİP
SONUÇLARI: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu VALİYEVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU

İSTANBUL-ARALIK 2023



BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİNDE HCV RNA POZİTİF HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİP
SONUÇLARI: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Arzu VALİYEVA

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU

İSTANBUL-ARALIK 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arzu VALİYEVA, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde HCV RNA pozitif hastaların uzun dönem takip sonuçları: retrospektif bir çalışma” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı :

Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

Jüri Üyeleri :

Prof. Dr. Cumali KARATOPRAK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Bülent DURDU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi

Teslim Tarihi : .../.../2023

Savunma Tarihi : .../.../2023

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde HCV RNA pozitif hastaların uzun dđnem takip sonuçları: retrospektif bir çalışma” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütđn bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütđn bilgi ve yorumlara kaynak gđsterdiđimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gđsterdiđimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her tđrlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Arzu VALİYEVA

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmasında yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren, destek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Metin Başaranoğlu'na teşekkür ederim.

Eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Cumali Karatoprak, Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk, Prof. Dr. Meltem Gürsu, Doç. Dr. Ömer Elçioğlu, Prof. Dr. Özcan Karaman, Prof. Dr. Güven Çetin, Prof. Dr. Pınar Soysal, Doç. Dr. Melih Şimşek, Doç. Dr. İskender Ekinci, Dr. Öğretim üyesi Abdüsselam Şekerci olmakla tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Enfeksiyon anabilim dalından katkıları için Doç. Dr. Bülent Durdu'ya çok teşekkür ederim.

Verilerin toplanmasında yardımcı olan mikrobiyoloji anabilim dalından Doç. Dr. Bilge Sümbül'e teşekkür ederim.

Asistanlık süresince özellikle her zaman yanımda olan uzman Dr Şerife Değirmenciğlu Tosun'a teşekkür ederim.

Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım arkadaşlarım Uzman Dr. Sevde Şükran Sağlam, Uzman Dr. Tuğba İşlek, Uzman Dr. Kübra Çingir, Uzman Dr. Elif Avşar Ataberk, Uzman Dr. Tuba Yılmaz, Dr. Diana Carolina Demirtaş, Dr. Elvin Zeynalov, Dr. Tuba Öztoprak, Dr. Ömer Cihat Altay, Dr. Harika Shundo'ya ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitimim boyunca en büyük desteği veren canım annem, babam ve kardeşlerime, özellikle kardeşim Leman'a çok teşekkür ederim. Ayrıca asistanlığım süresince her zaman bana destek olan eşimin ailesine çok teşekkür ederim.

Bana duyduğu güvenle her zaman yanımda olan tez yazmama yardımcı olan kıymetli eşim Nijat Khanmammadov'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık süresini birlikte ilerlediğim dünyamı renklendiren canım kızım Fatma'ya ve canım oğlum Oğuz'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN FORMU	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatit C Virüsü.....	2
2.1.1. Hepatit C Virüsü Epidemiyoloji.....	2
2.1.1.1 Hepatit C virüsü prevalansı	2
2.2. Virüsün Yapısı ve Genomu	3
2.2.1 Hepatit C virüsü genotipleri	4
2.3 Hepatit C Virüsü replikasyonu.....	5
2.3.1 Hepatit C Virüsü İmmun Yanıt	6
2.4 Risk Faktörleri Ve Bulaş Yolları.....	7
2.5 Akut Ve Kronik Hepatit C Enfeksiyonu	8
2.5.1 Akut Hepatit	8
2.5.2 Kronik Hepatit ve siroz	8
2.5.2.1 HCC.....	8
2.5.3 Kronik hepatit C'ye bağlı bulgular.....	10
2.5.3 Kronik hepatit C'ye bağlı ekstrahepatik bulgular	10
2.6 Hepatit C Virüsü Tanısı.....	12
2.7.1 Doğrudan etkili antiviraller (DEA)	14
2.7.3 Tedavide virolojik yanıtı göre güncel tanımlar[71].....	17

2.7.4 Tedavi sonrası takip	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1 Dahil edilme kriterleri:	18
3.2 Dışlanma kriterleri:	19
3.3 Verilerin analizi	19
4. BULGULAR	20
4.1 HCV RNA Pozitif Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı	21
4.2 Laboratuvar ölçümlerin dağılımı	22
4.3 Kronik Karaciğer Hastalığı Ve Mortalite Dağılımı.....	23
4.4 Genotipe göre tedavi dağılımı	24
4.5 SON HCV-RNA'ya Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırması	26
4.5.1 Son HCV-RNA'ya göre ölçümlerin karşılaştırması.....	27
4.5.2 SON HCV-RNA'ya göre mortalite karşılaştırması.....	31
4.6 Genotipe göre karşılaştırma	32
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	35
7.KAYNAKÇA	36
EKLER.....	42

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1: 3 aylık mortalite MELD skoru.....	12
Tablo2.2:Karaciğer biyopsisinde Scheuer, Batts ve Ludwig, Ishak ve Metavir sınıflandırması[59]	13
Tablo 4.1: HCV RNA pozitif hastaların tanımlayıcı Özelliklerin Dağılım	20
Tablo 4.2: Laboratuvar ölçümlerin dağılımı	22
Tablo 4.3:Hastaların kronik hastalık ve mortalite dağılımı.....	23
Tablo 4.4: Genotipe göre tedavi dağılımı.....	24
Tablo 4.5: Tedaviye göre genotip dağılımı	24
Tablo 4.6: SON HCV RNA'ya Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırması.....	26
Tablo 4.7: Son HCV-RNA ya Göre Ölçümlerin Karşılaştırması.....	29
Tablo 4.8: Son HCV-RNA'ya Göre MORTALİTE Karşılaştırma	30
Tablo 4.9: Genotipe göre karşılaştırma	32
Tablo 4.10: Tedaviye göre KVY oran dağılımı	32

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.2: HCV genomu ve ilişkili 3000 aminoasit (AA) proteinlerinin organizasyon	4
Şekil 2.3: Hcv genotip dağılımı.....	5
Şekil 2.4: Hepatit C virüsü (HCV) replikasyon döngüsü.....	6
Şekil 2.5: Hepatit C enfeksiyonu doğal seyri.....	9
Şekil 2. 6 HCV'ye bağlı ekstrahepatik bulgular.....	11
Şekil 2. 7: Kronik HCV enfeksiyonunun rejim seçimi için başlangıç tedavisi.....	14
Şekil 2.8: HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller	16
Şekil 4.1: Tedavi alma durumunun dağılımı	20
Şekil 4.2: Tedavi öncesi KC biyopsisi dağılımı.....	21
Şekil 4. 3: HCV RNA'sı pozitif hastaların mortalite dağılımı.....	24
Şekil 4.4: Son HCV-RNA'ya göre tedavi alma durumu dağılımı.....	27
Şekil 4. 5: Son HCV-RNA'ya göre tedavi öncesi KC biyopsi olma durumu dağılımı.....	28
Şekil 4.6: Son HCV-RNA'ya göre AST ölçümü dağılımı	30
Şekil 4. 7: Son HCV-RNA'ya göre mortalite dağılımı	31
Şekil 4.8: SON HCV RNA'ya göre MELD ölçümü dağılımı.....	31

KISALTMALAR

AFP	: Alfa Fetoprotein
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
DEA	: Direkt Etkili Antiviral
HCV	: Hepatit C virüs
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
KHC	: Kronik Hepatit C Enfeksiyonu
KVY	: Kalıcı Viral Yanıt
PZ	: Protrombin Zamanı
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SUT	: Sağlık Uygulamaları Tebliği
KC	: Karaciğer
EX	: Exitus
FİB	: Fibrozis
G	: Genotip
RF	: Romatoid faktör

HCV RNA POZİTİF HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARI: RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hepatit C, karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir. HCV'nin dünya çapında yaygınlığını kesin olarak tahmin etmek zordur. Bunun nedeni çoğu ülkede teşhis, bildirim ve sistemik sürveyans eksikliğidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2022 yılında yaklaşık 58 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonu geçirdiğini bildirmiştir. Bununla beraber her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni HCV enfeksiyon bulaşı meydana geldiğini açıklamıştır. Ülkemizde genel olarak prevalansın %0.3'ün biraz altında olduğu tahmin edilmektedir. Eski çalışmalarda anti-HCV pozitif kişilerin %80'inin HCV RNA pozitif olduğu bildirilmişse de güncel araştırmalarda bu oranın %50-60 arasında olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesinde HCV RNA'sı pozitif hastaların klinik, demografik, gelişen kronik karaciğer hastalığı, laboratuvar özelliklerini tanımlamak ve tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıt oranını belirlemek amaçlanmıştır.

Yöntem. Çalışma retrospektif olarak tasarlandı. Çalışma grubumuza Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nde 26 Ocak 2014 – 17 Ekim 2020 tarihleri arasında HCV RNA'sı pozitif olan hastalar dahil edildi. Veriler hastanemizin kayıt sisteminden alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, genotip, aldığı tedaviler, kronik karaciğer hastalık durumu ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Çalışma sonucu belirlemede HCV RNA'sı pozitif olan hastaların tedavi alma oranı, gelişen kronik karaciğer hastalığı, mortalite oranı, kalıcı viral yanıt oranı kullanıldı.

Bulgular. Çalışmaya HCV RNA'sı pozitif olan 99 hasta dahil edildi. Hasta grubunun %37,4'ü (n=37) erkek ve %62,6'sı (n=62) kadındı. Çalışmaya katılan olguların tanı anındaki yaşları ortalama 57,86±14,17 olarak saptanmıştır. Hastaların 74(%74,7) antiviral tedavi aldı. Tedavi öncesi 50 hastaya karaciğer biyopsi değerlendirilmesi yapıldı. Tedavi alan hastalar incelendiğinde %50'sinin (n=37) Ombitasvir+Paritaprevir ve Ritonavir+Dasabuvir, %10,8'inin (n=8) Sofosbuvir+Ribavirin, %5,4'ünün (n=4) Interferon+Ribavirin+Bocepevir, %10,8'inin (n=8) 2 Glekapiravir+Pibrentasvir ve %23'ünün (n=17) Ledipasvir+Sofosbuvir tedavilerini aldığı görüldü. KVY oranı % 94,5 (74/70) görüldü. Olguların genotipleri incelendiğinde; %8,1'inin (n=8) genotip 1A, %72,7'sinin (n=72) genotip 1B, %6,1'inin (n=6) genotip 2, %8,1'inin (n=8) genotip 3 ve %5,1'inin (n=5) ise genotip 4 olduğu görüldü. Hastaların 27'sinde (%27,7) siroz ve 5'inde (%5) hepatoselüler karsinom geliştiği görüldü. HCV pozitif olan

olguların mortalite oranı, HCV negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Sonuç. Çalışmamızda tedavi edilmeyen hepatit C hastalarında ölüm oranları daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca MELD skoru bu hastalarda tedavi edilen hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle hepatit C tedavi endikasyonu olan tüm hastaların tanı konulduğu andan itibaren tedavi edilmesi gerekiyor.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virusu (HCV), direkt etkili antiviral tedavi, kalıcı viral yanıt, hepatoselüler karsinom



SUMMARY

Introduction And Aim: Hepatitis C is a major cause of liver disease. The worldwide HCV prevalence is difficult to predict with certainty. Lack of diagnosis, notification and systemic surveillance in most countries are the main causes. The World Health Organization (WHO) has reported that about 58 million people have had chronic HCV infections in 2022. However, about 1.5 million new infections occur each year. Overall prevalence in our country is estimated at just under 0.3%. In older studies, 80% of anti-HCV positive people were reported to be HCV RNA positive, but current research has shown that this rate is between 50-60%. In this study, HCV RNA positive patients at Bezmialem Vakıf University were intended to identify clinical, demographic, evolving chronic liver disease, laboratory characteristics, and determine the persistent viral response rate in patients who received treatment.

Method: The study was designed retrospectively. Our working group included patients who were positive for HCV RNA between January 26, 2014 and October 17, 2020 at Bezmialem Vakıf University. The data was taken from our hospital's registration system. The patients' age, sex, genotype, treatments they received, chronic decomposition status and laboratory parameters were assessed. In the study outcome, patients with positive HCV RNA received treatment, developing chronic liver disease, mortality rate, persistent viral response rate were determined.

Results: The study included 99 patients with HCV RNA positive. 37.4% of the patient group (n = 37) were male and 62.6% (n = 62) were female. The diagnostic ages of the cases involved in the study averaged 57.86 ± 14.17 . Patients received 74 (74.7%) antiviral treatments. Before treatment, 50 patients underwent liver biopsy assessments. When patients receiving treatment are examined 50% (n = 37) Ombitasvir + Paritaprevir and Ritonavir + Dasabuvir, 10.8% (n = 8) Sofosbuvir + Ribavirin, 5.4% (n = 4) Interferon + Ribavirin + Boceprevir was found to receive 10.8% (n = 8) 2 Glekafiravir + Pibrentasvir and 23% (n = 17) Ledipasvir + Sofosbuvir treatments. The CVY rate was 94.5% (74/70). When genotypes of cases are examined; 8.1% (n = 8) genotype 1A, 72.7% (n = 72) genotype 1B, 6.1% (n = 6) genotype 2, 8.1% (n = 8) genotype 3 and 5.1% (n = 5) was found to be genotype 4. Patients developed 27 (27.7%) cirrhosis and 5 (5%) hepatocellular carcinoma. The mortality rate of cases that were HCV positive, was determined to be statistically significant levels higher than those that were HCV negative.

Conclusion: Mortality rates are higher in non-treated hepatitis C patients. Moreover, MELD score is higher in those patients than treated patients. So, we desperately need to treat all patients with Hep C infection.

Keywords: Hepatitis C virus (HCV), direct-acting antiviral therapy, persistent viral response, hepatocellular carcinoma



GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit C, karaciğer hastalığının önemli nedenlerindedir ve birçok ülkede karaciğer nakli yapılmasının birincil nedenidir. HCV'nin dünya çapında yaygınlığını kesin olarak tahmin etmek zordur. Bunun nedeni çoğu ülkede teşhis, bildirim ve sistemik süveyans eksikliğidir. Hepatoselüler karsinom insidansı yaş ilerledikçe her iki cinsiyette de artmaktadır. HCV hastalarında, 40 ila 74 yaş arasındaki yaş grubunda hepatoselüler karsinomaya ilerlemenin kümülatif riski erkeklerde %21,6 ve kadınlarda %8,7'dir[1]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2022 yılında yaklaşık 58 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonu geçirdiğini bildirmiştir. Bununla beraber her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana geldiğini açıklamıştır. Ülkemizde genel olarak prevalansın %0.3'ün biraz altında olduğu tahmin edilmektedir. Eski çalışmalarda anti-HCV pozitif kişilerin %80'inin HCV RNA pozitif olduğu bildirilmişse de güncel araştırmalarda bu oranın %50-60 arasında olduğu belirtilmiştir. [2, 3]

HCV tedavisinin amacı kür sağlamak ve kalıcı virolojik yanıt (KVY) oluşturmaktır. HCV tedavisi sonrası KVY, mortalitenin, morbiditenin ve yaşam kalitesinin azalmasının yanı sıra, karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatoselüler karsinom da dahil olmak üzere karaciğer hastalığının ilerleme insidansının azalmasına yol açar[4]. 2013ten beri pangenotipik özelliklere ve iyi toleransa sahip yeni DEA'lar tedaviye dahil edildi. Bu yeni ilaçlar KVY oranını (%100 e yakın) yüksek, toksisite oranını düşük ve kısa süreli tedavi rejimleri ile hastalarının tedavi almasını kolaylaştırdı.[5]

Bu çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesinde HCV RNA'sı pozitif hastaların klinik, demografik, gelişen kronik karaciğer hastalığı, laboratuvar özelliklerini tanımlamak ve tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıt oranını belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Virüsü

HCV'nin dünya çapında yaygınlığını kesin olarak tahmin etmek zordur. Bunun nedeni çoğu ülkede teşhis, bildirim ve sistemik sürveyans eksikliğidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2022 yılında yaklaşık 58 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonu geçirdiğini bildirmiştir. Bununla beraber her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni HCV enfeksiyon bulaşı meydana geldiğini açıklamıştır.[2, 3] Bu tahminler, 110 ülkede yayınlanmış verilere, hükümet raporlarına ve uzmanlarla yapılan iletişime dayanarak yapılan bir modelleme çalışmasıyla tutarlıdır.

