



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GASTROENTEROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANTI-HCV POZİTİF HASTALARDA TEDAVİ SONRASI  
KLİNİK , GÖRÜNTÜLEME VE LABORATUAR  
VERİLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Akif ORHAN**

**Antalya , 2023**



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GASTROENTEROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANTI-HCV POZİTİF HASTALARDA TEDAVİ SONRASI KLİNİK  
,GÖRÜNTÜLEME VE LABORATUAR VERİLERİNİN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Akif ORHAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent YILDIRIM**

**Antalya , 2023**

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim tüm hocalarıma en samimi duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince, her türlü tecrübesini benimle paylaşan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Bülent YILDIRIM'a çok teşekkür ederim.

Tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve değerli uzman hekimlere teşekkür ederim.

Beni hayatımın her aşamasında destekleyen, hep yanımda olan canım annem Serpil ORHAN, babam Ahmet ORHAN ve ikizim Dilek ORHAN'a teşekkür ederim.

Hayat arkadaşım, kendimi şanslı hissetmemi sağlayan sevgili eşim Dr. Kübra ORHAN'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Hcv Virüsü Genomu, Yapısı ve Proteinleri.....	3
2.2. Hcv Genotipleri.....	5
2.3. Hepatit C Virüsünün Yaşam Döngüsü.....	6
2.4. Epidemiyoloji.....	8
2.5. Bulaş Yolları.....	9
2.6. Hepatit C Enfeksiyonu.....	10
2.6.1. Akut Hepatit C Enfeksiyonu.....	13
2.6.2. Kronik Hepatit C Enfeksiyonu .....	13
2.6.3. Kronik Hepatit C'nin Ekstrahepatik Manifestasyonları .....	14
2.6.4. Okült Hepatit C.....	14
2.6.5. HCV Enfeksiyonunun Önlenmesi .....	14
2.7. Hepatit C Tedavisi.....	15
2.7.1. Hepatit C Tedavi Endikasyonları.....	15
2.7.2. Tedavi Kontrendikasyonları.....	16
2.7.3. Hcv Tedavisinde Kullanılan Ajanlar .....	16

2.7.4. Sirozu Olmayan Hastalarda ve Kompanse (Child-Pugh A) Sirozu Olan Hastalarda Basitleştirilmiş Kronik Hepatit C Tedavisi.....	20
2.7.5. Sirozu Olmayan veya Kompanse Sirozu (Child-Pugh A) Olan Hastalarda Genotip / Subtipe Dayalı KHC Tedavisi.....	21
2.8. Tanımlar.....	24
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
3.1. Çalışma Tasarımı.....	26
3.2. Çalışma Planı.....	26
3.3. Araştırma Verilerinin İstatiksel Değerlendirilmesi.....	27
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>47</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>54</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>55</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>57</b>
<b>9. KAYNAKÇA.....</b>	<b>59</b>
<b>10. EKLER.....</b>	<b>71</b>

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

<b>HCC</b>	Hepatoselüler Karsinom
<b>HCV</b>	Hepatit C Virüsü
<b>KVY</b>	Kronik Viral Yanıt
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>IFN</b>	İnterferon
<b>GGT</b>	Gama Glutamil Transferaz
<b>ALP</b>	Alkale Fosfataz
<b>INR</b>	İnternational Normalized Ratio
<b>PegIFN</b>	Pegile İnterferon
<b>UTR</b>	İfade Edilemeyen Bölgeler
<b>ORF</b>	Açık Okuma Çerçevesi
<b>NS</b>	Yapısal Olmayan
<b>RNA</b>	Ribonükleik Asid
<b>HSK</b>	Hepatosellüler Karsinom
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>DEA</b>	Direkt Etkili Antiviral
<b>PTV/r/OBV+DSV</b>	Paritaprevir -Ritonavir, Ombitasvir Ve Dasabuvir
<b>USG</b>	Ultrasonografik Görüntüleme
<b>HBSAG</b>	Hepatit B Yüzey Antijeni
<b>SOF/LDV</b>	Sofosbuvir/Ledipasvir
<b>GLE+PIB</b>	Glekaprevir+Pibrentasvir
<b>RBV</b>	Ribavirin

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Hcv bulaştırıcılık risk grupları .....	10
<b>Tablo 2:</b> Ekstrahepatik Manifestasyonlar .....	14
<b>Tablo 3:</b> HCV tedavisinde kullanılan DEA'ler ve hedef bölgeleri .....	18
<b>Tablo 4:</b> Sirotik olmayan, tedavi naif veya deneyimli hastarda genotiplere göre KHC tedavisi.....	22
<b>Tablo 5:</b> Kompanse sirozlu, tedavi naif veya deneyimli siroz hastalarında genotiplere göre KHC tedavisi.....	22
<b>Tablo 6:</b> Çeşitli tedavi rejimlerinin antiviral aktivitesi.....	23
<b>Tablo 7:</b> Ülkemizde güncel sağlık uygulama tebliği .....	25
<b>Tablo 8:</b> Çalışma grubunun kategorik değişkenlerine ait tanımlayıcı özellikler .....	28
<b>Tablo 9:</b> Çalışma grubunun laboratuvar ve çeşitli özelliklerine ait sürekli veriler ....	30
<b>Tablo 10:</b> Tedavi Deneyimine Göre Tedavi Rejimlerinin Dağılımı .....	31
<b>Tablo 11:</b> Tedavi Deneyimine Göre Biyopsi Bulgusu Dağılımı.....	32
<b>Tablo 12:</b> Biyopsi Bulgusuna Göre Kronik Viral Yanıtın Dağılımı .....	32
<b>Tablo 13:</b> Tedavi Rejimlerine Göre Kronik Viral Yanıt Oranlarının Dağılımı .....	33
<b>Tablo 14:</b> Genotipe Göre Kronik Viral Yanıt Oranlarının Dağılımı.....	34
<b>Tablo 15:</b> Grup 1A Genotipindeki Hastalarda Tedavi Rejimine Göre Kronik Viral Yanıt Dağılımı.....	34
<b>Tablo 16:</b> Grup 1B Genotipindeki Hastalarda Tedavi Rejimine Göre Kronik Viral Yanıt Dağılımı.....	35
<b>Tablo 17:</b> Grup 3 Genotipindeki Hastalarda Tedavi Rejimine Göre Kronik Viral Yanıt Dağılımı.....	36

<b>Tablo 18:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama AST Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	37
<b>Tablo 19:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama ALT Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	38
<b>Tablo 20:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama GGT Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	39
<b>Tablo 21:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama ALP Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	40
<b>Tablo 22:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama INR Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	41
<b>Tablo 23:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama Total Bilirubin Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	42
<b>Tablo 24:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama Direkt Bilirubin Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	43
<b>Tablo 25:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama Albumin Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	44
<b>Tablo 26:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama AFP Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	45
<b>Tablo 27:</b> Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama Trombosit Değerleri ve Arasındaki İlişki.....	46

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> HCV yapısı .....	3
<b>Şekil 2:</b> HCV genomu ve kodlanan proteinler .....	5
<b>Şekil 3:</b> Hepatit C Virüsü genotiplerinin dağılımı .....	6
<b>Şekil 4:</b> Viral bağlanma, klatrin aracılı endositoz, poliprotein translasyonu ve işleme, RNA replikasyonu ve son olarak viral toplanma ve salıvermeyi içeren hepatit C virüsü (HCV) yaşam döngüsünün şematik gösterimi. ....	7
<b>Şekil 5:</b> Viremik hepatit C virüsü (HCV) prevalansının ve ülke başına tahmin edilen toplam HCV enfeksiyonlarının şematik gösterimi.....	9
<b>Şekil 6:</b> HCV enfeksiyon şüphesinde bakılması gereken tetkikler.....	11
<b>Şekil 7:</b> HCV kronikleşme süreci .....	12

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV) karaciğerde akut ve kronik inflamasyona sebep olan hepatotropik bir virüstür. Kronik olarak enfekte olan hastalarda hepatosellüler karsinom (HSK) ve siroz gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir [1]. Dünya çapında 71 milyondan fazla kişi HCV ile kronik olarak enfektedir (2). HCV enfeksiyonu prevalansı ülkeden ülkeye hatta ülkelerde bölgeden bölgeye bile farklılıklar gösterir. Hastalık prevalansı Türkiye’de %1-1,9 civarındadır (3).

HCV ile kronik enfekte olan bireylerde serum aminotransferaz düzeylerinde zamanla geniş bir değişkenlik vardır. Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri hastaların üçte birinde normaldir [4]. Diğer hastalarda çoğunlukla hafif enzim yükselmeleri görülür; ancak yaklaşık yüzde 25’inde normal değerın 2 katından fazla olan ALT yükselmeleri saptanabilir ve normal değerın 10 katını geçen yükselmeler nadirdir.

Aminotransferaz seviyeleri akut HCV’li hastalarda oldukça değişken olmakla birlikte genellikle normalin üst sınırının 10 ila 20 katından fazladır [5,6]. Akut HCV’li 259 hastayı içeren geniş serilerden birinde, ortalama alanin aminotransferaz 5 ila 5185 birim/L (20 mikrokatal/L, aralık 0,09 ila 88 mikrokatal/L) ile 1174 birim/L idi [7]. Aminotransferaz düzeyleri, akut enfeksiyon esnasında kısa zamanda büyük ölçüde değişebilir ama kronik enfeksiyonlarda sıklıkla yükselmekle birlikte zamanla nispeten stabil seyretmektedir.[8,9,10]

Direkt etkili antiviral ilaçlardan önce hastalarda kullanılan pegile interferon (PegIFN), ribavirin kombinasyonu, uzun süreli kullanımı, kür başarısının az olması ve ciddi yan etkiler nedeniyle hastalara tolere edilebilirlikte sorunlar oluşturmuştur(11,12). 2016 yılında ülkemizde de kullanılmaya başlayan direkt etkili antiviral ilaçlar ile %100’e ulaşan KVV oranı sağlanmıştır(13).

Dünya Sağlık Örgütü’nün yapmış olduğu çalışmada tedavisiz kalınması halinde 2015 ile 2030 yılları arasında KHC’ye bağlı ölümlerin 7.1 milyonu bulabileceği öngörülmektedir (14).

Tedavide KVY sağlanmasının hedeflenmesinin en önemli nedeni ileri karaciğer hastalığı olmayanlarda (15) veya fibrozis skoru 4 ün üzerinde olan hastalarda bile KVY elde edildiğinde tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde %50'den fazla düşüş olabileceğinin saptanmasıdır (16).

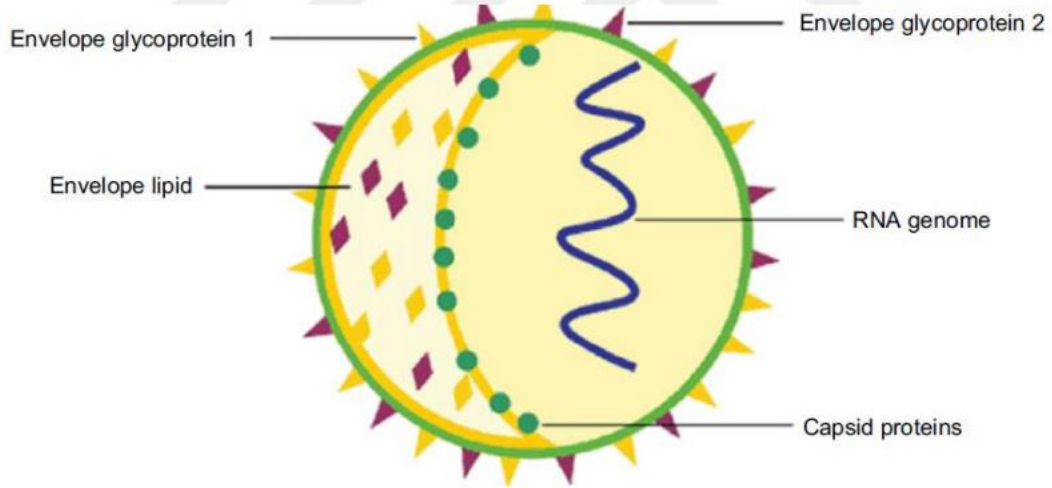
Çalışmamızda 2014-2023 yılları arasında gastroenteroloji polikliniğine başvuran DEA ilaçlarla ve interferonlu rejimlerle tedavi edilen hastaların görüntüleme, laboratuvar, demografik özelliklerinin ve KVY oranlarının gerçek yaşam verisi olarak retrospektif şekilde derlenip sunulması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

1970'li yılların başlarında Hepatit A ve Hepatit B virüslerinin keşfinden sonra transfüzyonla bulaşan bazı hepatit türlerinin olabileceği anlaşılmış ve bu virüse 'A olmayan ve B olmayan hepatit' adı verilmiştir (17, 18). 1989 yılında ise non-A, non-B hepatit virüsü olarak adlandırılan bu virüsün hepatit C virüsü olduğu anlaşılmıştır (19). Hepatit C virüsü Flaviviridae ailesinden, Hepacivirus generi üyesidir (20). HCV için 6 major genotip saptanmıştır(21).

### 2.1. Hcv Virüsü Genomu, Yapısı ve Proteinleri

HCV partiküllerinin çapı 50-80 nm'dir. İki viral glikoprotein E1 ve E2'nin sabitlendiği bir lipid membran ile çevrelenmiş çekirdek içinde pozitif bir tek iplikli RNA genomu bulunur [22].



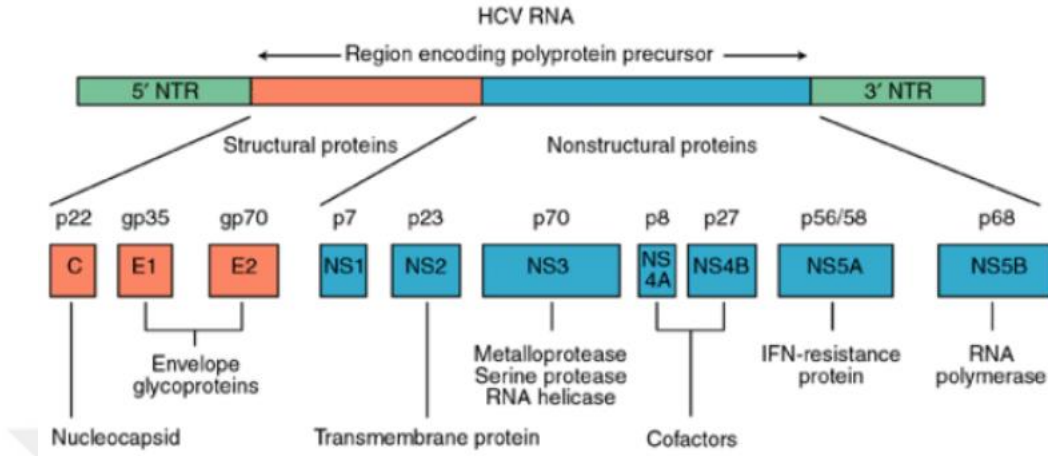
Şekil 1: HCV yapısı

HCV genomu yaklaşık 9600 nükleotit bulundurmakta olup 5' ve 3' uçlarında "untranslated region" (UTR) olarak adlandırılan ifade edilemeyen bölgeler ile bu uçlar arasında bir adet "open reading frame" (ORF) (açık okuma çerçevesi) olarak adlandırılan bölge bulunur.(23) UTR denilen ifade edilmeyen bölgelerde genom bilgisinin protein molekülü şeklindeki ifadesi ve replikasyon için gerekli RNA elementleri bulunmaktadır (24).

HCV tek genomik açık okuma çerçevesi bulundurur. Bu çerçeve translasyonu ile neredeyse 3100 amino asit, tek poliprotein öncüsü olan hücrel ve viral proteazlar, 7 yapısal olmayan (NS) polipeptite (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) ve 3 yapısal proteine (çekirdek, E1 ve E2) ayrılmaktadır. Bu proteinler HCV 'nin yaşam siklusunda çeşitli işlevsel görevlere sahiptir. Viral nükleokapsidi çekirdek proteini oluşturur. E1 ve E2 glikoproteinleri konakçı hücrelere viral geçişi kolaylaştırır ve nötrleştirici antikor proliferasyonunu indükler (25).

P7 bir viroporindir. Replikasyon için gerekli değildir. Viral partiküllerin hücreden salınması ve olgunlaşması için görev yapar (26). NS2 proteini NS2/NS3 kompleksinin ayrılması için kullanılan sistein proteazdır. NS2 proteaz her ne kadar RNA replikasyonu için direkt olarak görev yapmasa da NS2/NS3 kompleksinden NS3 serbestleşmesini sağladığı için dolaylı yoldan görev alır(27).

NS4A ile heterodimerik bir kompleks oluşturan NS3, endoplazmik retikulum içinde bulunur. NS3 / NS4A kompleksi, helikaz ve serin proteaz aktivitesine sahiptir. Endoplazmik retikulum içinde bulunan NS4B viral partikül montajında önemli bir rol oynar. NS5A, endoplazmik retikuluma bağlanır ve viral replikasyonda rol oynar. NS5B, RNA'ya bağımlı RNA polimerazdır [28].



**Şekil 2:** HCV genomu ve kodlanan proteinler

## 2.2. Hcv Genotipleri

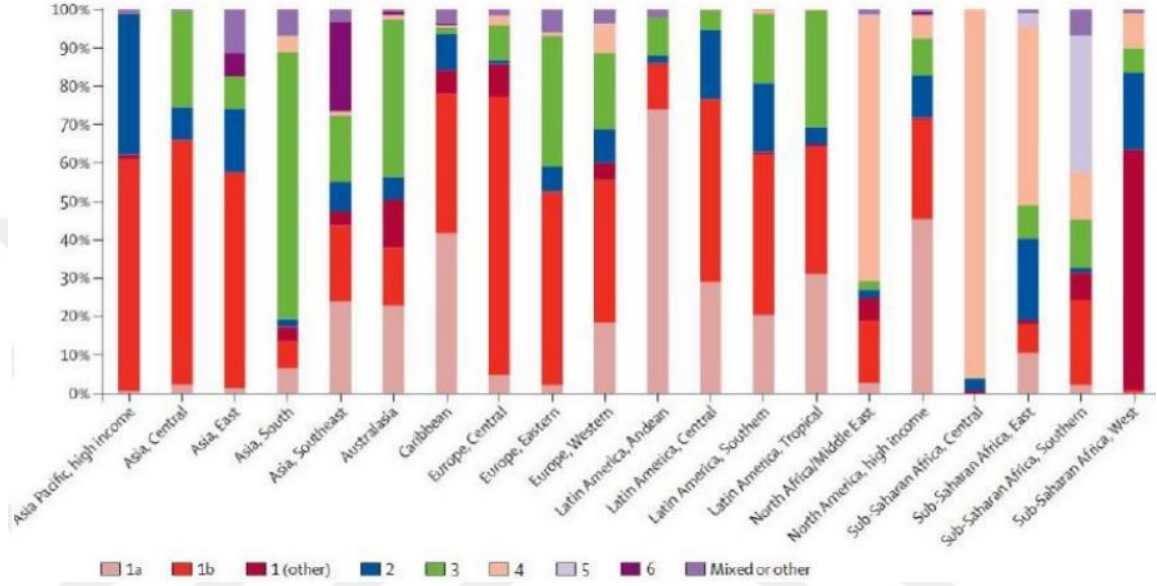
Birçok RNA virüsü gibi hepatit C virüsü de genom düzeyinde çeşitlilik göstermektedir. Bu farklılık HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin (NS5B), replikasyon esnasında hata düzeltme mekanizmasının olmaması ile ilişkilidir. Bu hata eğilimi genetik olarak farklı ayrı varyant kümelenmelerine (türümsü - quasispecies) sebep olur(29).

HCV'nin altı ana genotipi tanımlanmıştır, 50'yi geçen altı tipi tanımlanmıştır; en yaygın altı tipler 1A, 1B, 2A ve 2B'dir [30,31]. Sporadik viral izolatlar diğerlerinden ayrı olarak yedinci ve sekizinci genotip olarak kategorize edilmiştir [ 32,33 ].

Genotip 1, %44 oranla dünyada en yaygın görülen genotiptir. Dünyada ve ülkemizde yaygın olan genotip 1'in en sık görülen tip olduğu saptanmış olup genotip 1B %80,4 oranla görülmektedir. Sonrasında sırayla 1A (%12,9), 3 (%3,7), 2 (%1,5) ve 4 (%1,5) genotipleri görülmektedir (34).

Farklı genotipler farklı bulaşıcılığa ve patojeniteye sahiptir. Hepatosellüler karsinom (HSK) gelişme riski Genotip 1B'de diğer genotiplere oranla daha yüksektir.

(35). Genetik çeşitlilik sebebiyle virüs yaşamını sürdürmekte ve virüse karşı koruyucu immünite oluşmamaktadır(36,37). Bu heterojenite virüs için aşı gelişimini de olumsuz etkilemektedir.



**Şekil 3:** Hepatit C Virüsü genotiplerinin dağılımı

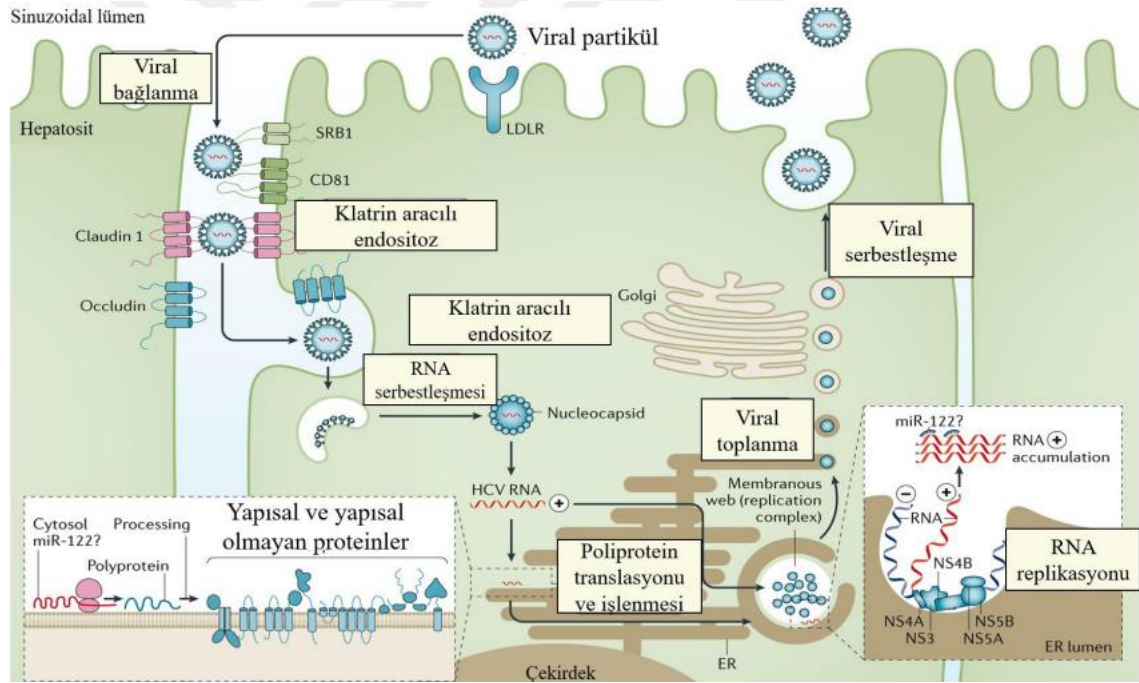
### 2.3. Hepatit C Virüsünün Yaşam Döngüsü

Hepatit C virüsünün yaşam siklusu, virionun hepatositlerdeki spesifik reseptörlerine bağlanması ile başlar(38).

Viral bağlanma, iki zarf glikoproteini olan E1 ve E2'yi, lipoviropartiküllerin üzerinde bulunan apolipoproteinleri ve bazı hücre yüzeyi moleküllerini içerir. Glikozaminoglikanlar ve LDL reseptörünün, düşük afiniteli ilk hücre bağlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Daha sonra E1-E2, CD81 ve çöpçü reseptör sınıf B üye 1 ile etkileşime girerken, hücre girişi için okcludin, claudin 1 ve muhtemelen claudin 9 veya claudin 6, epidermal büyüme faktörü reseptörü veya ephrin reseptörü tip A2 gibi diğer moleküller gereklidir (39). Bu çoklu reseptör kompleksi, hücreye girişte aracılık eder ve organ ve tür özgüllüğü içermektedir.

Klatrin aracılı bir endositoz ile hücre içine girer. Viral kapsidin soyulması ile, 9.6 kb'lık pozitif polariteye sahip tek sarmallı RNA genomu sitoplazmaya salınır. Daha sonra endoplazmik retikulumda yaklaşık 3000 amino asit kalıntısından oluşan tek bir poliprotein öncüsüne çevrilir. Bu poliprotein hücresel ve viral proteazlarla yapısal olmayan ve yapısal on viral proteine bölünür. Viral replikasyon için yapısal olmayan proteinler gereklidir. Yapısal proteinler olgun viral partiküller şeklinde birleştirilir (40).

Virionun E1 ve E2 glikoproteinlerini de kazandığı endoplazmik retikulumda viral prekürsörlerin birleşimi gerçekleşir. Egzositoz veya hücreden bağımsız yollarla hücreyi terk eder(41).



**Şekil 4:** Viral bağlanma, klatrin aracılı endositoz, poliprotein translasyonu ve işleme, RNA replikasyonu ve son olarak viral toplanma ve salıvermeyi içeren hepatit C virüsü (HCV) yaşam döngüsünün şematik gösterimi.

## 2.4. Epidemiyoloji

Anti-HCV antikor pozitifliğine bakılarak HCV ile enfekte olmuş kişilerin küresel prevalansının %1.6 (aralık: %1,3–2,1) olduğu tahmin edilmektedir bu da global olarak 115 milyon (aralık: 92–149 milyon) kişinin HCV pozitif olduğunu göstermektedir (42).

Ancak, bu bireylerin bazıları şu anda HCV ile enfekte değildir; bazıları ya kendiliğinden ya da tedavi ile iyileşmiştir. Bu sebeple, küresel viremik prevalans (yani, HCV RNA pozitif) daha düşüktür. Dünya’da HCV ile enfekte kişi sıklığının %1 (aralık: %0,8-1,14) yani 71 milyon (aralık: 62-79 milyon) olduğu düşünülmektedir (43).

HCV prevalansı ve genotip dağılımı dünyanın çeşitli bölgelerinde önemli ölçüde farklılık gösterir.

Genotip 1 , %44 oran ile dünyada en yaygın görülen genotiptir. Dünyada ve ülkemizde yaygın olan genotip 1’in en sık görülen tip olduğu saptanmış olup genotip 1B %80,4 oranla görülmektedir. Sonrasında sırayla 1A (%12,9), 3 (%3,7), 2 (%1,5) ve 4 (%1,5) genotipleri görülmektedir (34).

Kuzey Avrupa, HCV prevalansının en düşük görüldüğü bölge olarak tahmin edilmektedir ve %1 den düşük bir orandadır. HCV prevalansının en yüksek olduğu ülkeler Afrika’da ve Asya’da yer almaktadır. Şimdiye kadar ki en düşük HCV prevalansı İskandinav ülkelerinden ve İngiltere’den %1’in altında olarak bildirilmiştir. En yüksek prevalans oranı ise %15-20 ile Mısır’dan bildirilmiştir (44).

HCV’ye bağlı , karaciğer sirozu ,hepatosellüler karsinom ve hepatit nedeni ile yılda 700 bin hasta yaşamını yitirmektedir (45).



**Şekil 5:** Viremik hepatit C virüsü (HCV) prevalansının ve ülke başına tahmin edilen toplam HCV enfeksiyonlarının şematik gösterimi

## 2.5. Bulaş Yolları

HCV bulaşının en sık sebepleri kan transfüzyonları ,damar içi ilaç kullanımı ve uygunsuz medikal girişimlerdir. Gelişmiş ülkelerde damar içi ilaç kullanımı en sık neden olurken gelişmekte olan ülkelerde kan transfüzyonları en sık bulaş nedenidir (46).

Damar içi ilaç kullanımı sebebi ile %60-80 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmaktadır (47).

Sağlık çalışanlarının delici alet ile yaralanmalarında HCV bulaşma riski %3 olarak saptanmıştır. Kan ve kan ürünlerinde 1992 yılından sonra HCV için kontrol yapılmaya başlanmasıyla , transfüzyon ilişkili bulaşma oranları belirgin olarak azalmıştır (48).

Perinatal bulaş, HCV ile enfekte annelerden doğan çocukların yaklaşık %3 ila %10' unda görülür [49]. Cinsel yolla bulaşta yalnızca erkeklerle seks yapan HIV pozitif erkekler için HCV bulaş riskinin arttığı rapor edilmiştir [50].