2.1.1. Hepatit C Virüsü Epidemiyoloji

2020'nin başında HCV viremisinin dünya çapında yüzde 0,7 olduğu tahmin ediliyor, bu da kronik HCV enfeksiyonu olan 56,8 milyon kişiyi temsil ediyor.[6] Bu durum aktif enfeksiyonu göstermemekte olup bir kısım hastada HCV spontan ya da tedavi ile elimine edilmiştir. 2017 yılında yayınlanan ve 100 ülkeden elde edilen 6754 çalışmanın verilerini içeren derlemede viremik HCV prevalansının (HCV-RNA pozitifliği) yaklaşık %1 olduğu saptanmıştır ve bu oran 71 milyon kişiyi kapsamaktadır.[7]

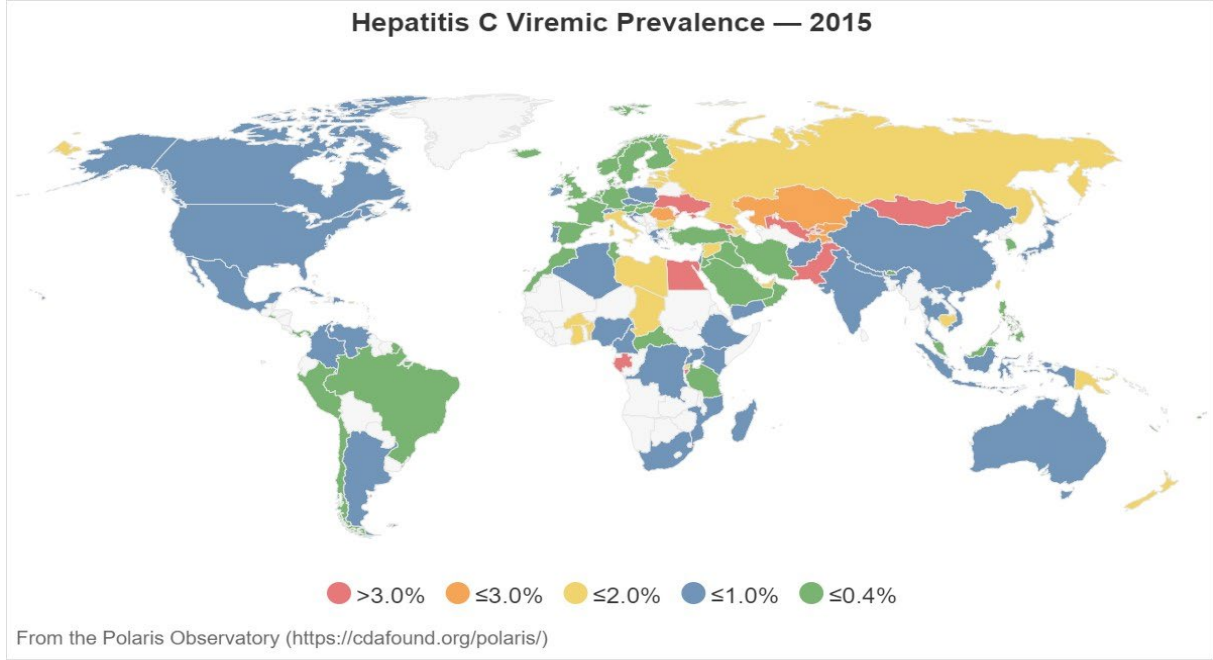
2.1.1.1 Hepatit C virüsü prevalansı

DSÖ kronik HCV enfeksiyonunun yükünü coğrafi bölgeler arasında şu şekilde tahmin edilmiştir:[6, 8]

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

HCV'nin görülme sıklığında ülkelere göre farklılıklar görülmektedir.[8] Mısır, Gabon, Gürcistan, Moğolistan, Ukrayna ve Özbekistan gibi ülkeler yetişkin popülasyonda >%3 'lik bir Hepatit C prevalansına sahiptir.(**şekil 2.1**)[8] Orta Asya ve Doğu Avrupa'da viremik HCV

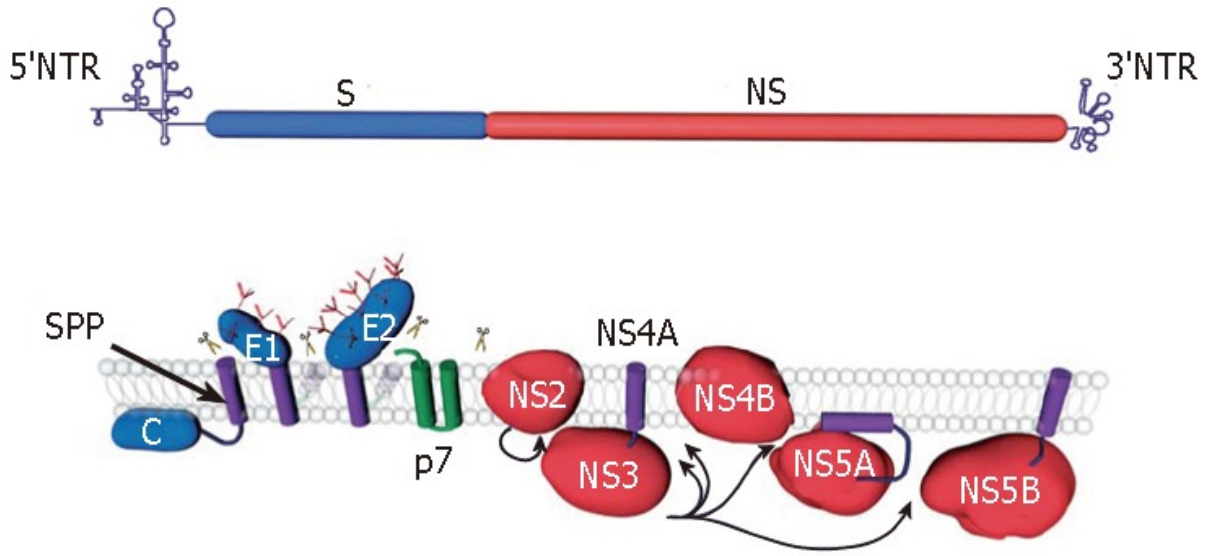
prevalansının yüksek olmasında iatrojenik enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Mısır için ayrı bir parantez açtığımızda, burada yapılan çalışmalar HCV enfeksiyonunun şistozomiyazis tedavisi (parenteral tedavide enjeksiyon ekipmanının yetersiz sterilizasyonu) nedeniyle ilişkili olduğunu göstermektedir.[9]



Şekil 2.1: 2015-2022 Hepatit c viremic prevalansı[8]

2.2. Virüsün Yapısı ve Genomu

Hepatit C virüsü lineer, tek , pozitif sarmallı, flaviviridae ailesindeki hepacivirüs'e ait 9600 nükleotidli bir RNA virüsüdür.[10] HCV virionu nükleokapsid core proteini olan C, iki adet zarf glikoproteini olan E1 ve E2 ve bir membran proteini olan p7 gibi dört adet yapısal proteini kodlayan genlere komşu olan çözümlenmemiş (untranslated) bir bölge (internal ribozomal giriş bölgesi içeren) içerir ve 6 adet yapısal olmayan protein (NS) için genleri kapsar, bu proteinler NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'dir.[11] Zarf glikoproteinleri E1 ve E2, bulaşıcı partikülün birleşmesi, virüsün girişi ve endozomal membranla füzyonu da dahil olmak üzere HCV yaşam döngüsünün farklı aşamalarında önemli role sahiptir.[12] NS2 sistein proteaz NS3'ü NS2'den ayırır, NS3-4A serin proteaz ise poliproteinden tüm bileşen proteinleri ayırır. Virüs replikasyonunda önemli olan NS proteinler NS3 helikaz, NS3-NS4A serin proteaz ve NS5B RNA bağımlı RNA polimerazdır[13](**şekil 2.2**)

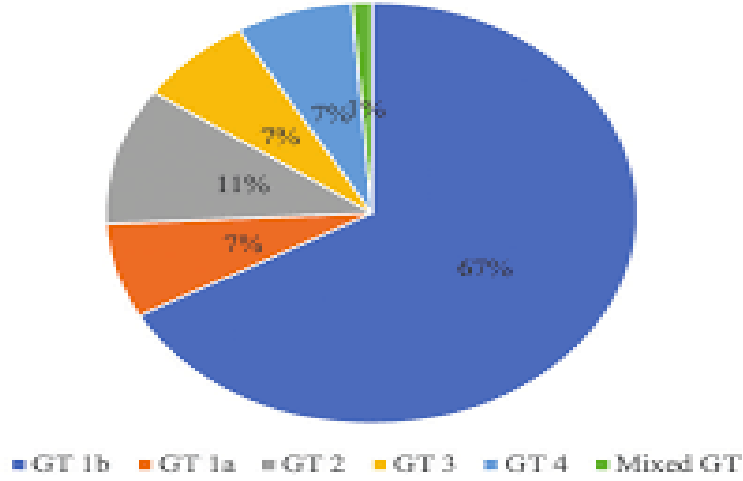


Şekil 2.1: Hepatit C virus genomu ve ilişkili 3000 aminoasit (AA) proteinlerinin organizasyonu[13]

2.2.1 Hepatit C virüsü genotipleri

Dizi analizi çalışmaları HCV'nin 7 genotipi ve 100'den fazla alt tipi olduğunu göstermiştir. HCV genotip 1'in genotip 2 ve 3'e göre daha ciddi hastalığa neden olduğu ve tedaviye kalıcı yanıtın daha az olduğu ortaya konmuştur(şekil 2.3)[14, 15]. HCV izolatlarının göstermiş olduğu değişkenlik nedeniyle, bir genotip veya subtip içerisinde ve aynı konak içerisinde kesin bir genotip olarak tanımlanamayacak kadar farklılık olabilir. Bu intragenomik farklılıklar quasispecies olarak bilinir ve homologluk sekansı açısından az bir yüzde ile sınırlıdır.[16] HCV'nin yüksek mutasyon hızı nedeniyle ortaya çıkan bu genotipik ve quasispecies değişkenliği, etkili bir humoral immüniteye de engel olmaktadır. HCV'ye karşı nötralizan antikorlar bulunmuştur, ancak bunlar genellikle kısa ömürlüdür ve hepatit C enfeksiyonu çeşitli virüs izolatları ve hatta aynı virüse bile kalıcı immünite oluşturmaz. Bu nedenle, sıklıkla akut HCV enfeksiyonu sonrası heterolog ve homolog immünite oluşmamaktadır. Bazı HCV genotipleri dünyada yaygın bulunurken diğerlerinin coğrafi dağılımları sınırlı olarak görülmektedir.[17]

HCV Genotype distribution patterns of 589 patients



Şekil 2.2: Hcv genotip dağılımı[15]

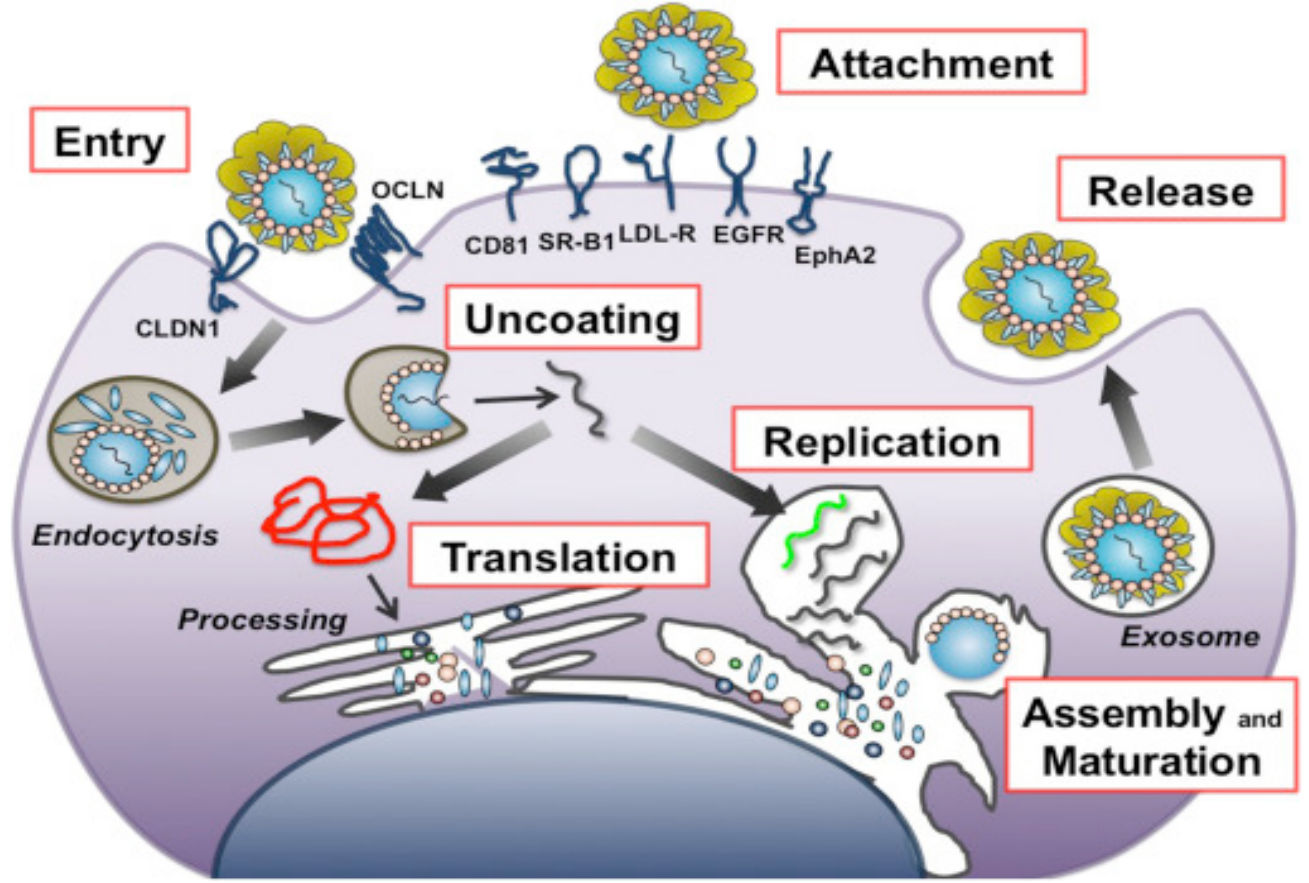
2.3 Hepatit C Virüsü replikasyonu.