**Tablo 1:** Hcv bulaştırıcılık risk grupları

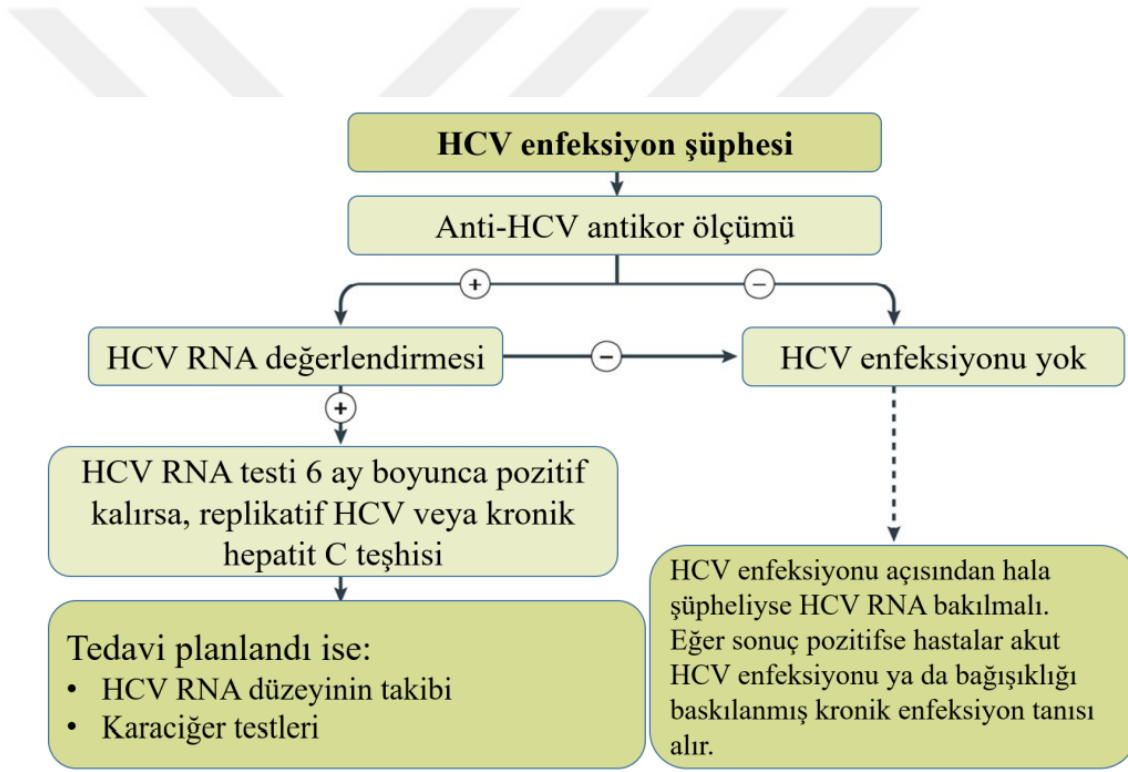
<b>Riskli Gruplar</b>	<b>Bulaşma Yolu</b>
<u>Yüksek riskli gruplar</u>	
Damar içi ilaç kullanıcıları	Parenteral
Kan transfüzyonu öyküsü olanlar	Parenteral
Transplantasyon hastaları	Parenteral-graft
Hemodiyaliz hastaları	Parenteral
<u>Düşük riskli gruplar</u>	
Homoseksüeller (çok eşliler)	Cinsel yolla
HCV enfeksiyonluların eşleri	Vertikal bulaş
Mental özürülüler	Cinsel yol-vertikal yol
Aile içi bulaşma	Horizontal bulaş
Anneden bebeğe bulaşma	Perinatal bulaş
Sağlık çalışanlarında mesleki bulaş	Vertikal, perkütan, parenteral bulaş

## 2.6. Hepatit C Enfeksiyonu

HCV enfeksiyonu için tanı testleri, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) gibi kanda bakılan karaciğer enzim test yüksekliği saptanan tüm hastalara uygulanmalıdır; bu enzimlerin seviyelerindeki artışlar, karaciğer hücresi ölüm oranlarının ve sonuç olarak hasarın arttığını gösterir (51).

HCV teşhis ve taraması, enzime bağlı bir immünosorbent test veya hızlı bir tanı testi ile anti-HCV antikorlarının saptanmasına dayanır. Yakın zamanda maruziyet veya ciddi immün sistem baskılanması yoksa, negatif sonuç enfeksiyonun olmadığını gösterir. Anti-HCV antikorlarının pozitif saptanması durumunda, aktif enfeksiyonu kanıtlamak için HCV RNA veya HCV kor antijeninin tespitine bakılmalıdır. Nedeni

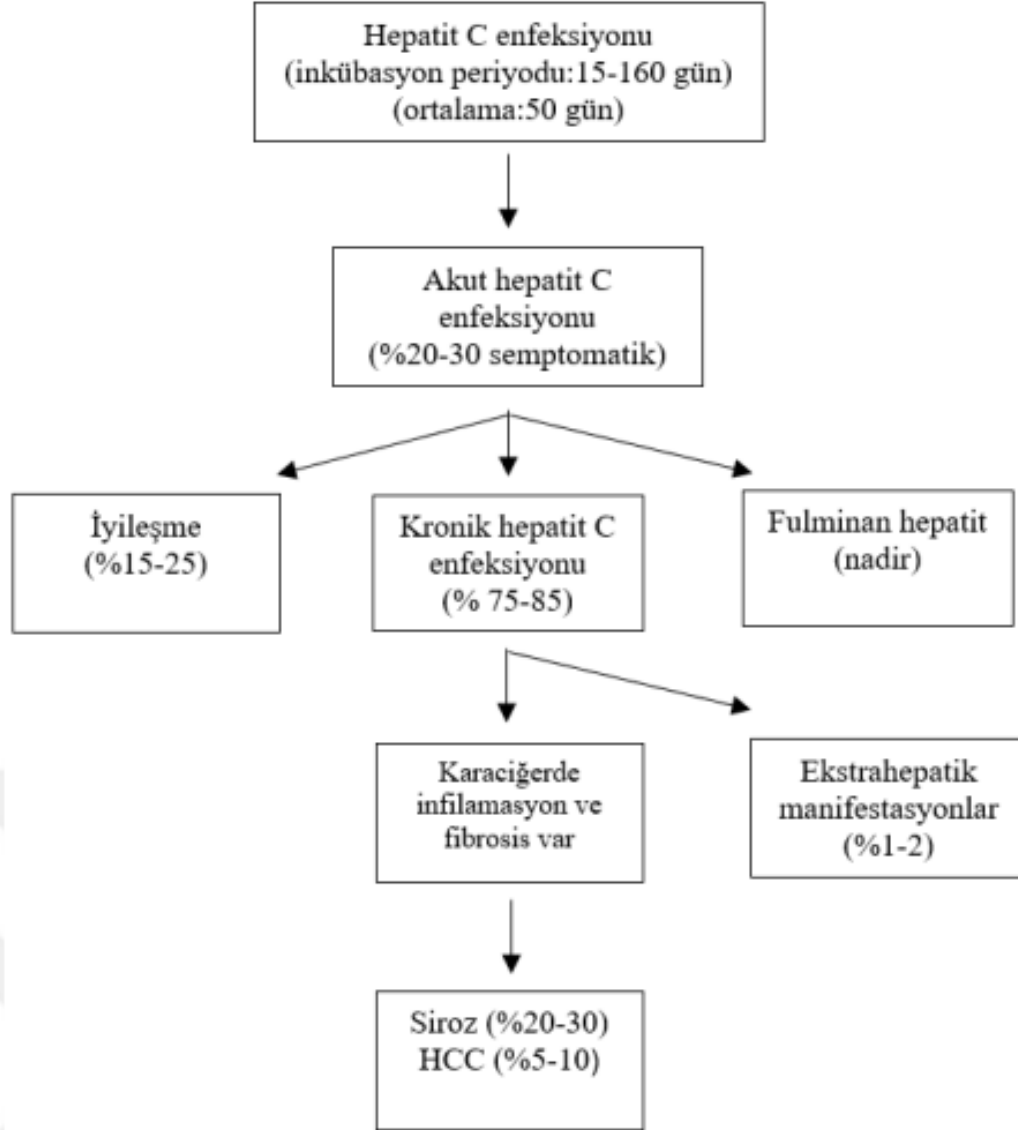
bilinmeyen akut hepatit şüphesi varsa, hem anti-HCV antikorlarının hem de HCV RNA'nın (veya HCV kor antijeninin) varlığı belirlenmelidir. Antikorlar olmaksızın sadece HCV RNA'nın saptanması akut HCV enfeksiyonunu gösterir; akut HCV enfeksiyonunu destekleyen serokonversiyonu göstermek için birkaç hafta sonra tekrar bir test yapılmalıdır. Sadece anti-HCV antikorları varsa, hasta geçmişte antiviral tedavi sonrası HCV enfeksiyonunu kendiliğinden atlatmış olabilir veya sonuç yanlış pozitifdir. Her iki belirtecin bir arada bulunması enfeksiyon varlığını göstermektedir; ancak akut ve kronik enfeksiyonu ayırmaz (51).



**Şekil 6:** HCV enfeksiyon şüphesinde bakılması gereken tetkikler

Vakaların çoğunda, akut enfeksiyon semptom olmadan ve klinik olarak belirgin hastalık olmaksızın ortaya çıkar. Hastaların küçük bir kısmında yorgunluk, sarılık, batında sağ üst kadranda ağrısı, hassasiyeti veya artralji ile birlikte akut hepatit C görülür. Akut HCV enfeksiyonu, akut semptomatik hepatit C şeklinde ortaya çıkmışsa, kronikleşme oranı asemptomatikten daha düşüktür. Akut HCV enfeksiyonu, bireylerin yaklaşık %75-85'inde kronik bir enfeksiyona yol açar; 20-30 yıl boyunca,

vakaların bir kısmı karaciğer sirozuna ve karaciğer dekompanseasyonu (assit, hepatorenal sendrom , üst gastrointestinal kanama ve hepatik ensefalopati ile karakterizedir) ve hepatoselüler karsinom gibi sirozun diğer sonuçlarına ilerleyebilir(51).



Şekil 7: HCV kronikleşme süreci

### **2.6.1. Akut Hepatit C Enfeksiyonu**

Akut hepatit C; tanı koymakta zorlanılan ve genellikle anikterik ve subklinik seyreden bir tablodur (52). Hastaların yaklaşık % 15-25'i, tedavi görmeden enfeksiyondan 6 ay sonra virüsü kendiliğinden temizler. Virüsün kendiliğinden temizlenmesi (klerens), semptomatik olgularda daha çöktür. HCV enfeksiyonun inkübasyon süresi, bulaş yoluna göre farklılık göstermekle birlikte genelde 7 hafta kadardır. Sağ üst kadranda ağrısı, halsizlik, vücut kırıklığı, bulantı, ALT düzeylerinde artış, koyu renkte idrar ve sarılık gibi bulgular akut HCV enfeksiyonlarında sıklıkla görülen klinik bulgulardır. Fulminan hepatit gelişme riski düşüktür. Bulaş sonrası HCV RNA, 1-2 hafta sonra tespit edilebilirken, serum aminotransferaz seviyesinde yükselme 2-8 hafta sonra, anti-HCV pozitifliği ise 4-10 hafta sonra tespit edilir(53). Çoğunlukla ALT seviyeleri normalin üst sınırınının 10 katından daha yüksektir (54,55).

### **2.6.2. Kronik Hepatit C Enfeksiyonu**

Kronik hepatit C enfeksiyonu, akut enfeksiyon başlangıcından sonra en az 6 ay boyunca kanda HCV RNA'nın saptanması olarak tanımlanır. Virüse maruz kalan bireylerin %80'inde kronik enfeksiyon gelişir (56). Yaklaşık 6 aylık bir süre boyunca viral replikasyon tespit edilebilir. Ayrıca, enfeksiyonun başlangıcından sonra 20 yıl içinde kişilerin çoğunluğunda çok az semptom görülür veya hiç görülmeyebilir. Kronik HCV, bilişsel bozukluk ve yorgunluk ile bağlantılıdır. Uzun bir süre boyunca kronik enfeksiyona maruziyet, siroza veya karaciğer kanserine yol açabilir. Bu vakaların %7-53'ünde karaciğer enzimleri normal değerlerde bulunmaktadır (57).

KHC'nin uzun dönemde gelişen istenmeyen yan etkisi fibrozis oluşturmasıdır. Fibrozisten sonra zamanla karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği ile HSK gelişmektedir. Fibrozis gelişimi bireyler arasında çeşitlilik göstermektedir. Yaş, alkol tüketimi, erkek cinsiyet, şişmanlık, HBV veya HIV koenfeksiyonu , insülin direnci fibrozis gelişimini artıran bazı etkenlerdir. Hepatik steatozu olan hastalarda fibrozis gelişimi ve HSK daha sık görülür (58).

### 2.6.3. Kronik Hepatit C'nin Ekstrahepatik Manifestasyonları

Kronik hepatit C enfeksiyonu yalnızca karaciğerle sınırlı hasara neden olmamaktadır. Bununla birlikte ateroskleroz ,diyabet ve insülin rezistansı gelişimi, yorgunluk ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma, mix kriyoglobulinemi, kutanöz veya viseral vaskülit, otoimmün tiroid hastalıkları, B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma, glomerülonefrit gibi multisistemik hastalıklarla da ilişkisi saptanmıştır. (59,60,61,62).

<b>Kanıtlanmış</b>	<b>Olası</b>
B hücreli non-Hodgkin lenfoma	DM
Liken planus	İdiyopatik pulmoner fibrozis
Mikst kriyoglobulinemi	Kronik poliartrit
Monoklonal gamopati	Nonkriyoglobulinemik nefropati
Otoimmün tiroidit	Renal hücreli karsinom
Porfiria cutanea tarda	Sicca sendromu
	Tiroid kanseri
	Vitiligo

**Tablo 2:** Ekstrahepatik Manifestasyonlar

### 2.6.4.Okült Hepatit C

Bazen standart testlerde serum HCV RNA saptanamaz ancak karaciğerde ve kan mononükleer hücrelerinde HCV RNA pozitifliği saptanabilir. Bu durum okült hepatit C olarak adlandırılmaktadır. Okült hepatit C, KHC'ye göre daha hafif gidişatlıdır.

### 2.6.5. HCV Enfeksiyonunun Önlenmesi

Hepatit C virüsü (HCV) bulaşmasını önlemek için öneriler şunlardır (51):

Kan veya kan ürünlerine doğrudan maruziyetten sakının. Sağlık hizmeti sunucularını ve tıbbi çalışanları hedefleyen bu öneri, kanla her türlü doğrudan temastan kaçınmak için ihtiyati önlemleri teşvik eder. İşyerinde kan almak için kullanılan tüm aletler, HCV enfeksiyonunu önlemek için güvenli bir şekilde atılmalı

veya uygun şekilde sterilizasyon yapılmalıdır. Sağlık çalışanları, evrensel kan ve vücut sıvısı tedbirlerine uymalı ve iğneleri ve diğer keskin maddeleri güvenli bir şekilde kullanmalıdır (51).

İğneleri veya kişisel bakım ürünlerini paylaşmayın. İntravenöz uyuşturucu kullanan bireylerin HCV ile enfekte olma ihtimali yüksektir; çünkü birçok kişi yasadışı uyuşturucu madde kullanımında kullanılan enjektörleri ve diğer aletleri paylaşır. Tıraş bıçağı, diş fırçası ve makas gibi bazı kişisel bakım ürünleri de potansiyel olarak HCV enfeksiyonunu bulaştırabilecek az miktarda kanla kontamine olabilir (51).

Hijyen prosedürlerine sahip lisanslı dövme ve piercing salonlarını kullanın. Uygunsuz uygulayıcılardan kaçınılmalıdır (51).

Riskli cinsel aktivitelerden uzak durulmalıdır. Çoklu partnerle cinsel ilişkiye giren kişiler, HCV enfeksiyonu da dahil cinsel yolla bulaşan hastalıkların artmasını önlemek için her zaman lateks prezervatif kullanılmalıdır. Erkeklerle cinsel ilişkiye giren HIV ile enfekte erkekler, cinsel bulaşma yoluyla HCV enfeksiyonu açısından oldukça yüksek riskli gruptadırlar(51).

## **2.7. Hepatit C Tedavisi**

### **2.7.1. Hepatit C Tedavi Endikasyonları**

Tedavinin amacı HCV ilişkili siroz, ekstrahepatik hastalıkların, hepatosellüler kanser, ölüm ve bulaşın önlenmesidir(63).

Tedavi naif ya da tedavi deneyimli tüm KHC hastaları, bir kontrendikasyon bulunmadığı sürece DEA ilaç tedavisi için adaydır. Tedavi için öncelikli hasta grubunu, HIV ve HBV koenfeksiyonu olan hastalar, METAVIR skoru F3/4 evresinde olan hastalar, dekompanse sirozu olan hastalar, karaciğer transplantasyonu endikasyonu olan hastalar, karaciğer transplantasyonundan sonra HCV enfeksiyonu rekürens gösterenler, KHC'ye bağlı alkolik olmayan hepatosteatozu olanlar, ilerlemiş

ekstrahepatik bulguları olanlar, HCV bulaştırma riski olanlar (damar içi uyuşturucu bağımlıları, homoseksüeller, hemodiyaliz hastaları ve mahkumlar) ve gerçekleştirdiği işlemler nedeniyle bulaştırma eğilimi olan sağlık çalışanları oluşturur. METAVIR skoru F2 evresinde olan hastalarda tedavi kararı kişiselleştirilmelidir. METAVIR skoru F0/1 evresinde olan hastalar ve ekstrahepatik bulguları olmayan hastalarda tedavi geciktirilebilir. Karaciğer dışı nedenlere bağlı sınırlı ömür beklentisi olan hastalara da tedavi önerilmez(64).

### **2.7.2. Tedavi Kontrendikasyonları**

DEA ilaç tedavisi için nadir kontrendikasyon bulunur. Belirli sitokrom p450/Pglikoprotein indükleyici tedavilerin (karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi) kullanımı, DEA ilaç konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltması, dolayısıyla yüksek virolojik başarısızlık ihtimali sebebiyle tüm rejimlerde kontrendikedir(63).

ND3/4A proteaz inhibitörü içeren tedaviler dekompanse siroz veya daha önce dekompanasyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

Glomerüler Filtrasyon Hızı 30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> nin altında olan hastalarda sofosbuvir kullanımından kaçınılmalı, sadece alternatif bir rejim yoksa kullanılmalıdır (65).

### **2.7.3. Hcv Tedavisinde Kullanılan Ajanlar**

Son 20 yılda moleküler biyolojideki hızlı gelişmeler sonucunda, HCV'nin yaşam siklusundaki moleküler yolaklar anlaşıldıkça, yeni ilaçlar bulunmasıyla ilgili pek çok gelişme olmuştur. FDA onayı ile 2014 yılı sonrası kullanıma giren direkt etkili antiviraller (DEA) 'den önce, peg-IFN ve ribavirin kombinasyonları içeren tedavi rejimleri kullanılmaktaydı. İnterferon alfa, antiviral etkileri olan konak genlerini uyararak etki eden, virüsün replikasyonunu engelleyen güçlü bir inhibitördür. Pegile edilmiş formu HCV tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

Ribavirin, tedavide interferonla birlikte kullanılan ve sinerjistik etkinliği olan diğer temel tedavi ajanıdır (66).

Peg-IFN ve ribavirin kombinasyonları, 2011'e kadar standart tedavi olarak kullanılmış ve 48 haftaya kadar süren tedavi rejimleriyle KVV'ta %40'ları bulan başarı eldesi sağlanmıştır. Birinci kuşak proteaz inhibitörlerinin (bocaprevir ve telaprevir) o zamanki tedavi rejimine eklenmesi ile KVV %75 civarına ulaşmış ve tedavi süreleri 24 haftaya kadar kısalmmıştır. Ancak HCV ile ilgili bilgilerin çoğalması, hızla HCV'ye karşı yeni birçok direkt etkili antiviral ajan (DEA) ve interferonsuz oral tedavi rejimlerinin geliştirilmesine ve daha kısa tedavi sürelerinde %100'e varan kalıcı virolojik yanıt (KVV) oranlarına ulaşılmasına olanak sağlamıştır (67).

A:İnterferon: IFN'ler çeşitli antiviral, immünomodülatör ve antiproliferatif etkileri olan glikoproteindir. 1980'lerin sonlarında HCV enfeksiyonu için tedavinin ana ajanı haline gelmiştir. Pegile IFN'lar bir polietilen glikol molekülüne bağlı IFN'dan meydana gelir ve molekülün boyutunun büyük olması sayesinde IFN'nun yarı ömrü uzar. Onay almış 2 pegile IFN olup pegile IFN alfa-2a, 180 µg/hafta ve pegile IFN alfa-2b ise 1,5 µg/kg/hafta şeklinde dozajlanır.

B: Ribavirin : Geniş antiviral etkiye sahip oral bir guanozin analogudur ve IFN ile birlikte kullanıldığında KVV de artış saptanmmıştır. Doza bağlı hemolitik anemiye sebep olmasına rağmen çoğunlukla iyi tolere edilmektedir (68). Ribavirin dozu 75 kg altındaki hastalar için 1000 mg/gün olup 75 kg üzeri hastalar içinse 1200 mg/gündür (69). Tedavi esnasında hastanın hemoglobin seviyesi takip edilmelidir. Kreatinin klirensi <50 ML/DK olan ve ani hemoglobin düşüşünü kaldıramayacak kardiyopulmoner hastalık öyküsü olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Ribavirin teratojenik olması sebebiyle hastanın kendisi ve eşi tedavi esnasında ve ilacın bırakılmasından sonraki 6 ay boyunca gebelikten kaçınmalıdır.

**Tablo 3:** HCV tedavisinde kullanılan DEA'ler ve hedef bölgeleri

<b>NS3/4A Proteazİnhibitörleri</b>	<b>NS5A İnhibitörleri</b>	<b>NS5B Nükleosid İnhibitörleri</b>	<b>NS5B Nükleosid İnhibitörleri</b>	<b>Non- Siklofilin İnhibitörleri</b>
<b>Telaprevir</b>	Daclatasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir	Alisporivir
<b>Boceprevir</b>	Ledipasvir	Mericitabine	Beclabuvir	
<b>Simeprevir</b>	Ombitasvir	VX-135	PPI-383	
<b>Asunaprevir</b>	Velpatasvir		GS-9669	
<b>Danoprevir</b>	ACH- 2928		TMC647055	
<b>Paritaprevir</b>	ACH- 3102		Tegobuvir	
<b>Vaniprevir</b>	Ravidasvir		Lomibuvir	
<b>Sovaprevir</b>	PPI-461		Filibuvir	
<b>Grazoprevir</b>	GSK2336805			
<b>ACH-2684</b>	Samatasvir			
<b>Narlaprevir</b>	MK-8742			
<b>Vedroprevir</b>	BMS-82439			

C: Sofosbuvir: NS5B proteini, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür (70). Günde bir tablet 400 mg olarak aç veya tok alınabilir. Klirensi %80 böbrek yolu ile olur. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> den düşük olan hastalara önerilmez ancak hemodiyalize giren hastalarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir (71). Ribavirin ile kombine kullanıldığında ortaya çıkan major yan etki baş ağrısı ve

yorgunluktur. Sofosbuvir içeren rejimlerin yaşamı tehdit edici aritmilere yol açma ihtimali açısından amiodaron ile birlikte kullanımı kontrendikedir (65).

D: Sofosbuvir/ledipasvir: Sabit doz birleşimidir; 400 mg sofosbuvir, 90 mg ledipasvir içerir. Aç veya tok alınabilir. Ledipasvir, NS5A proteini inhibitörüdür. Safra yolu ile atılır. En sık yan etkisi baş ağrısı ve yorgunluktur(65). Mide asiditesinin azaltan durumlarda ledipasvirin emiliminin azalması nedeni ile yüksek doz proton pompa inhibitörü alan hastalarda KVV oranlarında düşme olduğu gösterilmiştir (72).

E: Glecaprevir-pibrentasvir : Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların büyük bir kısmı için, pangenotipik [glecaprevir-pibrentasvir](#) rejimi , başlangıç tedavisi için kullandığımız antiviral rejimlerden biridir. NS3/4A proteaz inhibitörü glecaprevir (300 mg) ve NS5A inhibitörü pibrentasvirin (120 mg) sabit dozlu bir kombinasyonu olarak mevcuttur ve üç tablet şeklinde 8 hafta boyunca yemekle birlikte kullanılır. Hafif ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir ancak dekompanse sirozu olan hastalarda (Child Pugh Sınıf B veya C) kullanılmamalıdır.

F: Paritaprevir-ritonavir, Ombitasvir (PTV/r/OBV): PTV, NS3-4A proteaz inhibitörüdür. CYP3A4 ile metabolize olur. Bu nedenle CYP3A inhibisyonu yapan farmakokinetik güçlendirici olan ritonavir ile birlikte verilir [73]. OBV ise PTV/r ile birlikte kullanılan pangenotipik NS5A inhibitörüdür [74]. Günde bir sefer yiyeceklerle birlikte 2 tablet şeklinde verilir.

G: Paritaprevir -ritonavir, Ombitasvir ve Dasabuvir (PTV/r/OBV+DSV): DSV ise NS5B -RNA bağımlı RNA polimeraz enzim inhibitörüdür. Günlük 2\*1 dozaj formunda kullanılır. Dünyada birçok yerde genotip 1 hasta grubunda PTV/r/OBV+DSV kombinasyonu kullanılır [75]. PTV/r/OBV+DSV kombinasyonu için hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj düzenlenmesi gerekli değildir. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemekte, şiddetli karaciğer yetmezliği olanlar hastalarda ise kullanılması kontrendikedir [76].

H: Grazoprevir ve elbasvir: Grazoprevir, NS3/4A proteaz inhibitörü; Elbasvir: NS5A protein inhibitörüdür. Sabit dozaj formunda pangenotipik tedavi yapılabilir (77). Ülkemizde yoktur.

I: Daklatasvir : Türkiye’de onaylı değildir. NS5A inhibitörü ve pangenotipik etkilidir. Daklatasvir 2\*1 dozaj formunda uygulanır. Daklatasvir’in yaklaşık %90’ı feçesle, %10’u üriner yolla atılır [78].

İ: Asunavir : NS3/4 proteaz inhibitörüdür. Günde 2\*1 dozaj formunda kullanılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

J: Sofosbuvir +velpatasvir :12 haftalık sofosbuvir / velpatasvir ile tedavi edilen genotip 1, 2, 3, 4, 5 veya 6 enfeksiyonu (sirozlu% 18) olan 375 hastayı içeren bir çalışmada (tedavi deneyimli ve deneyimsiz ) % 95 KVY elde edildi [79]. Karaciğer nakli endikasyonu olmayan dekompanse sirozlu veya daha önce dekompanse hikayesi olan kompanse sirozlu hastalarda, karaciğer nakli endikasyonu olan, HSK olmayan, dekompanse siroz hastalarında ribavirin ile kombinasyon halinde kullanımı önerilir. Nakil endikasyonu olan hastalarda MELD skoruna göre nakil öncesi veya sonrası verilmesi önerilmektedir.

K: Sofosbuvir +velpatasvir +voxilaprevir :12 hafta boyunca alınan Sofosbuvir-velpatasvir voksilaprevir, daha önce bir DEA alan ve tedavinin başarısız olduğu hastalarda yüksek oranda KVY sağlamıştır [80].

#### **2.7.4. Sirozu Olmayan Hastalarda ve Kompanse (Child-Pugh A) Sirozu Olan Hastalarda Basitleştirilmiş Kronik Hepatit C Tedavisi**

Etkinlikleri kullanım kolaylığı, tedavi süresinin kısalması, yan etki azlığı sebebi ile interferon ve ribavirin içermeyen, pangenotipik DEA bazlı rejimler, tedavi deneyimsiz veya deneyimli olup olmamasına bakılmaksızın, sirozu olmayan HCV ile enfekte hastalarda ve kompanse sirozu olan hastalarda, önerilen seçeneklerdir.

HCV genotip ve subtipinin belirlenmesinin olağan olmadığı veya maliyetin yüksek olduğu yerlerde genotip ve subtip bakılmadan pangenotipik ilaç rejimleriyle basitleştirilmiş tedavi tavsiye edilmektedir [63].

Tedaviden önceki değerlendirmede, HCV viremisinin kanıtı (HCV RNA veya HCV ekirdek antijeninin varlığı) ve invazif olmayan bir yöntemle siroz yokluğunun veya varlığının gösterilmesi ve olası ilaç etkileşimlerinin önlenmesi yeterlidir.

Tedavinin ne kadar kullanılacağını ve tedaviden sonraki takibi belirleyeceğinden, tedaviden önce invaziv olmayan yöntemlerle şiddetli fibrozis veya sirozun olup olmadığı araştırılmalıdır. Fibrozis derecesi belirlenemez ise tedavi rejiminin önemi olmaksızın genel olarak 12 hafta süre ile tedavi önerilmektedir [63].

#### **2.7.5. Sirozu Olmayan veya Kompanse Sirozu (Child-Pugh A) Olan Hastalarda Genotip / Subtipe Dayalı KHC Tedavisi**

HCV genotipi ve alt tip araştırılmasının mevcut olduğu ve maliyetin düşük olduğu ve tedaviye ulaşımın kolay olduğu yerlerde, tedaviyi idealleştirmek için genotip bakılması tavsiye edilmektedir [63].