Yapısal proteinler (Çekirdek, E1 ve E2), poliprotein N terminalinin üçte birinde, yapısal olmayan viral proteinler, C terminal kısmının geri kalanında bulunur. [18],Çekirdek protein öncelikle endoplazmik retikulum (ER), lipit damlacıkları ve mitokondri ile birlikte sitoplazmada bulunur.[19] E1 ve E2 proteinleri viryon zarfının temel bileşenleridir ve viral giriş için önemlidir.[20]

HCV replikasyonu hepatositlerde gerçekleşir. Viral giriş, viral ve konakçı hücre faktörlerini içerir. Viral zarf glikoproteinleri E1 ve E2, çöpçü reseptör BI, CD81 ve sıkı bağlantı proteinleri claudin-1 ve okludin, heparan sulfat glikozaminoglinlar bunlardan bazılarıdır.[21]

Virüs hücre yüzeyindeki heparan sulfat glikanlar ve LDL-R aracılığı ile hücre yüzeyinde yoğunlaşır.[22] HCV önce SRB1 ile ve daha sonra CD81-Claudin 1 kompleksi ve occludin ile etkileşime girer.[23] HCV endositoz yoluyla hücreye alınır. Viral ve endozomal zarlar kaynaşır (füzyon), kapsid soyulur. Genom sitozole atılır. Viral replikasyon NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz tarafından katalizlenir. ER (endoplazmik retikulum) içinde kor proteini viral RNA ile etkileşime girer. Nükleokapsit oluşur. Virüs ER zarlarından tomurcuklanarak zarf yapısını kazanır. Viral partiküller ekzositozla hücre dışına atılır ve komşu hücreleri enfekte eder ya da dolaşıma girer.(şekil 2.4)[24, 25]

Kronik olarak enfekte hastalarda, HCV partikülleri "lipo-viro partikülleri" (LVP'ler), yani apolipoprotein B (apoB) ve E (apoE) dahil olmak üzere düşük yoğunluklu ila çok düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL, VLDL) bileşenleriyle ilişkili viryonlar olarak dolaşımda bulunur[26]



Şekil 2.3: Hepatit C virüsü (HCV) replikasyon döngüsü.[25]

2.3.1 Hepatit C Virüsü İmmun Yanıt

Karaciğerde doğal immün cevaplar NK, Kuppfer hücreleri ve enfekte KC hücreleri tarafından verilen hızlı interferon cevabıdır. Perforin ve proteazlar içeren granüller NK hücreleri tarafından saliverilmesiyle enfekte hücrelerin sitotoksik erimesinde rol oynarlar.[27]

Hüresel immün cevaplar ise antikor üreten B hücreleri CD+4 T helper hücreleri ve CD+8 sitotoksik T lenfositleri tarafından verilen adaptif immün cevaptır. Bunlar virüs partiküllerinin temizlenmesinde önemli rol oynar.[28]

CD8+T hücreleri IFN alfa ve TNF alfa gibi sitokinlerin salgılanmasında rol oynar. IFN alfa enfekte hücreleri öldürmeden viral enfeksiyonun çoğalmasını inhibe eder. TNF alfa enfekte hücrelerin öldürülmesinde rol oynar.[28]

2.4 Risk Faktörleri Ve Bulaş Yolları

HCV enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik seyreder. Bununla birlikte HCV ile enfekte bireylerin büyük çoğunluğu (>%85) kalıcı olarak enfekte olur. Enfekte bireylerin %30'a kadarında kalıcı kronik enfeksiyon (kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere ilerleyici karaciğer hastalığı) gelişir. HCV bulaşı, temel olarak enfekte kan ürünleri veya intravenöz ilaç kullanımıyla ilişkilidir. Cinsel yolla bulaş ve vertikal bulaş (anneden çocuğa) nadir görülür.[29]

1990'dan önce hepatit C, tranfüzyon öncesi kan ve kan ürünlerinde test edilmiyordu. Tranfüzyon öncesi kanda HCV test edilmeye başladıktan sonra 1994'ten beri kan ürünlerinin uygulanmasına bağlı olarak HCV bulaşması vakası görülmemiştir.[30]

1994 yayınlanan çalışmaya anti-HCV pozitif olan 53 anne dahil edilmiş. Bunların 31'inde serum HCV RNA'sı pozitiftir. Bu annelerden doğan 54 bebekten 3'ünde (%5,6) takip döneminde HCV RNA pozitif saptandı. Anti HCV pozitif ancak HCV RNA negatif olan 22 kadının bebeklerinin hiçbirinde HCV RNA pozitif saptanmadı. Sonuç olarak HCV anneden bebeğe vertikal olarak bulaşır. Bulaşma riski annenin HCV RNA titresi ile ilişkilidir.[31]

HCV bulaşma riski cinsel ilişkinin türüne göre değişir. Uzun süreli tek eşli birliktelikler yaşayan kişilerin HCV kapma riski birden fazla partneri olan kişilere veya cinsel yolla bulaşan hastalıklara yakalanma riski taşıyan kişilere göre daha düşüktür.[32]

İntravenöz ilaç kullanımı, hemodiyaliz, kan ürünlerinin transfüzyonu, dövme yapma, sağlık hizmetlerine maruz kalma, nazokamial bulaş ve HCV pozitif donörlerden organ nakli ve kokain çekmek için kanla kirlenmiş pipetlerin kullanılması, HCV enfeksiyonu risk faktörleri arasında bulunmaktadır.[33]

Hepatit C enfeksiyonu küresel bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın bulaşma yollarının daha iyi anlaşılması, hastalığın yayılmasını önlemeye yardımcı olacaktır. Bu hastalığın dünya çapında yayılmasını önlemek için toplumu bu hastalık hakkında bilgilendirmek ve eğitmek için bir plan geliştirmektir.[34]

2.5 Akut Ve Kronik Hepatit C Enfeksiyonu

HCV akut ve kronik enfeksiyona neden olur.

2.5.1 Akut Hepatit

Akut hepatit C, genellikle maruziyet sonrası ilk 6 ayında görülür. Akut HCV enfeksiyon tanısının konulması klinisyen için zordur. Çoğunlukla asemptomatik seyrederek. Bundan dolayı tespiti ve tanısı zordur.[35] Yedi haftalık kuluçka döneminden sonra hastaların yalnız %10-15'i semptomatik olur. Akut hepatit C geçiren insanların %15-25'i virüsü vücudundan temizleyip hastalığı yenebilir.

2.5.2 Kronik Hepatit ve siroz

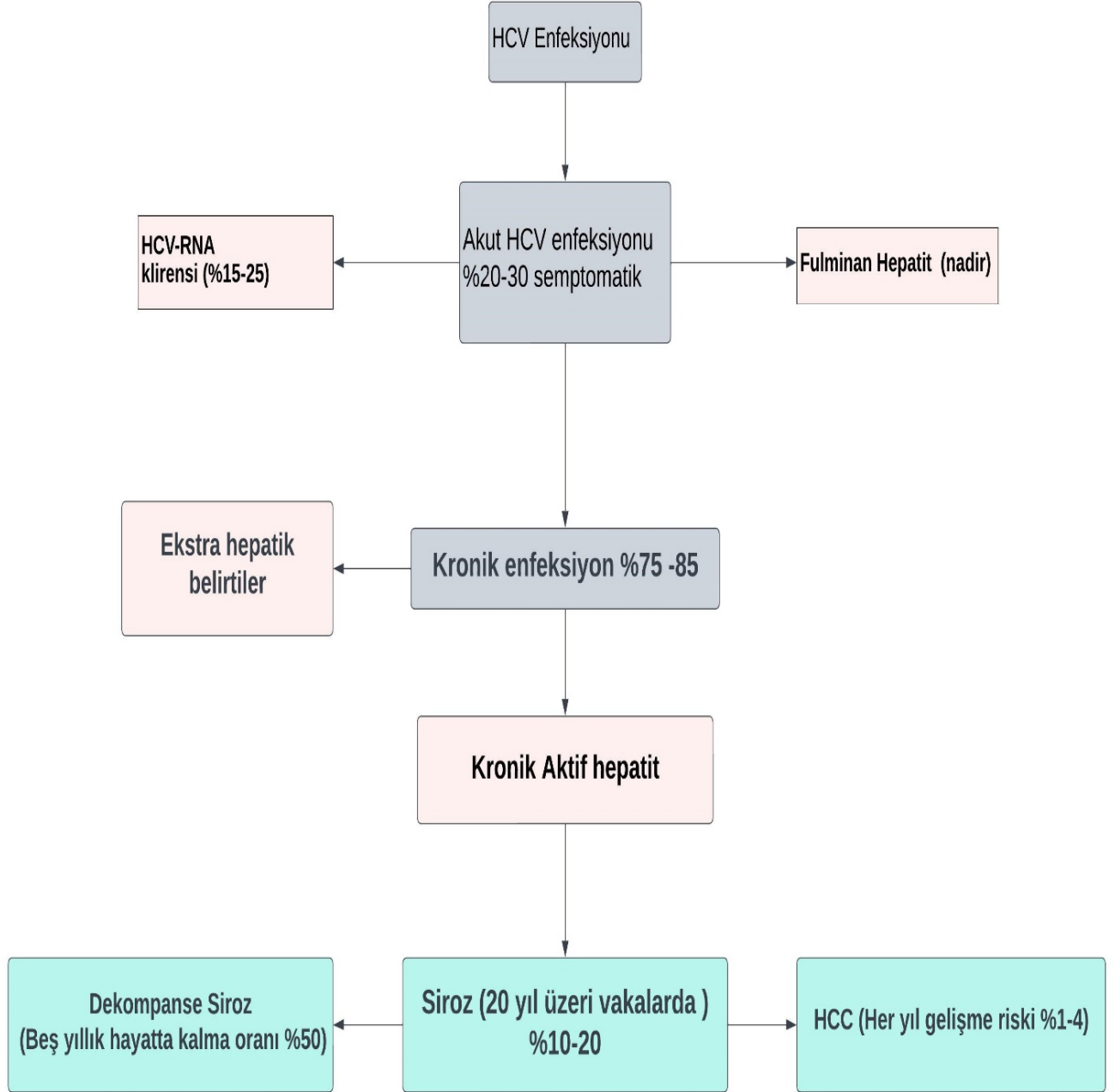
Enfekte hastaların yaklaşık %75-85'i 6 ay içerisinde kronik hepatit gelişir.[36] İmmünitesi normal olanlarla karşılaştırıldığında, HIV ile enfekte veya CD4+ hücre sayısı <200 olan kişilerde çok yüksek kronikleşme hızı görülmektedir. (şekil 2.5) HCV enfeksiyonunda kronik hepatit gelişme riski yaş ilerledikçe artar. Hepatit C, kronik hepatit, fibrozis, ve bunun sonucunda siroz ve hepatosellüler karsinomaya (HSK) sebep olan karaciğer hastalıklarının önde gelen nedenlerindedir. Hastalık progresse olursa son dönem karaciğer hastalığına doğru ilerler. Kronik enfeksiyon gelişen hastalarda kronik karaciğer hastalığı sıklığı riski %30'dur.[37]

Hastalarda siroz geliştikten sonra her yıl hastaların %3'ünde asit, sarılık, hepatik ensefalopati, varis kanaması görülür. Siroz komplikasyonlarının gelişmesi hastaların yaşam beklentisini kısıltmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonunun doğal seyri ile ilişkili yapılan çalışmalarda siroz gelişimi bir son nokta olarak görülmüş ve siroz risk faktörleri araştırılmıştır. Araştırmalar kronik HCV enfeksiyonuna bağlı sirozun doğal seyrini ortaya koymuştur. HCV ile ilişkili sirozu olan hastalarda, diğer etiyolojilerle (özellikle alkolle) ilişkili sirozla karşılaştırıldığında HCC sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür.[38]

2.5.2.1 HCC

Dünya çapında en yaygın beşinci kanser Hepatoselüler karsinomdur (HCC). HCC'nin Amerika Birleşik Devletleri, Güney Avrupa ülkeleri ve Japonya'da ana nedeni kronik hepatit C virüsüdür (HCV). Sitokinlerin sürekli ekspresyonu ve aktive edilmiş inflamatuvar hücrelerin karaciğere toplanmasıyla hepatosit hasarı indüklenir, bunu hepatosit rejenerasyonu takip eder. Bu nekro-

enflamasyon ve hepatosit rejenerasyonu HCC gelişimine yol açmaktadır.[39] Hepatit C ile enfekte hastalarda HCC riski, HCV negatif kişilere kıyasla 17 kat artar.[40]



Şekil 2.4: Hepatit C enfeksiyonu doğal seyri[41]

2.5.3 Kronik hepatit C'ye bağlı bulgular

Hepatit c bulaşından 7 ve 21 gün içinde HCV RNA serumda saptanabilir. Hastaların bazılarında viral bulaştan 2 ila 12 hafta sonra klinik semptomlar görülür[42]. Genellikle akut fazda hastalar asemptomatiktir ve enfekte kişilerin çoğu hastalıklarının farkında olmaz.[43] Fulminan karaciğer hasarı nadir (%1 az) görülür. Akut hepatit c enfeksiyonunu anti HCV antikor serokonversiyonu ile HCV RNA'nın saptanması ile doğrulanır[44]

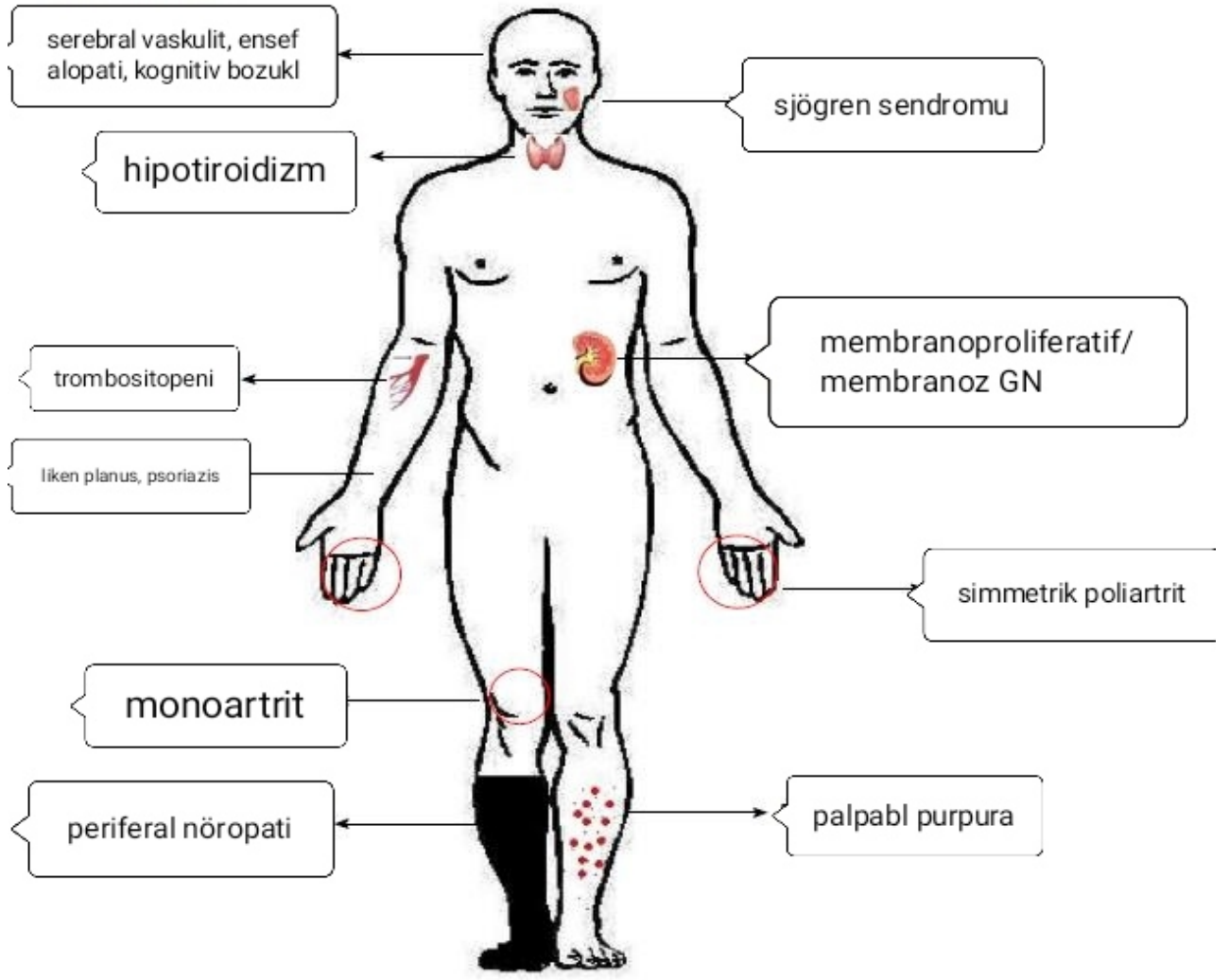
2.5.3 Kronik hepatit C'ye bağlı ekstrahepatik bulgular