**Tablo 4:** Sirotik olmayan, tedavi naif veya deneyimli hastarda genotiplere göre KHC tedavisi

Genotip	Tedavi Deneyimi	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
Genotip 1a	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	8-12 hafta	12 hafta (HCV RNA $\leq$ 800.000 IU/ml)	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	12 hafta (HCV RNA $\leq$ 800.000 IU/ml)	Hayır
Genotip 1b	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	8-12 hafta	8 hafta (FO-F2) 12 hafta (F3)	8 hafta (FO-F2) 12 hafta (F3)
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Genotip 2	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 3	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 4	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta (HCV RNA $\leq$ 800.000 IU/ml)	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 5	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 6	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

**Tablo 5:** Kompense sirozlu, tedavi naif veya deneyimli siroz hastalarında genotiplere göre KHC tedavisi

Genotip	Tedavi Deneyimi	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
Genotip 1a	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta (HCV RNA $\leq$ 800.000 IU/ml)	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	12 hafta (HCV RNA $\leq$ 800.000 IU/ml)	Hayır
Genotip 1b	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta	12 hafta
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Genotip 2	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 3	Tedavi - Naif	No	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	No	16 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 4	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta (HCV RNA $\leq$ 800.000 IU/ml)	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 5	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 6	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

**Tablo 6:** Çeşitli tedavi rejimlerinin antiviral aktivitesi

Tedavi rejimi	Genotip					
	1	2	3	4	5	6
<b>Onaylı</b>						
Sofosbuvir + ribavirin	X	X	X	X	X	X
Sofosbuvir + PEG-IFN + ribavirin	X	X	X	X	X	X
Sofosbuvir/ledipasvir	X	-	-	X	X	X
Sofosbuvir/velpatasvir	X	X	X	X	X	X
Sofosbuvir + simeprevir	X	-	-	X	-	-
Sofosbuvir + daklatasvir	X	X	X	X	X	X
Ombitasvir/paritaprevir/r + dasabuvir (ribavirin ile veya ribavirin olmadan)	X	-	-	-	-	-
Ombitasvir/paritaprevir/r + ribavirin	-	-	-	X	-	-
Elbasvir/grazoprevir	X	-	-	X	-	-
Daklatasvir + asunaprevir	X	-	-	-	-	-
<b>Klinik gelişimin ileri aşaması</b>						
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	X	X	X	X	X	X
Ruzasvir/grazoprevir/MK-3682	X	X	X	X	X	X
Glekaprevir/pibrentasvir	X	X	X	X	X	X

KVY sağlanan hastalarda izlem tedavi bittikten sonra 12, 24. ve 48. haftada HCV RNA ve ALT takibi yapılmalıdır. Sirozu olmayan hastalarda tedavi aldıktan sonra 48. Haftada HCV RNA negatif ise takip bırakılabilir. Sirozu/ileri fibrozisi (metavir 3-4, ishak  $\geq 4$ ) olan hastalarda alfafetaprotein ve ultrasonografi ile HSK

yönünden takip sürdürülmelidir. HCV bulaş ihtimali devam eden hastalarda yılda bir kez HCV RNA bakılmalıdır. Kemoterapi ya da herhangi bir immünsüpresif tedavi alan hastalarda HCV rekürrens takibi yapılmaz.

KVY sağlanamayan hastalarda izlem farklı tedaviler başlanması açısından sürdürülmelidir. Sirozu/ileri fibrozisi (metavir 3- 4, ishak  $\geq 4$ ) olan hastaların alfafetoprotein ve ultrasonografi (6 ayda bir) ile HSK yönünden takibi sürdürülmelidir. Sirozlu hastaların takibine devam edilmelidir. Özellikle portal hipertansiyon açısından endoskopik değerlendirmeler de diğer sirozlu hastalardaki gibidir. Siroz olmayan hastalar 6 ayda bir, biyokimya, tam kan ve INR testleri ile takip edilir.(81)

## **2.8. Tanımlar**

**Kalıcı viral yanıt:** Tedavi tamamlandıktan 12 hafta (KVY12) ve 24 hafta (KVY24) sonra kanda HCV RNA'nın saptanamamasıdır.

**Yanıtsız:** Tedavi süresince saptanabilir HCV RNA pozitifliği olmasıdır.

**Nüks:** Tedavi sonunda saptanabilir HCV RNA olmamasına rağmen tedavi sonrası 24 hafta içinde HCV RNA'nın pozitifleşmesidir.

**Tablo 7:** Ülkemizde güncel sağlık uygulama tebliği

<b>Genotip</b>	<b>Siroz durumu</b>	<b>Önerilen tedavi</b>	<b>Tedavi süresi (hafta)</b>
<b>1a</b>	Non-sirotik	PTV/r /OBV+DSV +RBV	12
		GLE/PIB	8
	CTP-A	PTV/r /OBV+DSV +RBV	24
		GLE/PIB	12
	CTP B ve C	SOF/LDV +RBV	12
<b>1b</b>	Non-sirotik	PTV/r /OBV+DSV +RBV	8-12
		GLE/PIB	8
	CTP-A	PTV/r /OBV+DSV +RBV	8-12
		GLE/PIB	8
	CTP B ve C	SOF/LDV +RBV	12
<b>2</b>	Non-sirotik	GLE/PIB	8
	CTP-A	GLE/PIB	12
<b>3</b>	Non-sirotik	GLE/PIB	8
	CTP-A	GLE/PIB	12
<b>4</b>	Non-sirotik	PTV/r /OBV+DSV +RBV	12
		GLE/PIB	8
	CTP-A	PTV/r /OBV+DSV +RBV	12
		GLE/PIB	12
	CTP B ve C	SOF/LDV +RBV	12
<b>5,6</b>	Non-sirotik	GLE/PIB	8
	CTP-A	GLE/PIB	12
	CTP B ve C	SOF/LDV +RBV	12

En son güncellenen sağlık uygulama tebliğinde DEA tedavi ajanlarına cevapsız hastalara yeniden tedavi başlanması geri ödeme kapsamına girmiştir.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Tasarımı**

Çalışmamız retrospektif olup 01.01.2014 ile 01.01.2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversite Hastanesi gastroenteroloji polikliniğe başvuran Hepatit C'li hastalar retrospektif olarak elektronik ortamda incelenerek yapıldı.

Anti HCV pozitif hastalarda hastane sistemine kayıtlı tedavi sonrası klinik, görüntüleme ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelendi ve kriterlere uygun olanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş veya üzerinde olmak
2. Tedavi naif veya deneyimli olmak
3. Belirtilen tarihlerde tedavi almış ve tedavinin sonlanmış olmasıdır

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Tedavi başladıktan sonra poliklinik takibine gelmemiş olmak
2. 18 yaş altında olmak

#### **3.2. Çalışma Planı**

Daha önceden yapılan çalışmalar HCV' nin hastaların klinik durumunda, laboratuvar tetkiklerinde ve USG ile yapılan görüntülemelerinde (kronik karaciğer hastalığına gidiş gibi) birçok sonucunun olduğunu göstermektedir. İlimiz ve genelinde bu konu ile ilgili sınırlı çalışmalar mevcuttur. Bu açıdan en azından gastroenteroloji polikliniğimize başvuran anti-HCV'si pozitif gelen hastaların takibinde istenen parametreleri, HCV RNA yüksekliği saptandıktan sonra kaçının tedavi aldığı, kaç hastanın tedavi sonrası klinik laboratuvar ve görüntüleme olarak değişiklikler gösterdiğini araştırdık.

Hastaların hangi tedaviler aldığını ve tedaviler sonrası nüks oranlarını araştırdık.

Genotipe göre KVV oranlarını araştırdık.

Tedavilere göre KVV oranlarını araştırdık.

Kaç hastanın alkol kullanımı olduğunu ve kaç hastanın IV madde kullandığını araştırdık.

### **3.3. Araştırma Verilerinin İstatiksel Değerlendirilmesi**

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.29.0 programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler kategorik veriler için yüzde dağımlar şeklinde, sürekli veriler için aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılama uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik koşullar sağlanmadığı için tedavi rejimlerinin 0.gün ve 3. aydaki laboratuvar değerleri arasındaki ilişki değerlendirilirken Wilcoxon testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde  $p < 0,05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu alışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alınmıştır (Tarih: 05.04.2023; Karar No: 283).

#### 4. BULGULAR

**Tablo 8:** Çalışma grubunun kategorik değişkenlerine ait tanımlayıcı özellikler

		N	%
CİNSİYET	Kadın	75	50,00
	Erkek	75	50,00
ALKOL KULLANIMI	Kullanmıyor	132	89,19
	Kullanıyor	16	10,81
IV MADDE KULLANIMI	Yok	124	83,22
	Var	25	16,78
TEDAVİ REJİMLERİ	<del>Glekaprevir+Fibrentasvir</del>	17	11,33
	<del>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</del>	38	25,33
	<del>Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin</del>	16	10,67
	<del>Sofosbuvir+Ledipasvir</del>	26	17,33
	<del>Sofosbuvir+Ribavirin</del>	9	6,00
	<del>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</del>	20	13,33
	Interferon Rejimi	24	16,00
GENOTİP	1A	53	35,33
	1B	78	52,00
	2	1	0,67
	3	16	10,67
	4	2	1,33
NÜKS	YOK	133	88,67
	VAR	17	11,33
TEDAVİ DENEYİMİ	TEDAVİ NAİF	102	68,00
	TEDAVİ DENEYİMLİ	48	32,00
KRONİK VİRAL YANIT	BAKILMAMIŞ	40	
	NEGATİF	105	95,45
	POZİTİF	5	4,54
TEDAVİ ESNASINDA HBSAG	BAKILMAMIŞ	77	
	NEGATİF	70	95,89
	POZİTİF	3	4,10
BİYOPSİ BULGUSU	YAPILMAMIŞ	98	
	NON SİROTİK	46	88,46
	SİROTİK	6	11,53
0.GÜN HCC DÜŞÜNDÜRECEK GÖRÜNTÜLEME	YOK	131	98,4
	VAR	2	1,5
2.YIL HCC DÜŞÜNDÜRECEK GÖRÜNTÜLEME	YOK	94	97,92
	VAR	2	2,08
0.GÜN SİROZ GÖRÜNTÜLEME BULGUSU	YOK	96	70,59
	VAR	40	29,41
2. YIL SİROZ GÖRÜNTÜLEME BULGUSU	YOK	59	62,77
	VAR	35	37,23
0.GÜN ENDOSKOPIK VARİS BULGUSU	YOK	54	76,06
	VAR	17	23,94
2. YIL ENDOSKOPIK VARİS BULGUSU	YOK	40	75,47
	VAR	13	24,53

N: sayı %: yüzde

150 hepatit C hastasına ilişkin tanımlayıcı özellikler tablo 8 ve tablo 9'da sunulmuştur. Çalışma grubunun yaş ortalaması 57,44±17.22 olup grubun %50'sini kadınlar %50'sini erkekler oluşturmaktadır. Hastaların %10,81'i alkol, %16,78'i IV madde kullanımını olduklarını belirtmişlerdir. IV madde kullanan 25 hastanın %80'nin genotip 1 ,%4 ünün genotip 4 ,%16 sının genotip 3 olduğu görülmüştür.

İlaç rejimlerine bakıldığında; %11,33'ü Glekaprevir+Pibrentasvir, %25,33'ü Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir, %10,67'si Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin, %17,33'ü Sofosbuvir+Ledipasvir, %6,00'ı Sofosbuvir+Ribavirin, %13,33'ü Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir ve %16,00'ı İnterferon Rejimi kullandıkları görülmüştür. Hastaların genotip sıklığına bakıldığında en fazla olmak üzere %52,00'mın 1B ve %35,33'ünün 1A olduğu bulunmuştur.

Çalışmadaki hastaların %11,33'ünde nüks saptanmıştır, %32'sinin tedavi deneyimi mevcuttur, KVY bakılan hastalarda %95,45'inde kronik viral yanıt sağlanmıştır, tedavi esnasında yeni bulgu olarak HBSAG pozitifliği saptanmamıştır ve biyopsi yapılan 52 hastadan 6 tanesinde sirotik biyopsi bulgusu olduğu görülmüştür. Tedavi süreleri incelendiğinde %57,33 ile en fazla 12 hafta olduğu görülmüştür. Hastaların 2. Yılında %2,08 HCC düşündürecek görüntüleme bulgusu saptanmıştır, %37,23 siroz görüntüleme bulgusu saptanmıştır, %24,53 ünde endoskopik varis bulgusu olduğu gözlenmiştir (Tablo 8).2. yılında HCC düşündürecek görüntüleme bulgusu olan iki hastanın tedavi deneyimli olmadığı bir hastanın tedavi başlangıcında da HCC düşündürecek görüntüleme bulgusu olduğu görüldü.0. günde HCC bulgusu olan 2 hasta mevcut olup 1 hastada yapılan biyopsi sonucu HCC olmadığı ,1 hastanın HCC tedavisi almaya başladığı görüldü.

Görüntüleme takiplerinde tedavi başlangıcından önce siroz görüntüleme bulgusu olmayıp 2. Yıl kontrol USG'si yapılan 60 hasta mevcuttur. Bu hastalardan %10 unda 2. Yıl siroz görüntüleme bulgusu saptanmıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi endoskopi yapıp endoskopik varis bulgusu olmayan ve 2. Yılda takibi yapılan 39 hasta mevcuttur. Bu hastalardan sadece 2'sinin kontrolünde endoskopik varis bulgusu saptanmıştır.

Çalışmamıza alınan anti-HCV pozitif olan tüm hastalardan HCV RNA bakılmış ve tedavi verilmiştir.

Taradığımız hastalardan 2017 yılından 2020 yılına kadar hasta girişlerine bakıldığında HCV sebebi ile polikliniğe başvuran hasta sayısı her yıl yarıya inmiştir.

Çalışmamızda HBV koenfeksiyonu olan hastalarda tedavi sonrasında reaktivasyon saptanmamıştır.

**Tablo 9:** Çalışma grubunun laboratuvar ve çeşitli özelliklerine ait sürekli veriler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
<b>Yaş</b>	150	25	87	57,44	17,22
<b>0.Gün Alt</b>	150	1,00	972,00	72,89	111,16
<b>3. Ay Alt</b>	145	5,00	119,00	21,54	15,33
<b>0.Gün Ast</b>	150	15,00	564,00	58,11	64,06
<b>3. Ay Ast</b>	144	11,00	71,00	25,05	10,55
<b>0.Gün Afp</b>	137	0,01	89,00	8,45	13,95
<b>2.Yıl Afp</b>	115	0,01	17,40	3,71	2,99
<b>0.Gün Total Bilirubin</b>	145	0,12	10,20	0,88	0,99
<b>3.Ay Total Bilirubin</b>	141	0,20	4,00	0,83	0,63
<b>0.Gün Direkt Bilirubin</b>	141	0,07	6,92	0,39	0,67
<b>3.Ay Direkt Bilirubin</b>	135	0,04	2,19	0,32	0,32
<b>0.Gün Inr</b>	142	0,88	2,37	1,11	0,18
<b>3.Ay Inr</b>	127	0,78	2,90	1,10	0,22
<b>0.Gün Alp</b>	139	29,00	245,00	94,85	38,67
<b>3. Ay Alp</b>	136	25,00	258,00	92,57	38,79
<b>0.Gün Ggt</b>	147	7,00	500,00	59,95	65,49
<b>3. Ay Ggt</b>	141	4,00	178,00	27,93	25,25
<b>0.Gün Albumin</b>	143	2,60	4,97	4,13	0,46
<b>3.Ay Albumin</b>	138	3,03	5,10	4,20	0,41
<b>0. Gün Trombosit</b>	150	22000,00	496000,00	203193,33	94555,88
<b>3.Ay Trombosit</b>	142	27000,00	597000,00	204943,66	87106,83
<b>Haı</b>	50	3	15	8,92	2,70
<b>Fibrozis</b>	52	1	6	2,67	1,24

Hastaların 0. gün ve 3. ay laboratuvar değerleri tablo 2’de gösterilmiştir. Değerler incelendiğinde; 0. gün AST ortalaması 58,11 iken 3. ay 25,05, ALT 0. gün ortalaması 72,79 iken 3. ay ortalaması 21,54, GGT 0. gün ortalaması 59,95 iken 3. ay ortalaması 27,93, ALP 0.gün ortalaması 94,85 iken 3. ay 92,57, AFP 0.gün ortalaması 8,45 iken 2.yıl ortalaması 3,71 bulunmuştur.