Kronik HCV enfeksiyonun çeşitli ekstrahepatik durumlarla kesin bağlantısı gösterilmiştir. Kriyoglobulinemi, bazı glomerulonefrit ve vaskülit olguları HCV'nin kesin bağlantılı olduğu ekstrahepatik bulgulardır.(şekil 2.6)[45]

Mikst kriyoglobulinemi (MC) vaskülitini özellikle cildi, eklemleri, periferik sinir sistemini ve böbrekleri tutan küçük damar vaskülitidir. MC vakalarının %80'inden HCV enfeksiyonu sorumludur. Mikst kriyoglobulinemi hafif semptomlarla (purpura, artralji) ve ya yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla (glomerulonefrit, yaygın vaskülit) seyir edebilir. Deri en sık tutulan hedef organdır. En yaygın semptomu ele gelen purpuradır. [46]

Non-Hodgkin lenfoma sıklığının hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda arttığı görülmüştür. Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda Non-Hodgkin lenfomanın nedeni B lenfositlerin sürekli aktivasyonu, B lenfosit apoptozunun inhibisyonu, genetik ve çevresel faktörlerdir.[47]

HCV ile enfekte hastaların %20 ila %30'unda gözlerde veya ağızda sicca semptomları rapor edilmiştir. HCV ile ilişkili sicca sendromlu hastalarda düşük titrelerde antinükleer antikorlar ve RF saptanmasına rağmen, Sjögren sendromu otoantikorları (anti-SSA/SSB antikorları) nadir görülür. Hepatit C tedavisi uygulanması ekstrahepatik bulguların sıklığını azaltmaktadır.[47]



Şekil 2. 5 HCV'ye bağı ekstrahepatik bulgular [48]

MELD skoru 1999 yılında Mayo Klinik'te geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi ile kronik karaciğer hastalığı olan olguların 3 aylık mortalitesi objektif olarak değerlendirilmektedir(**tablo 2.1**)[49] MELD skoru >20 olan hastalara ilk önce transplantasyon yapılmalı ve karaciğer transplantasyonundan sonra hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu açısından değerlendirilerek tedavi edilmelidir. MELD puanı <15 olanlar tedavi edilmeli, MELD değeri 15-20 olanlarda ise transplantasyon öncesi veya sonrası tedavinin artıları ve eksileri tam olarak tartışılarak tedavi kararı verilir.[50]

Tablo 2.1: 3 aylık mortalite MELD skoru

3 aylık mortalite, %	MELD skoru
71-100	>40
52.6-74.5	30-39
19.6-45.5	20-29
6-20	10-19
1.9-3.7	<9

2.6 Hepatit C Virüsü Tanısı

1.Serolojik testler

Anti-HCV antikör testi hepatit C enfeksiyonunu taramak ve teşhis etmek için kullanılır. HCV enfeksiyonunun tanısında ilk adım Anti-HCV'nin ELISA ile saptanmasıdır. Anti HCV testi %99'dan fazla duyarlı ve spesifiktir.[51] Akut HCV enfeksiyonu veya immüno-suprese hastalarda, karaciğer hastalığından şüphelenilen durumlarda anti-HCV negatifliği HCV enfeksiyonunu dışlamaz.[52]

2.Virolojik testler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) gibi amplifikasyon teknikleri ile HCV RNA kanda tespit edilebilir.[52] PCR ile HCV RNA saptanması, aktif HCV enfeksiyonunun kanıtının sağlanması ve tanının doğrulanması ve tedaviye antiviral yanıtın izleminde kullanılır.[53] HCV RNA'nın plazmada varlığı aktif enfeksiyonu gösterir. Maruziyetten 1-3 hafta sonra HCV RNA, plazmada tespit edilebilir.[54] HCV RNA kantitatif veya kalitatif olarak gösterilebilmektedir. Kantitatif testten farklı olarak, kalitatif real time PCR testi ile çok daha düşük düzeylere (10 İU/ml veya 20 genom/ml) kadar HCV RNA saptanabilmektedir.[55]

3.Biyokimyasal testler

Hepatik fibrozisin dolaylı belirteçlerine, bilirubin, AST, ALT ve trombosit sayısı gibi hepatik fonksiyonu yansıtan biyokimyasal testler dahildir. [56] Serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), hepatosit nekrozu ve inflamasyonu gösteren biyokimyasal belirteçlerdir. AST yükselmesinin klasik olarak ALT yükselmesinden daha az olduğunun kabul edildiği viral hepatitte akut hepatoselüler hasarın değerlendirilmesinde kullanılır.[57]

4.Karaciğer biyopsisi

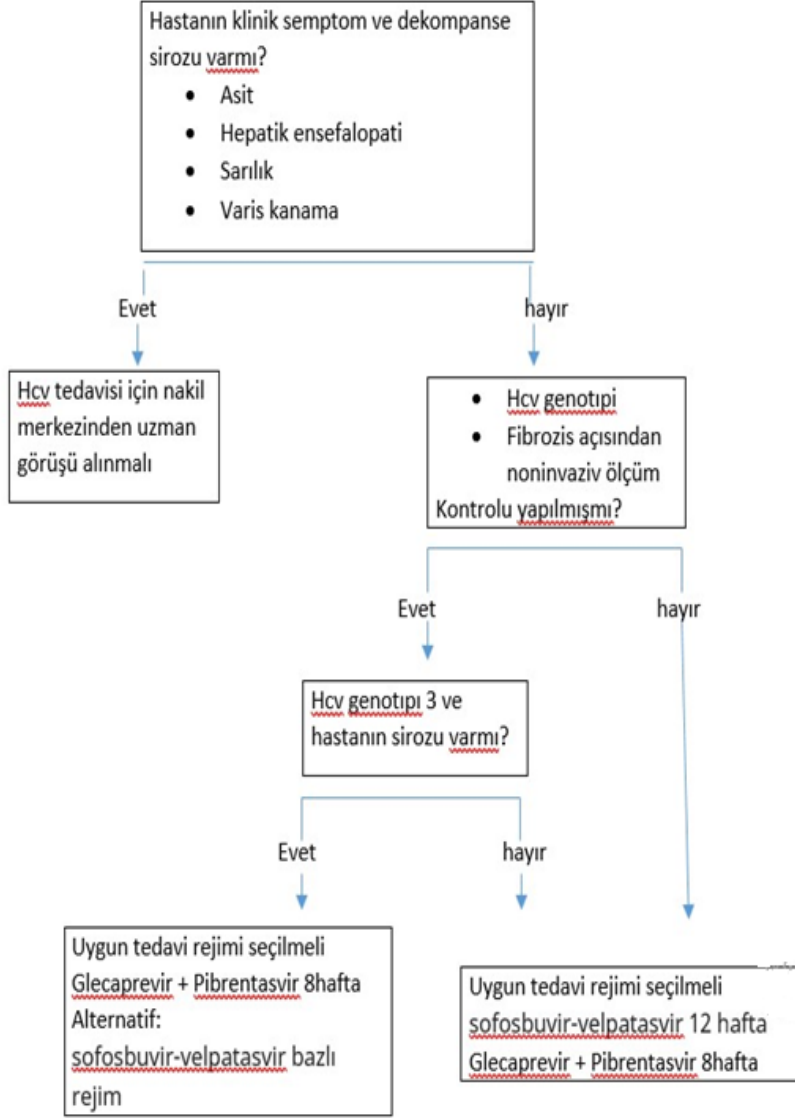
Karaciğer biyopsisi fibrozis ve inflamasyonu değerlendirmekte altın standarttır. Karaciğer biyopsisi hepatik nekroinflamasyon ve fibrozisi gösterir. Nekroinflamasyonun ve fibrozisin evrelemesini sağlamak için sınıflandırma sistemlerine Scheuer, Batts ve Ludwig, Ishak ve METAVIR dahildir.(**tablo 2.2**)[58]

Tablo 2. 2: Karaciğer biyopsisinde Scheuer, Batts ve Ludwig, Ishak ve METAVIR sınıflandırması[59]

İshak skoru (evre)	Metavir fibrozis skoru	Batts-Ludwig skoru
0 (fibrozis yok)	F0	Evre 0
1 (hafif fibrozis)	F1	Evre 1
2 (hafif/orta fibrozis)	F1 le F2 aralığı	Evre 1 ile 2 arası
3 (orta fibrozis)	F2	Evre 2
4 (orta/şiddetli fibrozis)	F3	Evre 3
5 (inkomplet siroz)	F3 le F4 aralığı	Evre 3 ile 4 arası
6 (siroz)	F4	Evre 4

2.7 Hepatit C Virüsü tedavisi

Hepatit C tedavisi terminal dönem kanser hastaları hariç HCV RNA pozitif saptanan herkese verilmelidir. [60]Kronik hepatit C tedavisi 2011 yılına kadar, 24 veya 48 haftalık pegile interferon (PegIFN)- α ve ribavirin kombinasyonu ile sınırlıydı. Bu tedavi ile %40-50 kalıcı virolojik yanıt elde ediliyordu.[61]



Şekil 2. 6: Kronik HCV enfeksiyonunun rejim seçimi için başlangıç tedavisi[62]

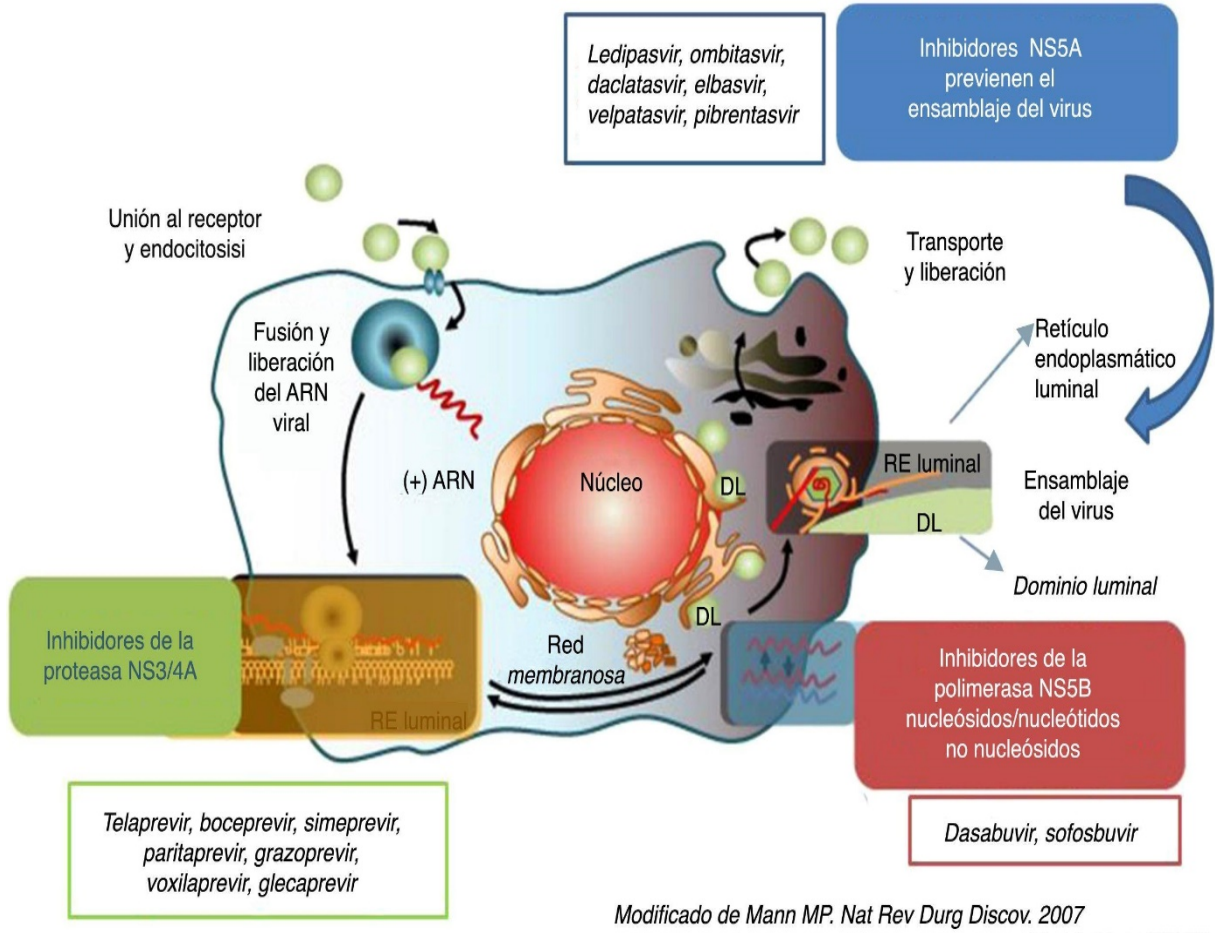
2.7.1 Doğrudan etkili antiviraller (DEA)

NS3/4A Proteaz inhibitörü viral poliproteinini olgunlaşmasını engelleyerek hücre içi yaşam döngüsünü inhibe ederek etki eder (Telaprevir, Boseprevir, Simeprevir, Paritaprevir, Grazoprevir) (şekil 2.7)[63]. NS5A inhibitörü viral proteinine etki etmekte, sitoplazmik membrana bağlı replikasyon kompleksini etkilemektedir.(Ledipasvir, Ombitasvir, Daclatasvir, Elbasvir)[64]. NS5B Polimeraz inhibitörü nükleozid ve nonnükleozid inhibitörlerini içerir. Nükleozid inhibitörler uzayan RNA zincirine bağlanarak sonlandırıcı olarak etki gösterir(

Sofosbuvir)[65]. Nonn kloozid inhibitörler direkt enzime bağlanıp fonksiyonunu inhibe ederler (Dasabuvir, Baclabuvir) (**Şekil 2.8**) [66].

Genotip bakılmadan yapılabilen tedaviler.

Daha önce tedavi almamış veya interferonlu tedavi almış, siroz olmayan veya kompanse siroz olan hastalara Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 8 hafta (Sirozlarda 12 hafta) Glekaprevir/Pibrentasvir 8 hafta, Sofosbuvir/Velpatasvir 12 hafta olarak verilir. Daha önce sadece NS3/4A polimeraz inhibitörü deneyimi olan hastalara Glekaprevir/Pibrentasvir 12 hafta (14) ve Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12-15 hafta tedavisi uygulanır. Daha  nce NS5A inhibitörü tedavisi almış, siroz olmayan veya kompanse siroz olan hastalara Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta (14,15) ve birden fazla NS5A inhibitörü tedavisi kullanmıŐ ve cevapsız olan hastalara Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta verilir. Glecaprevir/Pibrentasvir'e cevapsız hastalara Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir 12 hafta (16) olarak tedavi verilir.



Şekil 2.7: HCV Yaşam Döngüsünde Direkt Etkili Antiviraller[67]

2.7.2 Güncel Tedavi Yaklaşım

Nisan 2023 itibariyle ülkemizde ruhsatlı olan ilaçlar şunlardır: [60]

- Maviret: Glekaprevir 100 mg/Pibrentasvir 40 mg bileşik tablet (Günde 3)
- Vosevi: Sofosbuvir 400 mg/Velpatasvir 100 mg/Voksilaprevir 100 mg bileşik tablet
- Harvoni: Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg bileşik tablet
- Zepatier: Grazoprevir 100 mg/Elbasvir 50 mg bileşik tablet (24.09.2022 tarihinde askıya alınmıştır)
- Viekirax: Ombitasvir 12,5 mg/Paritaprevir 75 mg/Ritonavir 50 mg bileşik tablet
- Exviera: Dasabuvir 250 mg

2.7.3 Tedavide virolojik yanıtta göre güncel tanımlar[68]

- Hızlı virolojik yanıt: HCV RNA'nın tedavinin 4. haftasında negatifleşmesi
- Kısmi erken virolojik yanıt: Tedavinin 12. Haftasında HCV RNA düzeyinde ≥ 2 log azalma olur.
- Tam erken virolojik yanıt: HCV RNA'nın tedavinin 12. haftasında negatifleşmesi
- Tedavi sonu yanıtı: Tedavinin 24 veya 48 haftasında HCV RNA negatif
- Sürekli virolojik yanıt: Tedavinin bitdikten 24 hafta sonra HCV RNA negatif
- Viral kırılma: Tedavi devam ederken serumda HCV RNA'nın yeniden ortaya çıkması
- Nüks: Tedavi sırasında HCV RNA negatifken, tedavi kesildikten sonra serumda HCV RNA'nın yeniden ortaya çıkması
- Yanıtsız: 24 haftalık tedaviden sonra HCV RNA'nın pozitif olması

2.7.4 Tedavi sonrası takip

HCV RNA tedaviler tamamlandıktan 12 – 24 hafta sonra kontrol edilmelidir. HCV RNA negatif saptandığında kalıcı viral yanıt olarak değerlendirilir. Risk faktörü (damar içi ilaç kullanımı ve ya erkek erkeğe cinsel ilişkide bulunanlar) yoksa tekrar HCV RNA bakılmasına gerek yoktur. Tekrar bulaşma riski olanlar KVVY oluştuktan sonra 6 ayda bir takip edilmelidir. [60]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

26 Ocak 2014 – 17 Ekim 2020 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim dalında bakılmış HCV-RNA'sı pozitif olan 99 hasta dahil edildi. Kendisine ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrollere gelemeyen hastalarla iletişim kurularak hastaların güncel durumları hakkında bilgi alındı. HCV tanısı klinik, serolojik, histopatolojik olarak konulmuştu.

Çalışmaya alınan hastalar arasında yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmadı. Hasta dosyaları hastanede kullandığımız nucleus dosyası üzerinden taranarak 199 hasta telefonla arandı bu hastalardan 99 hastaya ulaşıldı. Bunlardan 36 hasta takiplere gelmemesi, 34 hasta başka hastanede takibe devam etmesi, 30 hasta ise verilerinin eksik olması üzerine çalışmaya dahil edilmedi. Ulaşılan hastalar gastroenteroloji polikliniğe davet edilerek bir anket formu ile tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), tanı şekilleri, takip süreleri, genotipi, aldıkları HCV tedavisi (interferon veya DEA), siroz gelişip gelişmediği, laboratuvar sonuçları (alt, ast, trombosit, inr, afp), biyopsi yapıldıysa fibroz skoru ve görüntüleme sonuçları kaydedildi.

Hastalar, karaciğer sirozu ya da hepatosellüler karsinom gibi HCV komplikasyonlarının varlığı ve yaşıyor / exitus / transplantasyon gibi sonlanımları açısından da değerlendirildi.

Çalışmamızda toplam 199 hasta değerlendirildi, taradığımız ve telefonla aradığımız bilgilerine tam olarak ulaşılamadığımız hastalar çalışmadan çıkarıldı. Toplam 99 hastayla çalışmaya devam edildi. Hastalarımızın 62 tanesi kadın, 37 tanesi erkekti. Hastalarımızdan 15'i ex olmuş, 84 tanesi yaşıyordu. Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Etik Kurulu onayı (27.09.2023 tarihli, 18 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul) alındı.

3.1 Dahil edilme kriterleri:

1. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim dalında bakılan HCV-RNA'sı pozitif olan hastalar
2. Verilere hastanemizin nucleus sisteminden ulaşılabilenler.
3. 18 yaş ve üzerinde olmak

3.2 Dışlanma kriterleri:

1. 18 yaş altında olan hastalar
2. Verisi eksik olan hastalar

Hastalarda HCV RNA değerlendirmesi kantitatif gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (Real-time PCR, Abbott Molecular, Inc., ABD) yöntemi ile çalışılmıştır.

3.3 Verilerin analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, Q1 ve Q3 değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlandı. Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test; normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher Exact test ve Fisher's Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

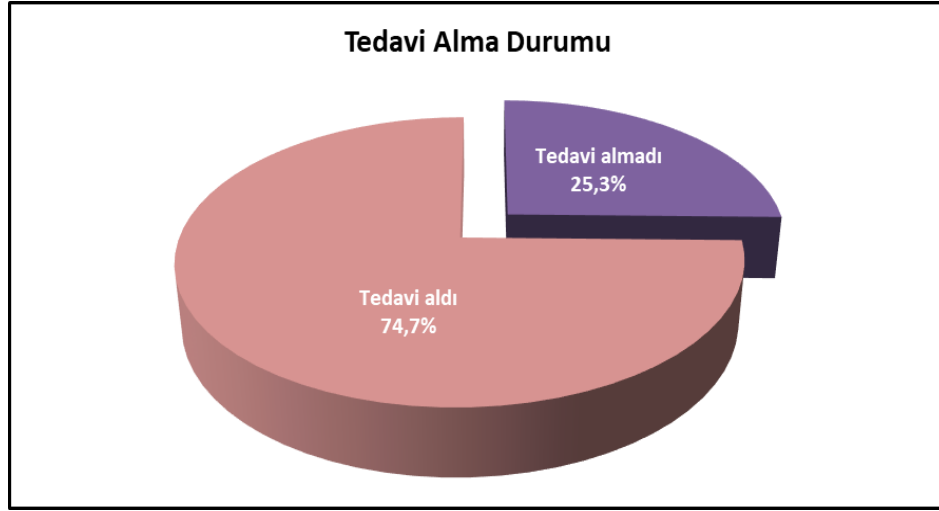
4. BULGULAR

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesinde 26 Ocak 2014 – 17 Ekim 2020 tarihleri arasında HCV RNA'sı pozitif olan 199 hasta ile çalışmaya başlandı. Bunlardan 36 hasta takiplere gelmemesi, 34 hasta başka hastanede takibe devam etmesi, 30 hasta ise verilerinin eksik olması üzerine çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma %37,4'ü (n=37) erkek ve %62,6'sı (n=62) kadın olmak üzere toplam 99 olguyla yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların tanı anındaki yaşları ortalama 57,86±14,17 olarak saptanmıştır.

Tablo 4.1: HCV RNA pozitif hastaların tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

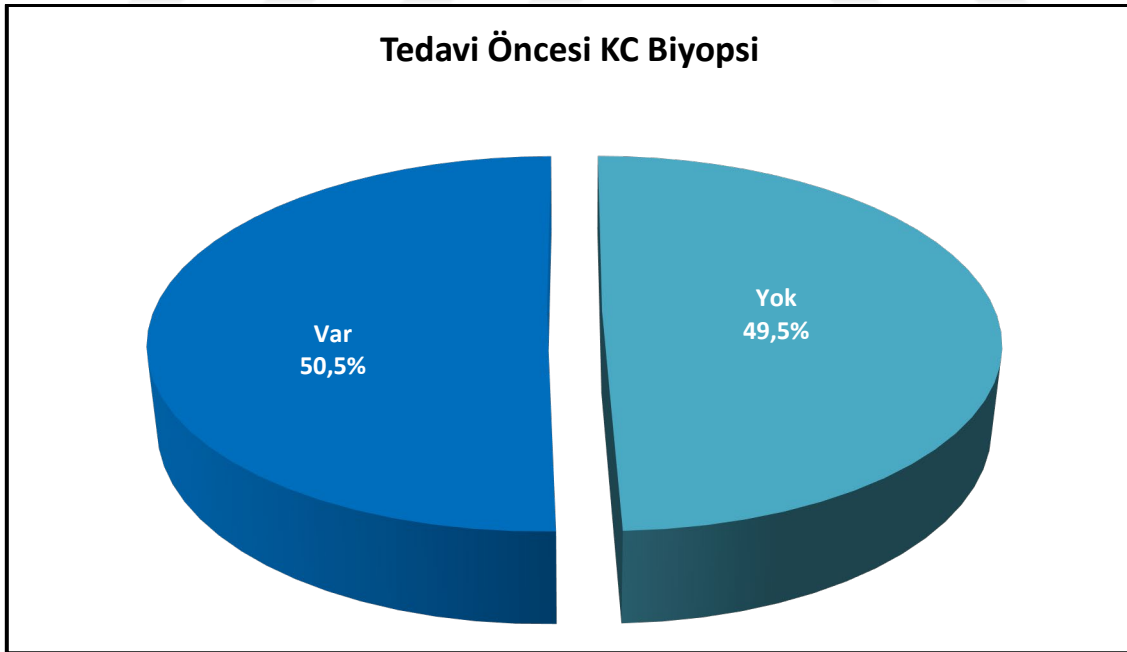
		n (hasta sayısı) (%)
Cinsiyet	Erkek	37 (%37,4)
	Kadın	62 (%62,6)
Tanı anında yaş (yıl)	Medyan	61 yıl (46-67)
Tedavi	Tedavi almayanlar	25 (%25,3)
	Tedavi alanlar	74 (%74,7)
	Ombitasvir+Paritaprevir +Ritonavir+Dasabuvir	37 (%50,0)
	Sofosbuvir+Ribavirin	8 (%10,8)
	Interferon+Ribavirin+Boceprevir	4 (%5,4)
	Glekapiravir+Pibrentasvir	8 (%10,8)
	Ledipasvir+Sofosbuvir	17 (%23,0)
Tanı anında RNA (IU/ml)	Medyan	705600 (207867-2521220)
Tedavi öncesi KC biyopsisi	Yok	49 (%49,5)
	Var	50 (%50,5)
Karaciğer biyopsisi sonuçları (n=50) (İSHAK skoruna göre)	F0	8 (%16,0)
	F1	17 (%34,0)
	F2	7 (%14,0)
	F3	8 (%16,0)
	F4	8 (%16,0)
	F5	1 (%2,0)
	F5 (HCC)	1 (%2,0)

4.1 HCV RNA Pozitif Hastaların Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı



Şekil 4.1: Tedavi alma durumunun dağılımı

Olguların %74,7'sinin (n=74) antiviral tedavi aldığı (şekil 4.1) ve tedaviler incelendiğinde; %50'sinin (n=37) Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir, %10,8'inin (n=8) Sofosbuvir+Ribavirin, %5,4'ünün (n=4) Interferon+Ribaverin+Bocepevir, %10,8'inin (n=8) Glekapiravir+Pibrentasvir ve %23'ünün (n=17) Ledipasvir+Sofosbuvir tedavilerini aldığı görülmektedir (tablo 4.1)



Şekil 4.2: Tedavi öncesi KC biyopsisi dağılımı

Olguların %50,5'inin (n=50) tedavi öncesi KC biyopsi olduğu görülmektedir.(şekil 4.2) Bunlardan 8 hasta F0, 17 hasta F1, 7 hasta F2; 8 hasta F3, 8 hasta F4, 1 hasta F5, 1 hastada ise

F5 (HCC) saptanmış(**tablo 4.1**). Karaciğer biyopsi sonucu HCC gelen olguya biyopsi yapılma nedeni karaciğer görüntülemesinde metastaz uyumlu görünüm olmasıdır. Geri kalan hastaların biyopsi olmama nedeni tedavi almak istememeleri, antikoagülan kullanmaları, siroz gelişmiş olması ve tanısının 2019 dan sonra konulması olmuştur. (2019 dan önce sut kuralında ilaç raporu ISHAK skoru ile fibrozis derecesine göre çıkarılıyordu)

4.2 Laboratuvar ölçümlerin dağılımı

Tablo 4.2: Laboratuvar ölçümlerin dağılımı

		hasta sayı (n), (%)
ALT (n=98) (U/L) (0-34)	<i>Medyan</i>	19,5 (14-29)
	Normal	91 (92,9)
	Artmış	7 (7,1)
AST (n=98) (U/L) (10-49)	<i>Medyan</i>	22 (16-31)
	Normal	78 (79,6)
	Artmış	20 (20,4)
PLT (10*3/UI) (142-424)	<i>Medyan</i>	216000 (160000-272000)
	Normal	96 (97,0)
	Azalmış	3 (3,0)
INR (0,8-1,2)	<i>Medyan</i>	1 (0,9-1,1)
	Normal	63 (63,6)
	Artmış	36 (36,4)
AFP (n=92) (ng/mL) (0-8,1)	<i>Medyan</i>	3 (2-5,6)
	Normal	78 (84,8)
	Artmış	14 (15,2)
Son RNA (n=99) (IU/ml)	HCV negatif	74 (74,7)
	HCV pozitif	25 (25,3)

Çalışmaya katılan olguların ALT(U/L) değerleri ortalama 14-29, AST (U/L) değerleri ortalama 16-31, PLT değerleri ortalama 160.000-272.000, INR değeri ortalama 0,9-1,1, AFP değerleri (n=92) ortalama 2-5,6 olarak bulunmuştur .(**tablo 4.2**)

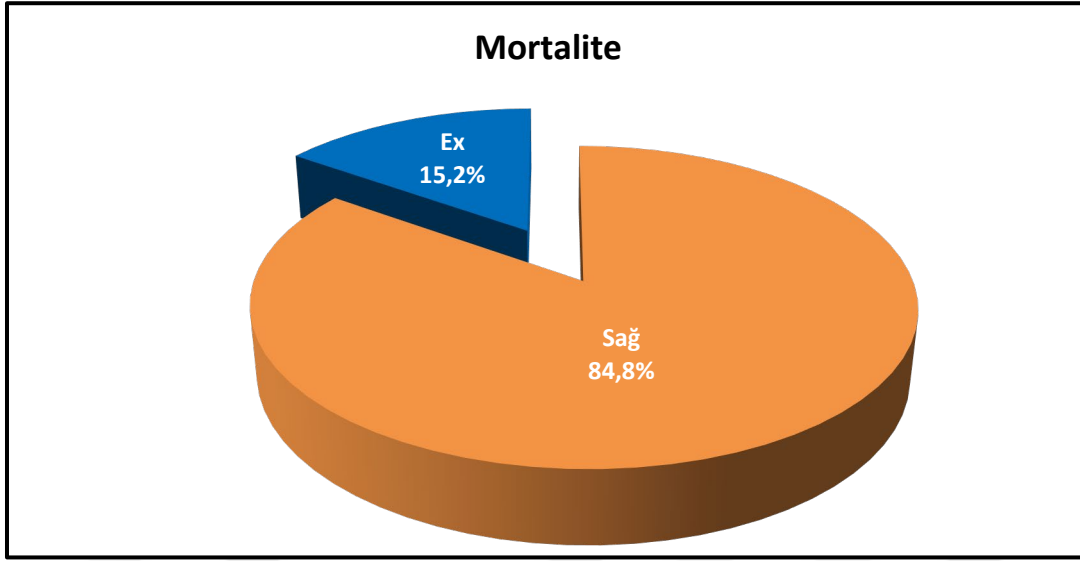
Tanı anında ALT değerlerinin toplam hasta grubunun %92,9'unda (n=91) normal ve %7,1'inde (n=7) arttığı görülmekte; AST değerlerinin %79,6'sında (n=78) normal ve %20,4'ünde(n=20) arttığı görülmekte; PLT değerlerinin %97'sinde (n=96) normal ve %3'ünde (n=3) arttığı görülmekte; INR değerlerinin %63,6'sında(n=63) normal ve %36,4'ünde(n=36) arttığı görülmekte; AFP değerlerinin ise %84,8'inde (n=78) normal ve %15,2'sinde (n=14) arttığı gözlenmiştir. Hastaların %74,7 sinin son kontrol HCV-RNA değeri negatif, %25,3'sinin pozitif olarak saptanmıştır.