Bilirubin değerlerine bakıldığında total bilirubin 0. günde ortalaması 0,88 iken 3. ay 0,83 bulunmuştur. Direkt bilirubin ise 0. gün ortalaması 0,39 iken 3. ay 0,32 saptanmıştır. Albümin değerine bakıldığında 0. gün ortalaması 4.13 iken 3. ay 4.20 olduğu bulunmuştur. Trombosit değeri incelendiğinde 0. gün ortalaması 203.193,33 iken 3. ay 204.943,66 saptanmıştır (Tablo 9).

**Tablo 10:** Tedavi Deneyimine Göre Tedavi Rejimlerinin Dağılımı

		<b>TEDAVİ NAİF N(%)</b>	<b>TEDAVİ DENEYİMLİ N(%)</b>
<b>İLAÇLAR</b>	<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	15(14,71)	2(4,17)
	<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+DASABUVİR</b>	29(28,43)	9(18,75)
	<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +RİBAVİRİN</b>	4(3,92)	12(25,00)
	<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	8(7,84)	18(37,50)
	<b>Sofosbuvir+ribavirin</b>	9(8,82)	0(0,00)
	<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+RİBAVİRİN+ DASABUVİR</b>	19(18,63)	1(2,08)
	<b>İnterferon Rejimi</b>	18(17,65)	6(12,50)
<b>Toplam</b>		102(100)	48(100)

Tedavi deneyimine göre tedavi rejim oranlarına bakıldığında tedavi naiflerin en sık %28,43 oran ile ritonavir+ombitasvir+paritaprevir+dasabuvir, en az %3,92 oran ile sofosbuvir+ribavirin tedavi rejimi aldığı görülmüştür. Tedavi deneyimli olanların ise en sık %37,50 oran ile sofosbuvir +ledipasvir, en az %0,00 oran ile sofosbuvir+ribavirin tedavi rejimi aldığı görülmüştür (Tablo 10).

**Tablo 11:** Tedavi Deneyimine Göre Biyopsi Bulgusu Dağılımı

	BİYOPSİ BULGUSU N(%)		TOPLAM
	NON SİROTİK	SİROTİK	
<b>TEDAVİ NAİF</b>	44(88,00)	6(12,00)	50(100)
<b>TEDAVİ DENEYİMLİ</b>	2(100,00)	0(0,00)	2(100)
			52

Tedavi deneyimine göre biyopsi bulgusu dağılımına bakıldığında tedavi naiflerde sirotik biyopsi bulgusu %12 tedavi deneyimlilerde ise %0 bulunmuştur (Tablo 11).

**Tablo 12:** Biyopsi Bulgusuna Göre Kronik Viral Yanıtın Dağılımı

		Kronik Viral Yanıt N(%)		
		sağlanmış	Sağlanamamış	Toplam
<b>Biyopsi Bulgusu</b>	<b>Non Sirotik</b>	29(100,00)	0(0,00)	31(100)
	<b>Sirotik</b>	4(80,00)	1(20,00)	3(100)

Biyopsi bulgusuna göre kronik viral yanıt incelendiğinde sirotik bulgu olanlarda kronik viral yanıt 5 hastanın 4'ünde sağlanmış, non-sirotikleride %100 bulunmuştur (Tablo 12).

**Tablo 13:** Tedavi Rejimlerine Göre Kronik Viral Yanıt Oranlarının Dağılımı

İLAÇLAR	KRONİK VİRAL YANIT N(%)		
	sağlanmı ş	sağlanamamı ş	Toplam
Glekaprevir+Pibrentasvir	11(100,00 )	0(0,00)	11(100,00 )
Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir	32(100,00 )	0(0,00)	32(100,00 )
Sofosbuvir +Ledipasvir +Rıbvırın	10(90,91)	1(9,09)	11(100,00 )
Sofosbuvir +Ledipasvir	22(100,00 )	0(0,00)	22(100,00 )
Sofosbuvir+Ribavirin	7(100,00)	0(0,00)	7(100,00)
Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir	7(100,00)	0(0,00)	7(100,00)
İnterferon Rejimi	16(80,00)	4(20,00)	20(100,00 )
			110

Tedavi rejimlerinde göre kronik viral yanıt dağılımı incelendiğinde en fazla kronik viral yanıt sağlanamamış tedavi rejimi %20,00 ile interferon rejimi olduğu görülmüştür. Glekaprevir + Pibrentasvir, Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir, Sofosbuvir + Ledipasvir, Sofosbuvir + Ribavirin ve Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ribavirin + Dasabuvir tedavi rejimlerinde kronik viral yanıt %100 olarak elde edilmiştir. **Sofosbuvir + Ledipasvir + Rıbvırın** ile KVVY %90,91 olarak saptanmıştır (Tablo 13).

**Tablo 14:** Genotipe Göre Kronik Viral Yanıt Oranlarının Dağılımı

	KRONİK VİRAL YANIT N(%)			Toplam
		sağlanmış	sağlanamamış	
GENOTİP	1A	33(100,00)	0(0,00)	33
	1B	61(96,83)	2(3,17)	63
	3	10(83,33)	2(16,67)	12
	4	1(50,00)	1(50,00)	2
TOPLAM				110

Genotipe göre kronik viral yanıt oranlarına bakıldığında en fazla kronik viral yanıt sağlanamamış genotipin %50 ile genotip 4 olduğu görülmüştür. En fazla kronik viral yanıt sağlanmış genotip ise % 100,00 ile genotip 1A olduğu görülmüştür. Genotip 1B’de % 96,83 KVVY sağlanmıştır. Genotip 3 hastaların %83,33’ünde KVVY elde edilmiştir (Tablo 14).

**Tablo 15:** Grup 1A Genotipindeki Hastalarda Tedavi Rejimine Göre Kronik Viral Yanıt Dağılımı

GRUP 1A GENOTİP	KRONİK VİRAL YANIT N (%)	
	sağlanmış	Toplam
İLAÇLAR		
Glekaprevir+Pibrentasvir	4	4(100)
Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir	2	2(100)
Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin	5	5(100)
Sofosbuvir +Ledipasvir	8	8(100)
Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir	7	7(100)
İnterferon Rejimi	7	7(100)
TOPLAM		33

Grup 1A genotipindeki hastalarda ilaçlara göre kronik viral yanıt oranlarına bakıldığında kronik viral yanıt tüm ilaç gruplarında %100 olarak saptanmıştır. (Tablo 15).

**Tablo 16:** Grup 1B Genotipindeki Hastalarda Tedavi Rejimine Göre Kronik Viral Yanıt Dağılımı

GRUP 1B GENOTİP	KRONİK VİRAL YANIT		
	N (%)		
İLAÇLAR	Sağlanmış	Sağlanamamış	Toplam
Glekaprevir+Pibrentasvir	4(100,00)	0(0,00)	4(100,00)
Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir	29(100,00)	0(0,00)	29(100,00)
Sofosbuvir +Ledipasvir +Rıbvavırın	5(83,33)	1(16,67)	6(100,00)
Sofosbuvir +Ledipasvir	14(100,00)	0(0,00)	14(100,00)
İnterferon Rejimi	9(90,00)	1(10,00)	10(100,00)
<b>TOPLAM</b>			63

Grup 1B genotipindeki hastalarda ilaçlara göre kronik viral yanıt oranlarına bakıldığında kronik viral yanıt sağlanma oranı en fazla olan tedavi rejimi %100 ile glekaprevir + pibrentasvir, sofosbuvir + ledipasvir ve Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir olduğu saptanmıştır. Grup 1B hastalarda tedaviye göre kronik viral yanıt sağlanamama en fazla %16,67 ile Sofosbuvir + Ledipasvir + Rıbvavırın tedavi rejiminde olduğu görülmüş olup sonrasında %10 ile interferonlu rejimler gelmektedir(Tablo 16).

**Tablo 17:** Grup 3 Genotipindeki Hastalarda Tedavi Rejimine Göre Kronik Viral Yanıt Dağılımı

<b>GRUP 3 GENOTİP</b>	<b>KRONİK VİRAL YANIT</b>		
	<b>N (%)</b>		
<b>İLAÇLAR</b>	<b>sağlanmış</b>	<b>sağlanamamış</b>	<b>Toplam</b>
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	3(100,00)	0(0,00)	3(100,00)
<b>Sofosbuvir + Rıbvavirin</b>	7(100,00)	0(0,00)	7(100,00)
<b>İnterferon Rejimi</b>	0(0,00)	2(100,00)	2(100,00)
<b>TOPLAM</b>			12

Grup 3 genotipindeki hastalarda ilaçlara göre kronik viral yanıt oranlarına bakıldığında kronik viral yanıtı en fazla sağlanan tedavi rejimi %100 ile Glekaprevir+Pibrentasvir ve Sofosbuvir + Rıbvavirin olduğu görülmüştür. Grup 3 hastalarda tedaviye göre kronik viral yanıt sağlanamama oranı en fazla oranda %100 ile İnterferon rejimi olduğu saptanmıştır (Tablo 17).

Grup 2 genotipinde 1 hasta bulunmakla beraber tedavi rejimi olarak Glekaprevir+Pibrentasvir kullanılmaktaydı ve kronik viral yanıtı bakılmamıştır. Grup 4 genotipinde 2 hasta bulunmaktadır. Hastalardan biri Ritonavir+ Ombitasvir+ Paritaprevir+ Dasabuvir tedavisi almakta ve kronik viral yanıt sağlanmıştır. Hastalardan diğeri ise İnterferon rejimini kullanmakta ve kronik viral yanıt sağlanmamıştır. (tablolarda yer almamaktadır).

**Tablo 18:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama AST Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün AST Değeri		3.Ay AST Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	15,00-131,00	45,59±30,36	12,00-71,00	27,31±14,13	<b>0,004</b>
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	17,00-137,00	46,21±23,33	12,00-51,00	23,13±8,57	<b>0,001</b>
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin</b>	21,00-212,00	76,50±57,86	14,00-51,00	24,69±8,33	<b>0,001</b>
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	17,00-126,00	48,44±30,75	16,00-65,00	25,65±10,27	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	17,00141,00	63,29±41,94	16,00-55,00	24,57±13,89	<b>0,018</b>
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	16,00-482,00	77,74±101,76	11,00-45,00	20,89±7,63	<b>0,001</b>
<b>İnterferon Rejimi</b>	23,00-564,00	67,52±107,71	16,00-59,00	29,91±12,44	<b>&lt;0,001</b>

Tedavi rejimlerinde AST değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Glekaprevir + Pibrentasvir (p=0,004), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir (p=0,001), Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin (p=0,001), Sofosbuvir + Ledipasvir (p<0.001), Sofosbuvir + Ribavirin (p=0,018), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ribavirin + Dasabuvir (p=0,001) ve İnterferon Rejiminde (p<0,001) 3. ay da AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur (Tablo 18).

**Tablo 19:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama ALT Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün ALT Değeri		3.Ay ALT Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	11,00-176,00	53,35±48,27	6,00-119,00	26,81±28,46	0,007
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	1,00-158,00	44,10±27,57	5,00-36,00	17,21±7,74	<0,001
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin</b>	21,00-198,00	82,69±58,64	7,00-63,00	23,88±13,38	0,002
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	10,00-190,00	52,96±44,35	8,00-65,00	20,37±10,96	<0,001
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	12,00-195,00	103,14±74,41	11,00-24,00	18,00±4,83	0,018
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	14,00-972,00	129,16±211,44	10,00-48,00	17,72±9,44	0,001
<b>İnterferon Rejimi</b>	15,00-882,00	95,08±171,31	8,00-76,00	29,36±20,65	<0,001

Tedavi rejimlerinde ALT değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Glekaprevir + Pibrentasvir (p=0,007), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir (p<0,001), Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin (p=0,002), Sofosbuvir + Ledipasvir (p<0,001), Sofosbuvir + Ribavirin (p=0,018), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ribavirin + Dasabuvir (p=0,001) ve İnterferon Rejiminde (p<0,001) 3. ay da ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur (Tablo 19).

**Tablo 20:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama GGT Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün GGT Değeri		3. Ay GGT Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	11,00-309,00	75,75±89,41	6,00-178,00	37,25±43,22	<b>0,003</b>
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	12,00-335,00	55,37±55,57	9,00-104,00	27,11±21,52	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin</b>	19,00-500,00	93,00±115,86	7,00-127,00	37,38±30,87	<b>0,002</b>
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	8,00-121,00	41,19±27,66	6,00-43,00	18,72±9,26	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	13,00-125,00	44,83±41,23	10,00-83,00	23,29±26,44	<b>0,046</b>
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	7,00-151,00	62,95±48,74	4,00-27,00	17,00±5,58	<b>0,001</b>
<b>İnterferon Rejimi</b>	11,00-278,00	57,28±59,84	6,00-121,00	36,09±26,21	<b>0,022</b>

Tedavi rejimlerinde GGT değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Glekaprevir + Pibrentasvir (p=0,003), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir (p<0,001), Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin (p=0,002), Sofosbuvir + Ledipasvir (p<0,001), Sofosbuvir + Ribavirin (p=0,046), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ribavirin + Dasabuvir (p=0,001) ve İnterferon Rejiminde (p=0,022) 3. ayda GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur (Tablo 20).

**Tablo 21:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama ALP Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün ALP Değeri		3.Ay ALP Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	54,00-245,00	99,75±54,40	50,00-236,00	101,00±49,70	0,916
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	29,00-167,00	97,25±34,48	32,00-167,00	98,64±31,04	0,534
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin</b>	54,00-199,00	104,33±45,86	25,00-198,00	92,94±45,30	<b>0,027</b>
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	46,00-244,00	91,19±41,68	47,00-258,00	93,04±48,32	0,648
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	41,00-111,00	77,83±23,54	45,00-98,00	69,29±19,31	0,093
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	45,00-151,00	97,82±33,08	55,00-196,00	104,33±40,71	0,132
<b>İnterferon Rejimi</b>	42,00-155,00	87,87±31,59	40,00-120,00	74,24±21,38	0,053

Tedavi rejimlerinde ALP değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Sadece Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin (p=0,027) tedavi rejiminde 3. ayda ALP değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Glekaprevir+Pibrentasvir (p=0,916), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir (p=0,534), Sofosbuvir+Ledipasvir (p=0,648), Sofosbuvir+Ribavirin (p=0,093), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir (p=0,132) ve İnterferon Rejiminde(p=0,053) 0.gün ve 3. aylardaki ALP değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (Tablo 21).

**Tablo 22:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama INR Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün INR Değeri		3. Ay INR Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	0,88-1,46	1,06±0,14	0,95-1,67	1,10±0,20	0,625
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	0,91-2,37	1,140±,24	0,78-2,90	1,13±0,34	<b>0,035</b>
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin</b>	0,98-1,39	1,10±0,11	0,95-1,48	1,10±0,15	0,674
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	0,91-1,98	1,16±0,22	0,87-1,76	1,12±0,22	0,253
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	0,98-1,14	1,06±0,06	0,93-1,17	1,07±0,09	0,345
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	0,95-1,56	1,13±0,15	0,97-1,18	1,06±0,07	0,392
<b>İnterferon Rejimi</b>	0,98-1,27	1,07±0,07	0,94-1,22	1,05±0,07	0,333

Tedavi rejimlerinde INR değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Sadece Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir (p=0,035) tedavi rejiminde 3. ayda INR değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Glekaprevir+Pibrentasvir (p=0,625), Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin (p=0,674), Sofosbuvir+Ledipasvir (p=0,253), Sofosbuvir+Ribavirin (p=0,345), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir (p=0,392) ve İnterferon Rejiminde(p=0,333) 0.gün ve 3. aylardaki INR değerinin zamanla değişiminde istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (Tablo 22).

**Tablo 23:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama Total Bilirubin Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün Total Bilirubin Değeri		3.Ay Total Bilirubin Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	0,20-10,20	1,33±2,33	0,30-3,80	0,89±0,92	0,430
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	0,21-2,73	0,75±0,45	0,22-2,85	0,81±0,52	0,452
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin</b>	0,36-2,41	0,85±0,54	0,40-1,70	0,84±0,35	0,609
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	0,37-4,78	0,98±0,87	0,20-4,00	0,89±0,76	0,203
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	0,38-1,43	0,80±0,48	0,39-1,38	0,79±0,40	0,248
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	0,35-3,84	1,05±0,88	0,25-3,67	0,93±0,94	0,773
<b>İnterferon Rejimi</b>	0,12-1,64	0,58±0,33	0,28-1,41	0,69±0,30	0,198

Tedavi rejimlerinde total bilirubin değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Glekaprevir + Pibrentasvir (p=0,430), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir (p=0,452), Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin (p=0,609), Sofosbuvir + Ledipasvir (p=0.203), Sofosbuvir + Ribavirin (p=0,248), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ribavirin + Dasabuvir (p=0,773) ve İnterferon Rejiminde(p=0,198) 3. ayda total bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur (Tablo 23).

**Tablo 24:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama Direkt Bilirubin Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün Direkt Bilirubin Değeri		3.Ay Direkt Bilirubin Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	0,07-6,92	0,67±1,62	0,04-1,86	0,36±0,49	0,286
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	0,08-1,49	0,30±0,24	0,08-1,65	0,31±0,30	0,806
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin</b>	0,09-1,12	0,39±0,27	0,09-0,92	0,27±0,20	<b>0,016</b>
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	0,12-2,87	0,46±0,55	0,08-2,19	0,37±0,44	<b>0,005</b>
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	0,13-0,47	0,25±0,15	0,14-0,49	0,27±0,15	<b>0,027</b>
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	0,12-2,85	0,45±0,62	0,07-1,05	0,32±0,30	0,609
<b>İnterferon Rejimi</b>	0,10-0,91	0,25±0,18	0,11-0,74	0,28±0,14	0,602

Tedavi rejimlerinde direkt bilirubin değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Sofosbuvir + Ledipasvir+Ribavirin (p=0,016), Sofosbuvir + Ledipasvir (p=0.005) ve Sofosbuvir + Ribavirin (p=0,027) 3. ayda direkt bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur. Glekaprevir + Pibrentasvir(p=0,286), Ritonavir+ Ombitasvir+ Paritaprevir+ Ribavirin + Dasabuvir(p=0,609), Ritonavir+ Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir (p=0,806), ve İnterferon Rejiminde (p=0,602) 0.gün ve 3.aydaki direkt bilirubin değerleri arasında istatistiksel fark görülmemiştir (Tablo 24).

**Tablo 25:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama Albumin Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün Albumin Değeri		3. Ay Albumin Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	3,14-4,97	4,18±0,56	3,59-5,01	4,37±0,38	0,311
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	3,00-4,84	4,03±0,44	3,03-4,91	4,18±0,38	<b>0,011</b>
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin</b>	2,60-4,58	4,03±0,51	3,20-4,85	4,13±0,48	0,155
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	2,84-4,48	3,98±0,52	3,20-4,93	4,10±0,43	0,112
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	4,06-4,90	4,33±0,31	4,11-4,66	4,31±0,20	0,416
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	3,67-4,93	4,26±0,31	3,50-4,90	4,30±0,35	0,887
<b>İnterferon Rejimi</b>	3,28-4,85	4,36±0,37	3,04-5,10	4,22±0,48	0,054

Tedavi rejimlerinde albumin değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Sadece Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir (p=0,011) tedavi rejiminde 3. ayda albümin değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Glekaprevir + Pibrentasvir (p=0,311), Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin (p=0,155), Sofosbuvir + Ledipasvir (p=0,112), Sofosbuvir + Ribavirin (p=0,416), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ribavirin + Dasabuvir (p=0,887) ve İnterferon Rejiminde(p=0,054) 0.gün ve 3. aylardaki albümin değerinin zamanla değişiminde istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (Tablo 25).

**Tablo 26:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama AFP Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün AFP Değeri		2.yıl AFP Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	1,30-11,40	3,35±3,22	1,46-4,70	2,69±0,92	0,445
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	0,30-89,00	11,36±15,48	1,30-17,40	5,52±4,00	<0,001
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin</b>	1,60-52,00	11,94±15,03	1,70-5,99	3,69±1,67	0,008
<b>Sofosbuvir +Ledipasvir</b>	0,01-75,00	7,47±14,53	0,01-14,50	3,26±3,05	0,001
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	1,30-5,60	2,56±1,69	1,40-3,20	2,35±0,65	0,686
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	0,01-25,50	4,49±6,41	1,30-7,60	3,00±2,15	0,674
<b>İnterferon Rejimi</b>	1,49-82,00	10,43±18,83	0,01-8,40	2,92±2,29	0,006

Tedavi rejimlerinde AFP değerlerinin 0. gün ve 2. yıla göre zamanla değişimi incelenmiştir. Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir ( $p<0,001$ ), Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin ( $p=0,008$ ), Sofosbuvir+Ledipasvir ( $p=0,001$ ) ve İnterferon Rejiminde( $p=0,006$ ) 2.yılda AFP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur. Glekaprevir+Pibrentasvir ( $p=0,445$ ),Sofosbuvir+Ribavirin ( $p=0,686$ ) ve Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir ( $p=0,674$ ) tedavilerinde 0.gün ve 2.yıl AFP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 26).

**Tablo 27:** Tedavi Rejimlerinin 0. Gün ve 3. Aya Göre Ortalama Trombosit Değerleri ve Arasındaki İlişki

	0.Gün Trombosit Değeri		3. Ay Trombosit Değeri		p
	Min-Max	Ort±Ss	Min-Max	Ort±Ss	
<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>	98000,00-415000,00	240882,35±81302,58	153000,00-346000,00	257857,14±61926,58	0,198
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir</b>	22000,00-450000,00	175461,54±105098,66	40000,00-370000,00	190358,97±90480,15	<b>0,018</b>
<b>Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin</b>	68000,00-388000,00	202500,00±96101,34	75000,00-336000,00	199266,67±93683,71	0,294
<b>Sofosbuvir+Ledipasvir</b>	25000,00-496000,00	178740,74±103333,88	27000,00-597000,00	183148,15±108864,67	0,665
<b>Sofosbuvir+Ribavirin</b>	117000,00-306000,00	234428,57±67559,50	188000,00-308000,00	259857,14±41127,56	0,310
<b>Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir</b>	71000,00-396000,00	218473,68±79694,81	126000,00-327000,00	231777,78±58735,25	0,058
<b>İnterferon Rejimi</b>	76000,00-468000,00	227320,00±79766,70	42000,00-310000,00	188318,18±71761,10	<b>0,016</b>

Tedavi rejimlerinde trombosit değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir (p=0,018) tedavi rejiminde 3. ayda anlamlı bir artış görülürken İnterferon Rejiminde (p=0,016) ise 3. ayda trombosit değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Glekaprevir+Pibrentasvir (p=0,198), Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin (p=0,294), Sofosbuvir+Ledipasvir (p=0,665), Sofosbuvir+Ribavirin (p=0,310) ve Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir (p=0,058) tedavi rejimlerinde 0.gün ve 3. aylardaki trombosit değerleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır (Tablo 27).

## 5. TARTIŞMA

Hepatit C virüsü (HCV) karaciğerde akut ve kronik inflamasyona sebep olan hepatotropik bir virüstür. Kronik olarak enfekte olan hastalarda hepatosellüler karsinom ve siroz gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir [1]. Dünya çapında 71 milyondan fazla kişi HCV ile kronik olarak enfektedir (2). HCV enfeksiyonu prevalansı ülkeden ülkeye hatta ülkelerde bölgeden bölgeye bile farklılıklar gösterir. Hastalık prevalansı Türkiye’de %1-1,9 civarındadır (3)

Direkt etkili antiviral ilaçlar kullanılmadan önce hastalarda kullanılan pegile interferon(PegIFN), ribavirin kombinasyonu, tedavi süresinin uzunluğu, kür başarısının az olması ve ciddi yan etkiler nedeniyle hastalara tolere edilebilirlikte sorunlar oluşturmuştur(11,12). 2016 yılında ülkemizde de kullanılmaya başlayan direkt etkili antiviral ilaçlar ile %100’e ulaşan KVY oranı sağlanmıştır(13).

Dünya Sağlık Örgütü’nün yapmış olduğu çalışmada tedavisiz kalınması halinde 2015 ile 2030 yılları arasında KHC’ye bağlı ölümlerin 7.1 milyonu bulabileceği öngörülmektedir (14).Tedavide KVY sağlanmasının hedeflenmesinin en önemli nedeni ileri karaciğer hastalığı olmayanlarda (15) veya fibrozis skoru 4 ün üzerinde olan hastalarda bile KVY elde edildiğinde tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde %50’den fazla düşüş olabileceğinin saptanmasıdır (16).

Çalışmamızda yaş ortalaması  $57,44 \pm 17,22$  olup grubun %50’sini kadınlar %50’sini erkekler oluşturmaktadır. Ülkemizdeki bir çalışmada anti-HCV pozitif hastaların yaş ortalaması  $47,66 \pm 18,07$  olarak saptanmış olup çalışmanın %47,5 ini kadınlar %52,5ini erkekler oluşturmuştur (82).

Hastaların genotip sıklığına bakıldığında en fazla olmak üzere %52,00’ının 1B ve %35,33’ünün 1A olduğu bulunmuştur. Ülkemizde 51 kronik hepatit C hastanın olduğu bir çalışmada genotip 1B oranı %78,4 , 1A oranı 9,8 olarak bulunmuştur(83). Bu durum en fazla saptanan genotipin 1B olduğunu göstermektedir ve literatürle uygundur.

Çalışmadaki hastaların %11,33'ünde nüks saptanmıştır, DEA alan 126 hastanın 9'unda nüks saptanmıştır. İnterferonlu tedavi alan 24 hastanın 8'si nüks etmiştir. Ülkemizdeki bir çalışmada DEA alan 157 hastanın 2'sinde nüks tespit edilmiştir(84).

Hastaların 2. yılında %2,08 HCC düşündürecek görüntüleme bulgusu saptanmıştır. 2. yılında HCC düşündürecek görüntüleme bulgusu olan iki hastanın tedavi deneyimli olmadığı bir hastanın tedavi başlangıcında da HCC düşündürecek görüntüleme bulgusu olduğu görüldü. 0. günde HCC bulgusu olan 2 hasta mevcut olup 1 hastada yapılan biyopsi sonucu HCC olmadığı tespit edildi. yapılan başka bir çalışmada HCV ile enfekte hastalarda HCC riski 15 ila 20 kat artar; 30 yıllık bir süreçte sirozu olan hastalarda yıllık HCC görülme sıklığının %1 ila %4 olduğu düşünülmektedir(1). Bu durum hepatit C ile enfekte hastaların ilerleyen dönemde HCC geliştirme riski olduğunu ve görüntüleme takibini gerektirdiğini göstermektedir.

Çalışmamıza aldığımız anti-HCV pozitif hastaların tamamında HCV RNA görülmüş ve pozitif saptanmıştır. Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında, anti-HCV pozitif saptanan bireylerin %79'unda HCV RNA pozitif saptanmıştır(85). Bu durum anti-HCV pozitif saptanan hastaların yüksek oranda HCV RNA pozitifliği ile birlikte olduğunu göstermektedir . Anti-HCV pozitif saptanan hastalardan HCV RNA istenmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların %16,78'i IV madde kullanımı olduğunu belirtmişlerdir. IV madde kullanan 25 hastanın %80'inin genotip 1 ,%4'ünün genotip 4 ,%16'sının genotip 3 olduğu görülmüştür. Ülkemizde çukurova bölgesinde yapılan, damar içi madde bağımlısı 87 hastanın genotiplerine bakılan bir çalışmada en sık genotip 3 (%58,6), sonrasında genotip 2 (%29,9) ve genotip 1 (%11,5) olduğu bulunmuştur [86]. Yapılan bazı çalışmalarda IV madde kullanımı öyküsü olan hastalarda genotip sıklığının değişebileceğini göstermektedir . Bizim çalışmamızda IV madde kullanan hastalar içinde genotip 1'in en sık olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda görüntüleme takiplerinde tedavi başlangıcından önce siroz görüntüleme bulgusu olmayıp 2. yıl kontrol USG' si yapılan 60 hasta mevcuttur. Bu hastaların %10'unda 2. yılda siroz görüntüleme bulgusu saptanmıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi endoskopi yapıp endoskopik varis bulgusu olmayan ve 2. yılda takibi yapılan 39 hasta mevcuttur . Bu hastalardan sadece 2'sinin kontrolünde endoskopik varis bulgusu saptanmıştır. Akut HCV enfeksiyonu, kişilerin yaklaşık %75-85'inde kronikleşmeye yol açar; 20-30 yıl boyunca, hastaların bazıları karaciğer sirozuna ve karaciğer dekompensasyonu (üst gastrointestinal kanama , assit, , hepatorenal sendrom ve hepatic ensefalopati ile karakterizedir) ve hepatoselüler karsinom gibi sirozun diğer sonuçlarına progrese olabilir (51). Bu durum hepatit C ile enfekte hastaların ilerleyen dönemde siroz ve karaciğer dekompensasyonu gösterebileceğini kanıtlamakta olup hastaların takibinin önemini görüntüleme ve endoskopi ile takip gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda HBV koenfeksiyonu olan hastalarda tedavi sonrasında reaktivasyon saptanmamıştır. HBV koenfeksiyonu saptanan, SOF/LDV tedavisi alan KVY elde edilmiş KHC tanıli hastaların olduğu bir çalışmada hastaların büyük kısmında HBV DNA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [87]. Sulkowski ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada ise HBV koenfeksiyonu saptanan hastalarda reaktivasyon gözlenmemiştir [88]. HBV koenfeksiyonu olan hastalarda reaktivasyon saptanan ve saptanmayan çalışmalar mevcut olup bizim çalışmamızda da saptanmamıştır.