4.3 Kronik Karaciğer Hastalığı Ve Mortalite Dağılımı

Tablo 4.3:Hastaların kronik hastalık ve mortalite dağılımı

		Hasta sayısı (n), (%)
Radyolojik olarak tespit edilen kronik karaciğer hastalığı bulgusu	Yok	42 (%42,4)
	Var	57 (%57,6)
	Hepatosteatoz	37 (%37,3)
	Siroz	15 (%15,1)
	HCC	5 (%5)
Mortalite	Sağ	84 (%84,8)
	Ex	15 (%15,2)

Olguların %84,8'inin (n=84) sağ ve %15,2'sinin (n=15) ex olduğu görülmektedir. Olguların %57,6'sının (n=57) kronik karaciğer hastalığı geliştiği görülmüş. Bunlar incelendiğinde; %37,3'nun (n=37) Hepatosteatoz , %15,1'inin (n=15) Siroz ve %5'inde (n=5) HCC olduğu görülmektedir.(**tablo 4.3**)



Şekil 4. 3: HCV RNA'sı pozitif hastaların mortalite dağılımı

4.4 Genotipe göre tedavi dağılımı

Tablo 4.4: Genotipe göre tedavi dağılımı

Genotip	Hasta sayı (n), (%)
Genotip 1A	8 (8,1)
Genotip 1B	72 (72,7)
Genotip 2	6 (6,1)
Genotip 3	8 (8,1)
Genotip 4	5 (5,1)

Olguların genotipleri incelendiğinde; %8,1'inin (n=8) genotip 1A, %72,7'sinin (n=72) genotip 1B, %6,1'inin (n=6) genotip 2, %8,1'inin (n=8) genotip 3 ve %5,1'inin (n=5) ise genotip 4 olduğu görülmektedir. (tablo 4.4)

Tablo 4.5: Tedaviye göre genotip dağılımı

	Genotip 1A n, (%)	Genotip 1B n, (%)	Genotip 2 n, (%)	Genotip 3 n, (%)	Genotip 4 n, (%)
Ombitasvir+Paritaprevir+ Ritonavir+Dasabuvir	4 (80,0)	31(57,4)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (25,0)
Sofosbuvir+Ribavirin	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	5 (71,4)	1 (25,0)
Interferon+Ribaverin+Bocepevir	0 (0,0)	3 (5,6)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glekapiravir+Pibrentasvir	0 (0,0)	5 (9,3)	1 (25,0)	1 (14,3)	1 (25,0)
Ledipasvir+Sofosbuvir	1 (20,0)	15(27,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)

Genotip 1A olan olguların %80'inin (n=4) Ombitasvir+Paritaprevir Ritonavir+Dasabuvir ve %20'sinin (n=1) Ledipasvir+Sofosbuvir tedavilerini aldığı görülmektedir. Genotip 1B olan olguların tedavileri incelendiğinde; %57,4'ünün (n=31) Ombitasvir+Paritaprevir Ritonavir+Dasabuvir, %5,6'sının (n=3) Interferon+Ribaverin+Bocepevir, %9,3'ünün (n=5) Glekapiravir+Pibrentasvir ve %27,8'inin (n=15) Ledipasvir+Sofosbuvir tedavisini aldığı görülmektedir. Genotip 2 olan olguların %50'sinin (n=2) Sofosbuvir+Ribavirin, %25'inin (n=1) Interferon+Ribaverin+Bocepevir ve %25'inin (n=1) Glekapiravir+Pibrentasvir tedavilerini aldığı görülmektedir. Genotip 3 olan olguların tedavileri incelendiğinde; %14,3'ünün (n=1) Ombitasvir+Paritaprevir Ritonavir+Dasabuvir, %71,4'ünün (n=5) Sofosbuvir+Ribavirin ve %14,3'ünün (n=1) Glekapiravir+Pibrentasvir tedavisini aldığı görülmektedir. Genotip 4 olan olguların %25'inin (n=1) Ombitasvir+Paritaprevir Ritonavir+Dasabuvir, %25'inin (n=1) Sofosbuvir+Ribavirin, %25'inin (n=1) Glekapiravir+Pibrentasvir ve %25'inin (n=1) Ledipasvir+Sofosbuvir tedavilerini aldığı görülmektedir. **(tablo 4.5)**

4.5 SON HCV-RNA'ya Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırması

Tablo 4.6: SON HCV RNA'ya Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırması

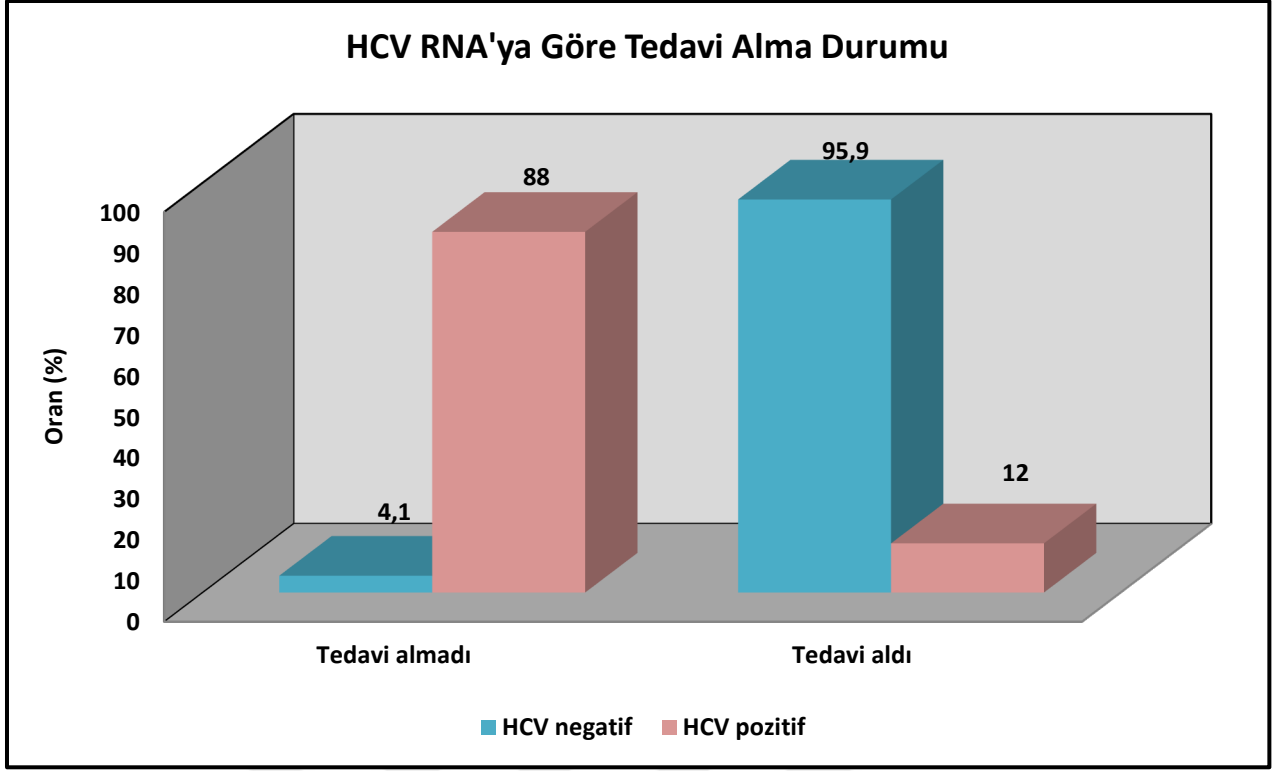
		Son Hcv RNA negatif, n (%)	Son Hcv RNA pozitif, n (%)	P
Cinsiyet	Erkek	31 (41,9)	6 (24,0)	^a 0,110
	Kadın	43 (58,1)	19 (76,0)	
Tanı anında yaş(yıl)	<i>Medyan (Q1- Q3)</i>	60,5 (49-67)	61 (43-67)	^b 0,533
Tedavi	Tedavi almadı	3 (4,1)	22 (88,0)	^a 0,001**
	Tedavi aldı	71 (95,9)	3 (12,0)	
RNA tanı anında	<i>Medyan (Q1- Q3)</i>	817843 (345621- 2669568)	239605 (27763- 1206420)	^c 0,009**
Tedavi öncesi KC biyopsi	Yok	32 (43,2)	17 (68,0)	^a 0,032*
	Var	42 (56,8)	8 (32,0)	
FİB/KC biyopsi (n=50)	F0	5 (11,9)	3 (37,5)	^d 0,133
	F1	17 (40,5)	0 (0,0)	
	F2	6 (14,3)	1 (12,5)	
	F3	6 (14,3)	2 (25,0)	
	F4	6 (14,3)	2 (25,0)	
	F5	1 (2,4)	0 (0,0)	
	F5 (HCC)	1 (2,4)	0 (0,0)	

^aPearson Chi-Square ^bStudent-t Test ^cMann-Whitney-U Test ^dFisher Freeman Halton Test

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Son HCV-RNA'ya göre cinsiyet ve tanı anında yaş istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Son HCV-RNA'sı pozitif olan olguların tedavi alma oranı, son HCV-RNA'sı negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p = 0,001$; $p < 0,01$). (tablo 4.6)

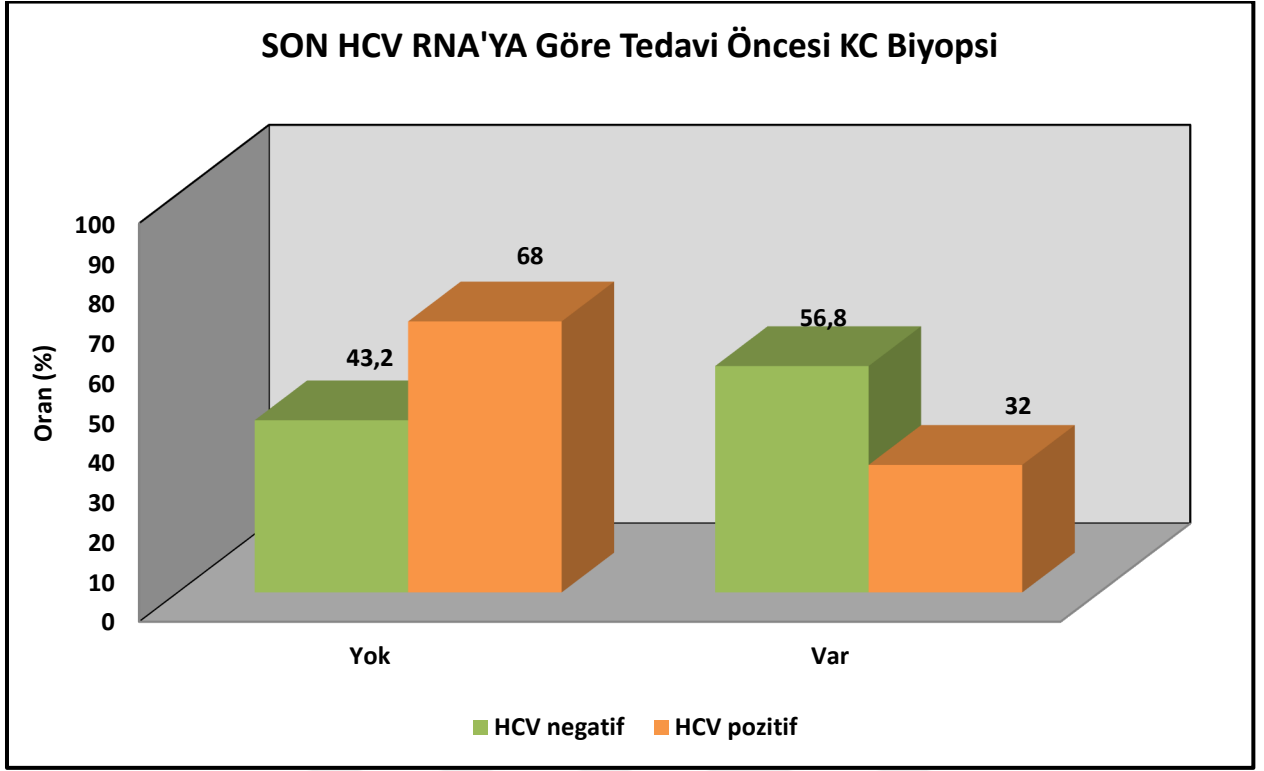


Şekil 4.4: Son HCV-RNA'ya göre tedavi alma durumu dağılımı

4.5.1 Son HCV-RNA'ya göre ölçümlerin karşılaştırması

Son HCV-RNA'sı pozitif olan olguların tanı anında RNA değerleri, son HCV-RNA'sı negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$). (Şekil 4.4)

Son HCV-RNA'sı pozitif olan olguların tedavi öncesi KC biyopsi olma oranı, son HCV-RNA'sı negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,032$; $p<0,05$).



Şekil 4. 5: Son HCV-RNA'ya göre tedavi öncesi KC biyopsi olma durumu dağılımı

Son HCV-RNA'ya göre FİB/KC biyopsisi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

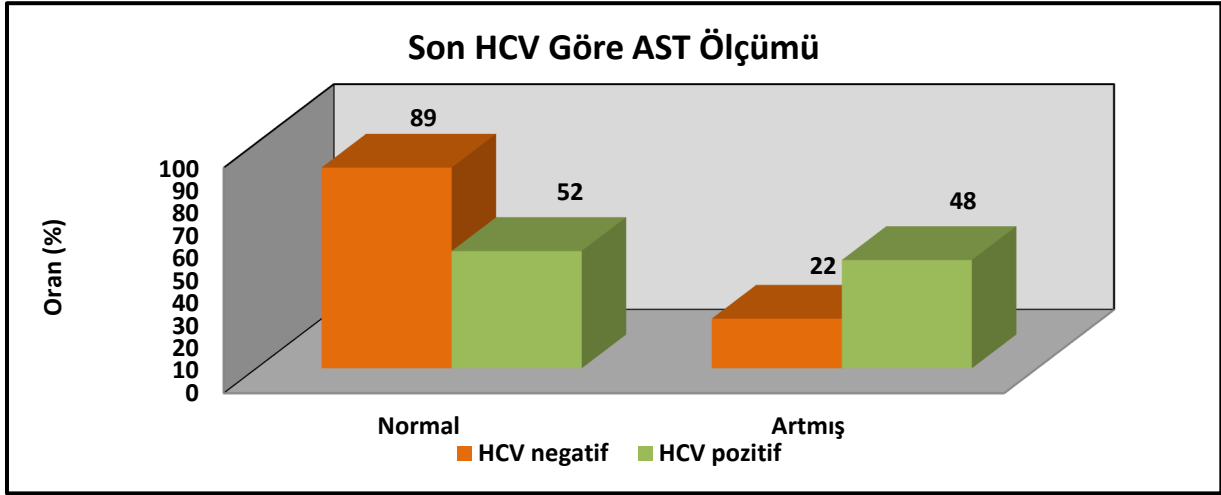
Tablo 4.7: Son HCV-RNA ya Göre Ölçümlerin Karşılaştırması

			Son HCV /RNA negatif, n(%)	Son HCV /RNA Pozitif, n(%)	P
ALT (n=98) (U/L) (0-34)	Medyan (Q1-Q3)		16 (13-25)	28 (21-40)	^e0,367
		Normal	69 (94,5)	22 (88,0)	
		Artmış	4 (5,5)	3 (12,0)	
AST (n=98) (U/L) (10-49)	Medyan (Q1-Q3)		20 (15-25)	32 (23-56)	^a0,001**
		Normal	65 (89,0)	13 (52,0)	
		Artmış	8 (11,0)	12 (48,0)	
PLT (10*3/UI) (142-424)	Medyan (Q1-Q3)		218000 (162000- 271000)	203000 (122000- 289000)	^e1,000
		Normal	72 (97,3)	24 (96,0)	
		Artmış	2 (2,7)	1 (4,0)	
INR (0,8-1,2)	Medyan (Q1-Q3)		1 (0,9-1,1)	1 (0,9-1,2)	^a0,060
		Normal	51 (68,9)	12 (48,0)	
		Artmış	23 (31,1)	13 (52,0)	
AFP (n=92)	Medyan (Q1-Q3)		3 (1,9-5,3)	3,4 (2,1-10)	^a0,071
		Normal	64 (88,9)	14 (70,0)	
		Artmış	8 (11,1)	6 (30,0)	

^aPearson Chi-Square ^eFisher Exact Test ** $p < 0,01$

Son HCV-RNA'ya göre olguların ALT değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Son HCV-RNA pozitif olan olguların AST değerin artmış olma oranı, son HCV-RNA'sı negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). (tablo 4.7)



Şekil 4.6: Son HCV-RNA'ya göre AST ölçümü dağılımı

Son HCV-RNA'ya göre olguların PLT, INR ve AFP değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 4.8: Son HCV-RNA'ya Göre MORTALİTE Karşılaştırma

		Son HCV RNA negatif (n=74)	Son HCV RNA pozitif (n=25)	P
Mortalite	Sağ	69 (93,2)	15 (60,0)	<i>^e0,001**</i>
	Ex	5 (6,8)	10 (40,0)	
MELD (n=96)	<i>Medyan (Q1-Q3)</i>	7 (6-7)	7,5 (6-10,5)	<i>^c0,038*</i>
Gelişen kronik hastalık	Yok	28 (37,8)	14 (56,0)	<i>^a0,112</i>
	Var	46 (62,2)	11 (44,0)	

^aPearson Chi-Square

^cMann-Whitney-U Test

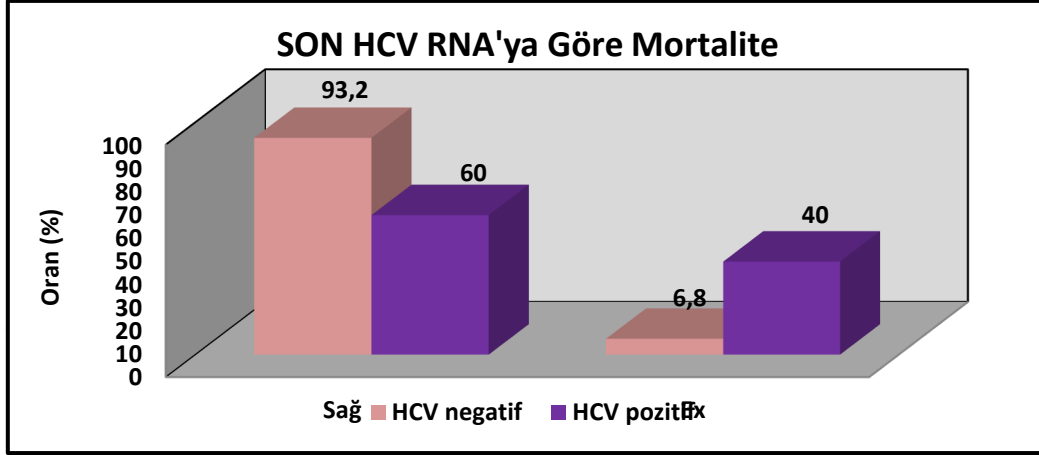
^eFisher Exact Test

*p<0,05

**p<0,01

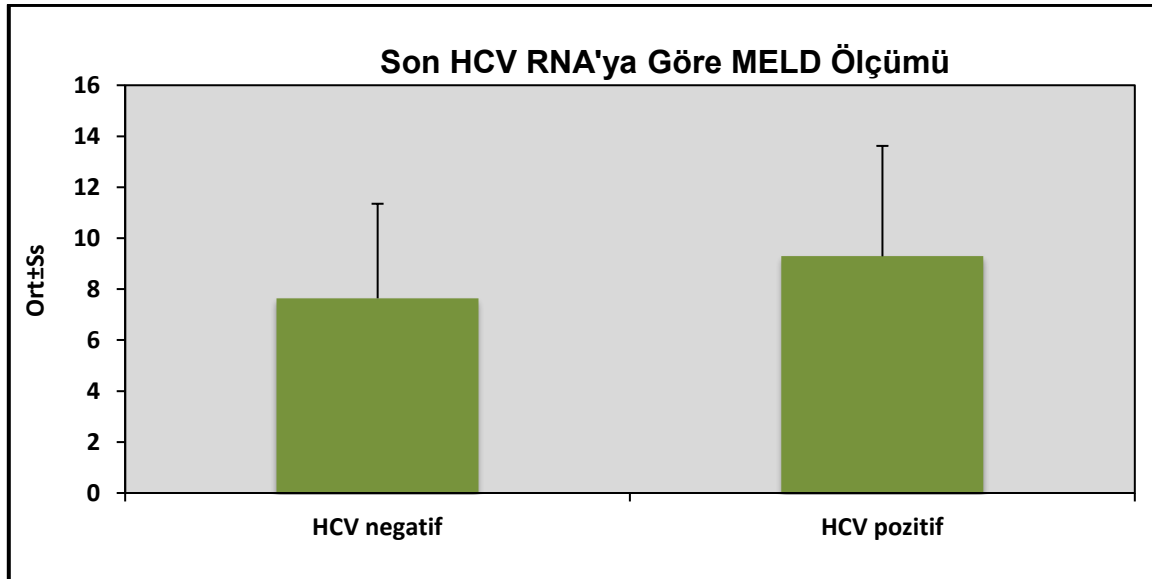
4.5.2 SON HCV-RNA'ya göre mortalite karşılaştırması

Son HCV-RNA pozitif olan olguların ex olma oranı, son HCV RNA negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). (tablo 4.8)



Şekil 4. 7: Son HCV-RNA'ya göre mortalite dağılımı

Son HCV-RNA'sı pozitif olan olguların MELD değeri, HCV-RNA'sı negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,038$; $p<0,05$).



Şekil 4.8: SON HCV RNA'ya göre MELD ölçümü dağılımı

Tablo 4.9: Genotipe göre karşılaştırma

		SON HCV RNA negatif (n=74)	SON HCV RNA pozitif (n=25)	P
Genotip	Genotip 1A	5 (6,8)	3 (12,0)	<i>^d0,118</i>
	Genotip 1B	53 (71,6)	19 (76,0)	
	Genotip 2	3 (4,1)	3 (12,0)	
	Genotip 3	8 (10,8)	0 (0,0)	
	Genotip 4	5 (6,8)	0 (0,0)	

4.6 Genotipe göre karşılaştırma

Son HCV-RNA'ya göre olguların gelişen kronik hastalık varlığı ve genotipleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). (tablo 4.9)

Tablo 4.10: Tedaviye göre KVVY oran dağılımı

	KVVY (-) n=3 (%)	KVVY(+) n=71 (%)
Ombitasvir+Paritaprevir Ritonavir+Dasabuvir	1 (2,7)	36 (97,3)
Sofosbuvir+Ribavirin	1 (12,5)	7 (87,5)
Interferon+Ribaverin+Bocepevir	1 (25,0)	3 (75,0)
Glekapiravir+Pibrentasvir	0 (0,0)	8 (100)
Ledipasvir+Sofosbuvir	0 (0,0)	17 (100)

Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir tedavisi alanların %97,3'ünde (n=36); Sofosbuvir+Ribavirin tedavisi alanların %87,5'inde (n=7); Interferon+Ribaverin+Bocepevir tedavisi alanların %75'inde (n=3); Glekapiravir+Pibrentasvir ve Ledipasvir+Sofosbuvir tedavisi alanların KVVY oranı %100 saptandı. (tablo 4.10)

5. TARTIŞMA

Hepatit C dünyada ve ülkemizde kronik karaciğer hastalığına sebep olan en önde gelen nedenlerinden biridir. HCV ile enfekte hastaların 1/3'ünde enfeksiyondan 20 yıl veya daha kısa süre sonra ciddi karaciğer hastalığı gelişir(karaciğer sirozu ve HCC gibi)[69]. HCV enfeksiyonuyla ilişkili çok sayıda ekstrahepatik bulgularda görülmekte ve bunların tümü morbiditeyi, mortaliteyi ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Son yıllarda HCV RNA'sı pozitif hastaların tedavisinde yüz güldürücü gelişmeler gözlenmektedir[70]. Yeni tedavi ajanları olan DEA tedavisi hastalarda yaygın şekilde uygulanmaktadır ve bu tedavilerin başarı oranı neredeyse yüzde yüze yakındır[71].Biz de çalışmamızda HCV RNA değerleri pozitif saptanan hastaların klinikopatolojik özelliklerini ve uygulanan antiviral tedavileri ve bu tedavilere viral yanıt oranlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Literatüre baktığımızda J. P. Messina ve arkadaşlarının, 1989-2013 yılları arasında yayınlanan ve HCV genotiplerini belirleyen çalışmaların alındığı derlemede HCV genotip 1b'nin dünyada çapında en yaygın olduğu saptanmıştır. İkinci yerde genotip 3, %30,1 oranında bulunmuştur. Genotip 2, 4 ve 6 tüm vakaların toplam %22,8ini, genotip 5 ise geri kalan <%1ini oluşturduğu görülmüştür [72]. Arıcı ve arkadaşlarının yaptığı başka bir retrospektif çalışmada 386 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada ülkemizde HCV genotiplerini belirlemek amaçlanmıştır. Sonuç olarak hastaların %59,3'ünde Genotip1b, %15,3'ünde Genotip 3, %10,6'sında Genotip 1a, %2,6'sında Genotip 2, %2,6'sında mikst genotip ve %2,1'inde Genotip 4 saptanmıştır[73]. Bizim çalışmamızda hastalar incelendiğinde HCV genotiplerinin literatür ile benzer şekilde ; %8,1'inin (n=8) genotip 1A, %72,7'sinin (n=72) genotip 1B, %6,1'inin (n=6) genotip 2, %8,1'inin (n=8) genotip 3 ve %5,1'inin (n=5) ise genotip 4 olduğu tespit edildi.

Yine literatürü incelediğimizde karaciğer sirozu gelişen hastaların %21 de kronik hepatit C pozitifliği saptanmıştır[74]. Siroz gelişen hastalarda HCC gelişme riski yıllık olarak %3-%7 arasında değişmektedir[75]. Bizim çalışmamıza dahil olunan hastalarımızın 6 yıllık takiplerinde yine benzer şekilde %5 oranında HCC geliştiği ve siroz gelişme oranının ise %15,1 oranında olduğu saptandı.

Baligh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatit C tanılı hastalarının tedavi alma oranı %16 olarak saptanmış. Oranın düşük olma nedeninin ekonomik maliyetlerle bağlı olduğu görülmüştür[76]. Bizim çalışmamızda tedavi alma oranının % 74 olma nedeni tam kapsamlı

sağlık sigortasının olmasıdır. Tedavi almayan hastaların (25 hastanın) %12'inde spontan viral klirens görüldüğü için; %15'i son dönem karaciğer yetmezliği olduğu için; % 40 tedavi almak istemediği için; % 33'ü sağlık sigortası olmadığı için tedavi alamamıştır.

Ferenci ve arkadaşlarının PEARL-III ve PEARL-IV çalışmaları, geniş örneklemli çift-kör, randomize çalışmasında genotip 1 naif hastalarda Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir ve dasabuvir ile on iki haftalık tedavi sonrası değerlendirmede yüksek KVY oranı (%99) görülmüş. Genotip 1'a enfeksiyonu olan hastalarda ribavirinle virolojik başarı oranı ribavirinsiz tedaviye göre daha yüksekti ancak genotip 1b enfeksiyonu olanlarda bu durum söz konusu değildi. [77] Bizim çalışmada 37 hasta 12, haftalık Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir ve dasabuvir tedavisi almış, genotip dağılımı 4 hasta genotip 1'a, 31 hasta genotip 1b, 1 hasta genotip 3, 1 hasta genotip 4 olduğu görüldü. KVY oranı %97,3 saptandı.

Afdhal ve arkadaşlarının yapmış olduğu önceden tedavi görmüş 440 hastanın katıldığı randomize faz 3 çalışmada, hastalar 12 hafta boyunca NS5A inhibitörü ledipasvir ve nükleotid polimeraz inhibitörü sofosbuvir, 12 hafta boyunca ledipasvir-sofosbuvir artı ribavirin, 24 hafta boyunca ledipasvir- sofosbuvir veya 24 hafta ledipasvir-sofosbuvir artı ribavirin almak üzere randomize edildiler. Kalıcı virolojik yanıt oranları sırasıyla , 12 hafta ledipasvir-sofosbuvir alan grupta %94; 12 hafta boyunca ledipasvir-sofosbuvir ve ribavirin alan grupta %96; 24 hafta ledipasvir-sofosbuvir alan grupta %99; ve 24 hafta boyunca ledipasvir-sofosbuvir ve ribavirin alan grupta %99 oranında saptandı[78].

Yine yüksek hasta katılımıyla (tedavi naif 865 hasta) başka bir yapılan randomize faz 3 çalışmada hastalar, 12 hafta boyunca günde bir kez sabit dozlu kombinasyon tablet halinde ledipasvir ve sofosbuvir, yine 12 hafta boyunca ledipasvir-sofosbuvir artı ribavirin, 24 hafta boyunca ledipasvir-sofosbuvir veya 24 hafta süreyle ledipasvir- sofosbuvir artı ribavirin almak üzere 1:1:1:1 oranında randomize edildiler. Çalışma sonucunda KVY oranları 12 hafta boyunca ledipasvir-sofosbuvir alan grupta %99; 12 hafta ledipasvir-sofosbuvir artı ribavirin alan grupta %97; 24 hafta ledipasvir- sofosbuvir alan grupta %98 ; ve 24 hafta ledipasvir-sofosbuvir artı ribavirin alan grupta yine benzer şekilde %99 oranında yüksek saptandı[79]. Çalışmamızda ledipasvir-sofosbuvir tedavisi alan 17 hastanın KVY oranı %100 saptandı.

Graham ve arkadaşlarının yaptığı randomize faz 3 çalışmasında HCV genotip 2 ve genotip 3 olan hastaya 12 ve 24 haftalık sofosbuvir ve ribavirin tedavisi verilmiş. KVY oranları incelendiğinde genotip 2 olan hastalarda kvv oranı 12 haftalık tedavi alanlarda % 87; 16 ve 24 hafta tedavi alanlarda %100 saptandı. genotip 3 olan hastalarda ise 12 haftalık tedavide KVV

oranı %71; 16 ve 24 haftalık tedavi alanlarda%84 olarak saptanmış[80].Çalışmamızda KVY (87,5) oranları literatürle benzer şekilde olduğu görüldü. Sofosbuvir+Ribavirin tedavisi alan grup incelendiğinde 8 hastanın 2'si genotip 2; 5'i genotip 3; 1'i ise genotip 4 olduğu görüldü.

Bir başka çalışmada Asselah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya (ENDURANCE-2, ENDURANCE-4 ve SURVEYOR-II isimli Faz 3 çalışmalarının sonuçları ortak sunulduğu bir yayında) siroz olmayan, çoğunluğu daha önce tedavi almamış, ya da interferon bazlı (bir kısmı sofosbuvirli) tedavi almış olan hastalar dahil edilmiştir. 145 hastaya 8 haftalık tedavi, 202 hastaya 12 haftalık tedavi verilmiş. KVY oranları 142/145 (%98) ve 201/202 (%99,5) olarak bulunmuştur. [81] Bütün Glekaprevir/Pibrentasvir çalışmaları toplandığında 8 haftalık tedavi ile siroz olmayan veya kompanse siroz olan hastalarda %97-99 oranlarında KVY elde edilmektedir. Bizim çalışmada 8 hasta 8 haftalık Glekaprevir/Pibrentasvir tedavisi almış. KVY oranları 8/8 (%100) görüldü. Genotipe bakıldığında 5 hasta G1, 1 hasta G2, 1 hasta G3 ve 1 hasta G4 olarak saptandı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda tedavi edilmeyen hepatit C hastalarında ölüm oranları daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca MELD skoru bu hastalarda tedavi edilen hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu nedenle hepatit C tedavi endikasyonu olan tüm hastaların tanı konulduğu andan itibaren tedavi edilmesi gerekiyor.

Bu çalışmanın önemli özelliklerinden biri sonuçlarımızın gerçek yaşam verisine dayanmasıdır. Kliniğimizde HCV RNA'sı pozitif olan hastaların aldıkları tedavileri incelendiğinde uygulanan tedavilerin dönemin güncel kılavuzlarına uygun olduğu görülmektedir. Çalışmamız kendi merkez verilerimizi ortaya konması açısından değerli olup ilerleyen yıllarda hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde kullanılabilir veriler sunmaktadır.

7.KAYNAKÇA

1. Stasi, C., C. Silvestri, and F. Voller, *Update on hepatitis C epidemiology: unaware and untreated infected population could be the key to elimination*. SN comprehensive clinical medicine, 2020. **2**: p. 2808-2815.
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatit-c>.
3. Sterling, R.K. and S.P. Bralow, *Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus*. Current gastroenterology reports, 2006. **8**(1): p. 53-59.
4. Lee, Y.A. and S.L. Friedman, *Reversal, maintenance or progression: what happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C?* Antiviral research, 2014. **107**: p. 23-30.
5. González-Grande, R., et al., *New approaches in the treatment of hepatitis C*. World journal of gastroenterology, 2016. **22**(4): p. 1421.
6. Blach, S., et al., *Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2022. **7**(5): p. 396-415.
7. Blach, S., et al., *Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study*. The lancet Gastroenterology & hepatology, 2017. **2**(3): p. 161-176.
8. <https://cdafound.org/polaris-countries-distribution/>.
9. Arafa, N., et al., *Changing pattern of hepatitis C virus spread in rural areas of Egypt*. Journal of hepatology, 2005. **43**(3): p. 418-424.
10. Miao, Z., et al., *Regulated entry of hepatitis C virus into hepatocytes*. Viruses, 2017. **9**(5): p. 100.
11. Ploss, A. and M.J. Evans, *Hepatitis C virus host cell entry*. Current opinion in virology, 2012. **2**(1): p. 14-19.
12. Moradpour, D. and F. Penin, *Hepatitis C virus proteins: from structure to function*. Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy, 2013: p. 113-142.
13. Dubuisson, J., *Hepatitis C virus proteins*. World journal of gastroenterology: WJG, 2007. **13**(17): p. 2406.
14. Kırdar, S., et al., *The distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection*. Meandros Medical And Dental Journal, 2015. **16**(3): p. 108-113.

15. Gioula, G., et al., *Distribution of Hepatitis C Virus genotypes in northern Greece in the last decade: descriptive analysis and clinical correlations*. Global Health, Epidemiology and Genomics, 2019. **4**: p. e5.
16. Hnatyszyn, H.J., *Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes*. Antiviral therapy, 2005. **10**(1): p. 1-11.
17. Zein, N.N., *Clinical significance of hepatitis C virus genotypes*. Clinical microbiology reviews, 2000. **13**(2): p. 223-235.
18. Suzuki, R., et al., *Processing and functions of Hepatitis C virus proteins*. Intervirology, 1999. **42**(2-3): p. 145-152.
19. Suzuki, T., et al., *Hepatitis C viral life cycle*. Advanced drug delivery reviews, 2007. **59**(12): p. 1200-1212.
20. De Beeck, A.O., L. Cocquerel, and J. Dubuisson, *Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins*. Journal of General Virology, 2001. **82**(11): p. 2589-2595.
21. Zeisel, M.B., et al., *Hepatitis C virus entry into hepatocytes: molecular mechanisms and targets for antiviral therapies*. Journal of hepatology, 2011. **54**(3): p. 566-576.
22. Andre, P., et al., *Characterization of low-and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles*. Journal of virology, 2002. **76**(14): p. 6919-6928.
23. Falkowska, E., et al., *Hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 glycans modulate entry, CD81 binding, and neutralization*. Journal of virology, 2007. **81**(15): p. 8072-8079.
24. Collier, K.E., et al., *RNA interference and single particle tracking analysis of hepatitis C virus endocytosis*. PLoS pathogens, 2009. **5**(12): p. e1000702.
25. Dustin, L.B., et al., *Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy*. Clinical microbiology and infection, 2016. **22**(10): p. 826-832.
26. Colpitts, C.C., P.-L. Tsai, and M.B. Zeisel, *Hepatitis C virus entry: an intriguingly complex and highly regulated process*. International Journal of Molecular Sciences, 2020. **21**(6): p. 2091.
27. Yoon, J.C., et al., *Natural killer cells in hepatitis C: Current progress*. World journal of gastroenterology, 2016. **22**(4): p. 1449.
28. Ashfaq, U.A., et al., *An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses*. Virology journal, 2011. **8**(1): p. 1-10.
29. Jonas, G., et al., *Performance characteristics of the ARCHITECT® Anti-HCV assay*. Journal of clinical virology, 2005. **34**(2): p. 97-103.

30. Prati, D., *Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review*. Journal of hepatology, 2006. **45**(4): p. 607-616.
31. Ohto, H., et al., *Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(11): p. 744-750.
32. Terrault, N.A., *Sexual activity as a risk factor for hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(S1): p. S99-S105.
33. Conry-Cantilena, C., et al., *Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(26): p. 1691-1696.
34. Palmateer, N., et al., *Evidence for the effectiveness of sterile injecting equipment provision in preventing hepatitis C and human immunodeficiency virus transmission among injecting drug users: a review of reviews*. Addiction, 2010. **105**(5): p. 844-859.
35. Ozaras, R. and V. Tahan, *Acute hepatitis C: prevention and treatment*. Expert review of anti-infective therapy, 2009. **7**(3): p. 351-361.
36. Chen, S.L. and T.R. Morgan, *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. International journal of medical sciences, 2006. **3**(2): p. 47.
37. El-Serag, H.B., *Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2012. **142**(6): p. 1264-1273. e1.
38. Alazawi, W., et al., *Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2010. **32**(3): p. 344-355.
39. Nakagawa, H., et al., *Serum IL-6 levels and the risk for hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C patients: an analysis based on gender differences*. International journal of cancer, 2009. **125**(10): p. 2264-2269.
40. de Oliveria Andrade, L.J., et al., *Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma*. Journal of global infectious diseases, 2009. **1**(1): p. 33.
41. Chen, S.L. and T.R. Morgan, *The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection*. International Journal of Medical Sciences, 2006. **3**(2): p. 47-52.
42. Basaranoglu, M. and G. Basaranoglu, *Pathophysiology of insulin resistance and steatosis in patients with chronic viral hepatitis*. World journal of gastroenterology: WJG, 2011. **17**(36): p. 4055.
43. Maasoumy, B. and H. Wedemeyer, *Natural history of acute and chronic hepatitis C*. Best practice & research Clinical gastroenterology, 2012. **26**(4): p. 401-412.

44. Santantonio, T., J. Wiegand, and J.T. Gerlach, *Acute hepatitis C: current status and remaining challenges*. Journal of hepatology, 2008. **49**(4): p. 625-633.
45. https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_6621/makale3.pdf.
46. Mayo, M.J., N.M. Kaplan, and B.F. Palmer, *Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection*. The American journal of the medical sciences, 2003. **325**(3): p. 135-148.
47. Cacoub, P., et al., *Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection*. Digestive and Liver Disease, 2014. **46**: p. S165-S173.
48. Cacoub, P. and D. Saadoun, *Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection*. New England Journal of Medicine, 2021. **384**(11): p. 1038-1052.
49. <https://guncel.tgv.org.tr/journal/46/pdf/100132.pdf>.
50. Ekpanyapong, S. and K.R. Reddy, *Hepatitis C virus therapy in advanced liver disease: outcomes and challenges*. United European Gastroenterology Journal, 2019. **7**(5): p. 642-650.
51. Munir, S., et al., *Hepatitis C treatment: current and future perspectives*. Virology journal, 2010. **7**: p. 1-6.
52. Strader, D.B., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. Hepatology, 2004. **39**(4): p. 1147-1171.
53. Gretch, D.R., *Diagnostic tests for hepatitis C*. Hepatology, 1997. **26**(S3): p. 43S-47S.
54. Richter, S.S., *Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection*. Journal of clinical microbiology, 2002. **40**(12): p. 4407-4412.
55. Yang, J.-H., et al., *Real-time RT-PCR for quantitation of hepatitis C virus RNA*. Journal of virological methods, 2002. **102**(1-2): p. 119-128.
56. Tanwar, S., et al., *Biomarkers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2017. **51**(3): p. 268-277.
57. Anderson, F.H., et al., *An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C*. Hepatology Research, 2000. **18**(1): p. 63-71.
58. Dienstag, J.L., *The role of liver biopsy in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(S1): p. S152-S160.
59. Chowdhury, A.B. and K.J. Mehta, *Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis*. Clinical and experimental medicine, 2023. **23**(2): p. 273-285.
60. <https://www.tkad.org.tr/wp-content/uploads/2023/11/TURKIYE-HEPATIT-C-TANI-VE-TEDAVI-KLAVUZU-2023.pdf>.
61. Basaranoglu, M., et al., *Case study on drug-related adverse effects of hepatitis C therapy*. Advances in therapy, 2006. **23**: p. 769-771.

62. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID/93587&topicKey=ID%2F3673&search=hepatit+c+tedavisi&source=outline_link&selectedTitle=1%7E150.
63. McCauley, J.A. and M.T. Rudd, *Hepatitis C virus NS3/4a protease inhibitors*. Current opinion in pharmacology, 2016. **30**: p. 84-92.
64. Nakamoto, S., et al., *Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations*. World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(11): p. 2902.
65. Kirby, B.J., et al., *Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir*. Clinical pharmacokinetics, 2015. **54**: p. 677-690.
66. Talamas, F.X., et al., *Discovery of N-[4-[6-tert-Butyl-5-methoxy-8-(6-methoxy-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)-3-quinolyl] phenyl] methanesulfonamide (RG7109), a Potent Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase*. Journal of medicinal chemistry, 2014. **57**(5): p. 1914-1931.
67. Kamal, S.M., *Hepatitis C treatment in the era of direct-acting antiviral agents: challenges in developing countries*, in *Hepatitis C in developing countries*. 2018, Elsevier. p. 209-246.
68. Jacobson, I., et al., *Standardization of terminology of virological response in the treatment of chronic hepatitis C: panel recommendations*. Journal of viral hepatitis, 2012. **19**(4): p. 236-243.
69. Lauer, G.M. and B.D. Walker, *Hepatitis C virus infection*. New England journal of medicine, 2001. **345**(1): p. 41-52.
70. Zignego, A., et al., *Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach*. Digestive and liver disease, 2007. **39**(1): p. 2-17.
71. Burgui, C., et al., *Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment and feasibility of hepatitis C elimination goal*. Postgraduate Medicine, 2023. **135**(4): p. 352-360.
72. Messina, J.P., et al., *Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes*. Hepatology, 2014. **61**(1): p. 77-87.
73. ARICI, N., et al., *YERLİ VE YABANCI KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA HCV GENOTİPLERİNİN DAĞILIMI: ALTI YILLIK DEĞERLENDİRME*. ANKEM Dergisi, 2022. **36**(3): p. 101-107.
74. Alberts, C.J., et al., *Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology, 2022.

75. Goossens, N. and Y. Hoshida, *Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma*. *Clinical and molecular hepatology*, 2015. **21**(2): p. 105.
76. Yehia, B.R., et al., *The treatment cascade for chronic hepatitis C virus infection in the United States: a systematic review and meta-analysis*. *PloS one*, 2014. **9**(7): p. e101554.
77. Ferenci, P., et al., *ABT-450/r–ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV*. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(21): p. 1983-1992.
78. Afdhal, N., et al., *Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection*. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(16): p. 1483-1493.
79. Afdhal, N., *Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection*. *N Engl J Med*, 2013. **368**: p. 1867.
80. Foster, G.R., et al., *Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(6): p. 1462-1470.
81. Asselah, T., et al., *Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2018. **16**(3): p. 417-426.

Evrak Tarih ve Sayısı: 06.10.2023-125518



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-125518
Konu : 2023/241 Etik Kurul Kararı

06.10.2023

Sayın Prof.Dr. Metin BAŞARANOĞLU
Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanlığı - Öğretim Üyesi

2023/241 numaralı "HCV RNA Pozitif Hastaların Uzun Dönem Takip Sonuçları: Retrospektif Çalışma" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 27.09.2023 tarihli, 18 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudum oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. Hayrettin ÖZTÜRK
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSP4UM2T1P Pin Kodu :42372 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSP4UM2T1P&eS=125518>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi)
Fatih/İstanbul Bilgi için: Zübeyde ÖZDEMİR
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36 Ünvan: Sorumlu
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.