Çalışmamızda grup 1A genotipindeki hastalarda ilaçlara göre kronik viral yanıt oranlarına bakıldığında kronik viral yanıt PrOD±RBV ve SOF/LDV±RBV %100 olarak saptanmıştır. 1B genotipindeki hastalarda KVY oranlarına bakıldığında PrOD±RBV ve SOF/LDV ile tedavi edilen hastalarda KVY %100 saptanmıştır. SOF/LDV+RİBAVİRİN ile KVY %83,33 olarak saptanmıştır. İspanya'da Calleja ve arkadaşlarının yapmış olduğu genotip 1 ile enfekte olan hastaların olduğu bir çalışmada PrOD±RBV tedavisi almış hastalarda %96,8 oranında KVY'ye ulaşılmıştır. SOF/LDV±RBV tedavisi verilmiş hastalarda bu oran %95,8 olarak

bulunmuştur (89). Ülkemizde DEA ilaçların genotip 1 ile enfekte hastalarda etkinliğini göstermek için olan 2018 yılında yapılmış olan bir çalışmada KVV oranı tüm hastalarda %96,4 saptanmıştır. PrOD±RBV tedavisi verilmiş hasta grubunda %98,2 KVV saptanmıştır. SOF/LDV±RBV tedavisi alan hastalardaysa KVV oranı %96 olarak saptanmıştır. (90). Bazı çalışmalarda DEA tedavi ile genotip 1 hastalarda %100'e yakın KVV saptanabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla benzerdir.

Tedavi rejimlerinde göre kronik viral yanıt dağılımı incelendiğinde çalışmamızda DEA ile KVV %98,8 olarak saptanmıştır. İnterferon± ribavirinli tedavilerde KVV %80 olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada kronik hepatit C ile enfekte hastalarda DEA ile %95-100 oranında kronik virolojik yanıt sağlanmıştır(91,92). Diğer bir çalışmada Fransa'da 9895 kronik hepatit C hastası ile direkt etkili antiviral tedavilerin başarısı prospektif olarak değerlendirilmiş. 7344 hastaya direkt etkili antiviral ajanlar verilmiş ve kronik virolojik yanıt oranı %96 olarak tespit edilmiştir(93). Ülkemizde 101 kronik hepatit C ile enfekte kişide yapılan bir çalışmada ise DEA ile kronik viral yanıt oranı %99 olarak tespit edilmiştir(94). DEA tedaviler ile %100'e yakın KVV oranlarının saptandığına dair çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda bu çalışmalarla benzerdir.

Çalışmamızda biyopsi yapılan hastaların bulgularına bakıldığında fibrozis skoru 1-3 arasında olan 40, 4-6 arasında olan 12 hasta mevcuttu. Başka bir çalışmada hepatic fibrozis evresi ile ilgili olarak, hastaların %87'si (70'in 61'i) F1 - 3 idi. Hastaların yalnızca %13'ü (70'in 9'u) yüksek fibrozis evresine (F4 - 6) sahipti(94). Bu durum hepatit C enfeksiyonu olan hastaların fibrozise ilerleme durumu olduğunu göstermektedir. Tanı anında literatürde daha çok ileri evre olmayan fibrozis saptandığıyla ilgili çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda benzerdir.

Çalışmamızda karaciğer durumuna göre kronik viral yanıt incelendiğinde sirotik bulgu olanlarda kronik viral yanıt 5 hastanın 4 ünde sağlanmış, non-sirotiklerde %100 bulunmuştur. İtalya'da Viganò ve arkadaşlarının yapmış olduğu 10.711 hastadan oluşan bir çalışmada KVV oranı karaciğer durumuna göre KVV'ye

bakıldığında siroz olmayan hastalarda %96, kompanse sirozu olan hastalarda %95 ve dekompanse sirozu olan hastalarda ise %94 olarak saptanmıştır (95). Literatürde karaciğer durumuna göre KVY oranlarına bakıldığında sirotik yada olmayan hastalarda da yüksek KVY sağlandığı saptanmıştır . Çalışmamızda bu durumla benzer olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda genotipe göre kronik viral yanıt oranlarına bakıldığında en fazla kronik viral yanıt sağlanamamış genotipin %50 ile genotip 4 olduğu görülmüştür. En fazla kronik viral yanıt sağlanmış genotip ise % 100,00 ile genotip 1A olduğu görülmüştür. Genotip 1B de % 96,83 KVY sağlanmıştır. Genotip 3 hastaların %83,33'ünde KVY elde edilmiştir. Ülkemizde bir çalışmada genotip 1 ile enfekte hastalarda KVY oranları %98,6, genotip 2 ile enfekte hastalarda %50, genotip 3 ile enfekte hastalarda %100, genotip 4 ile enfekte hastalarda %100 olarak saptanmış(96). Genotipe göre KVY oranlarına bakıldığında literatürde çoğu genotipte yüksek KVY oranları saptandığına dair çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda bu durumla benzerdir ancak bazı genotiplerde hasta sayımız sınırlı sayıdadır bu durum çalışmamızın zayıf yönlerindedir.

Tedavi rejimlerine göre kronik viral yanıt dağılımı incelendiğinde en fazla kronik viral yanıt sağlanamamış tedavi rejiminin %20,00 ile interferon rejimi olduğu görülmüştür. Glekaprevir + Pibrentasvir, Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir, Sofosbuvir + Ledipasvir, Sofosbuvir + Ribavirin ve Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ribavirin + Dasabuvir tedavi rejimlerinde kronik viral yanıt %100 olarak elde edilmiştir. **Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirin** ile KVY %90,91 olarak saptanmıştır. Portekiz'de Rodrigues ve arkadaşları tarafından yapılan SOF/LDV tedavisi alan hastalarda KVY'ye ulaşma oranı sirozu olan hastalarda %91,6, sirozu olmayan hastalarda ise %98,2 olarak bulunmuştur (97). Tabak ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada hastaların %48,8'inin KVY incelemesine ulaşılmış olup hastaların tedavi bitiminde KVY oranı ise %97 olarak saptanmıştır (98). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada siroz saptanan hastalarda PrOD ve GLE+PIB tedavi ajanlarıyla KVY oranı %100 olarak tespit edilmiştir.

SOF/LDV±RBV tedavi rejimiyle ise sirozu olan hastalarda KVV oranı %94,7 olarak saptanmıştır(99). DEA tedaviler ile yüksek KVV oranlarına ulaşılmaktadır . Çalışmamızda da bu durum benzerdir.

Çalışmamızda tedavi rejimlerinde AST değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Glekaprevir+Pibrentasvir (p=0,004), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir (p=0,001), Sofosbuvir +Ledipasvir +Rıbavirin (p=0,001), Sofosbuvir+Ledipasvir (p<0.001), Sofosbuvir+Ribavirin (p=0,018), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir (p=0,001) ve İnterferon Rejiminde (p<0,001) 3. ayda AST değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur.Çalışmamızda tedavi rejimlerinde ALT değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Glekaprevir+Pibrentasvir (p=0,007), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir (p<0,001), Sofosbuvir +Ledipasvir +Rıbavirin (p=0,002), Sofosbuvir+Ledipasvir (p<0.001), Sofosbuvir+Ribavirin (p=0,018), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir (p=0,001) ve İnterferon Rejiminde (p<0,001) 3. ayda ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi rejimlerinde total bilirubin değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Glekaprevir+Pibrentasvir (p=0,430), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir (p=0,452), Sofosbuvir +Ledipasvir +Rıbavirin (p=0,609), Sofosbuvir+Ledipasvir (p=0.203), Sofosbuvir+Ribavirin (p=0,248), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Ribavirin+Dasabuvir (p=0,773) ve İnterferon Rejiminde(p=0,198) 3. ayda total bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi rejimlerinde GGT değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Glekaprevir+Pibrentasvir (p=0,003), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir (p<0,001), Sofosbuvir +Ledipasvir +Rıbavirin (p=0,002), Sofosbuvir+Ledipasvir (p<0.001), Sofosbuvir+ Ribavirin (p=0,046), Ritonavir+ Ombitasvir+ Paritaprevir+ Ribavirin+ Dasabuvir (p=0,001) ve İnterferon Rejiminde (p=0,022) 3. ayda GGT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur.

Çalışmamızda tedavi rejimlerinde trombosit değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir (p=0,018) tedavi rejiminde 3. ayda anlamlı bir artış görülmüştür.

Çalışmamızda tedavi rejimlerinde albümin değerlerinin 0. gün ve 3. aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Sadece Ritonavir+ Ombitasvir+ Paritaprevir+ Dasabuvir (p=0,011) tedavi rejiminde 3. ayda albümin değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür.

Pons ve arkadaşlarının KHC ile enfekte olmuş 41 hastada yaptıkları bir çalışmada DEA kullanımından önceye göre biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, GGT, hemogloblin ve total bilirubinde anlamlı azalma saptanırken albümin ve trombosit değerlerinde anlamlı artış tespit edilmiştir (p<0,001)(100).Hyunh ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada DEA ilaçlarla tedavi esnasında 1. haftadan sonra hem ALT hem AST düzeylerinde normalleşme tespit edilmiş tedavi sonrası 12. haftada da bu normalleşmenin %90,8 devam ettiği saptanmıştır (p<0,001)(101).70 hasta üzerinde yapılan bir hepatit C çalışmasında tedavi öncesi fibroscan ve ALT düzeyleri tedavi sonu ve tedavi sonrası 12. ay ile karşılaştırmış tedavi sonu p değeri 0,0002 tedavi bitiminden 12 ay sonraki p değeri <0,0001 tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı(p<0,05) iyileşme fark edilmiştir. 12.ay p değerinin daha düşük olması tedavi bitiminden sonra da iyileşmenin devamını göstermektedir(102).Literatürde tedavi sonrası ALT-AST-GGT-T.Bilirubin değerlerinde anlamlı azalmalar trombosit ve albümin değerinde anlamlı artışlar olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur . Bu durum bizim çalışmamızda da benzerdir . Ancak trombosit ve albümin değerinin artışı bizim çalışmamızda çoğu ilaç için anlamlı yükselme olmamıştır. Bu durumda çalışmamıza aldığımız hastaların farklı hastalıklar yada ilaçlar dolayısı ile bu değerlerinin etkilenme durumu mevcuttur. Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri bu durumdur.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda Akdeniz bölgesinde tarafımıza başvuran hastaların çoğunluğunun genotip 1 ile enfekte olduğu saptanmıştır.

DEA ile tedavinin interferonlu rejimlere göre daha az oranda nüks ile sonuçlandığı ve daha çok oranda KVV elde edildiği saptanmıştır.

HCV ile enfekte olan hastaların ilerleyen süreçte HCC, siroz gelişme gibi risklerinin olduğu ve takibin önemli olduğu saptanmıştır.

HCV tespit edilebilen hastalarda tedavi ile yüksek oranda KVV sağlanabileceği, tedavi alan hastaların karaciğer enzimlerinde anlamlı düzelmeler olduğu bu da ilerleyen süreçte tespit edilip düzenli tedavi alan hastaların komplikasyon gelişme riskini azaltacağını göstermiştir.

## 7. ÖZET

Anti-HCV pozitif hastalarda tedavi sonrası klinik, görüntüleme ve laboratuvar verilerinin retrospektif olarak incelenmesi.

**GİRİŞ:** Dünya çapında 71 milyondan fazla insanın HCV ile kronik olarak enfekte olduğu bilinmektedir. Hepatit C ilerleyen dönemde siroz , hepatoselüler kanser ve ekstra hepatic bulgular oluşturabilen bir virüstür .KVY elde edilen hastalarda bu tip etkilerin oluşması engellenebilmektedir. Bu çalışmada anti-HCV pozitif hastaların kontrolünde HCV RNA istenme sıklığını ve tedavi sonrası görüntüleme ve laboratuvar tetkiklerinin takibini araştırdık.

**YÖNTEM:** Çalışmamız retrospektif tek merkezli bir çalışma olup Akdeniz Üniversite Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastaların verileri elektronik ortamda taranarak yapılmıştır. Polikliniğimize başvuran anti-HCV pozitif gelen hastaların takibinde istenen parametreleri, kaçında HCV RNA istendiğini, HCV RNA yüksekliği saptandıktan sonra kaçının tedavi aldığını, kaç hastanın tedavi sonrası klinik laboratuvar ve görüntüleme olarak değişiklikler gösterdiğini kaç hastada KVY elde edildiğini araştırdık.

**BULGULAR:** Çalışmamızda 150 hepatit C hastasına ilişkin özellikler araştırılmıştır. Çalışma grubunun yaş ortalaması  $57,44 \pm 17.22$  olup grubun %50'sini kadınlar %50'sini erkekler oluşturmaktadır. Hastaların genotip sıklığına bakıldığında en fazla olmak üzere %52,00'inin 1B ve %35,33'ünün 1A olduğu bulunmuştur. KVY bakılan hastalarda %95,45'inde kronik viral yanıt sağlanmıştır, Tedavi rejimlerinde ALT değerlerinin 0. Gün ve 3. Aya göre zamanla değişimi incelenmiştir. Glekaprevir + Pibrentasvir ( $p=0,007$ ), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Dasabuvir ( $p<0,001$ ), Sofosbuvir +Ledipasvir +Rıbavirin ( $p=0,002$ ), Sofosbuvir+Ledipasvir ( $p<0,001$ ), Sofosbuvir+Ribavirin ( $p=0,018$ ), Ritonavir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ribavirin +Dasabuvir ( $p=0,001$ ) ve İnterferon Rejiminde ( $p<0,001$ ) 3. ayda ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunmuştur.

SONUÇ: HCV tespit edilebilen hastalarda tedavi ile yüksek oranda KVV sađlanabileceđi, tedavi alan hastaların karaciđer enzimlerinde anlamlı dűzelmeler olduđu bu da ilerleyen sűreçte tespit edilip dűzenli tedavi alan hastaların komplikasyon gelişme riskini azaltacađını göstermiştir.



## 8. SUMMARY

This study retrospectively examined clinical, imaging, and laboratory data of patients with positive anti-HCV antibodies after treatment.

**Introduction:** It is known that more than 71 million people worldwide are chronically infected with HCV. Hepatitis C is a virus that can lead to cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and extrahepatic manifestations in advanced stages. These effects can be prevented in patients receiving appropriate treatment. This study investigated the frequency of HCV RNA testing during follow-up of patients with anti-HCV antibodies, as well as monitoring imaging and laboratory examinations after treatment.

**Methods:** This retrospective single-center study scanned electronic records of patients who visited the gastroenterology clinic of Akdeniz University Hospital. The study explored the parameters requested during follow-up of patients with positive anti-HCV antibodies, including how many were tested for HCV RNA, how many received treatment after detecting elevated HCV RNA levels, and how many showed changes in clinical, laboratory, and imaging findings after treatment.

**Results:** The study examined the characteristics of 150 hepatitis C patients. The average age of the study group was  $57.44 \pm 17.22$  years, with 50% being female and 50% male. The most common genotypes were 1B (52.00%) and 1A (35.33%). In patients tested with Kvy, chronic viral response was achieved in 95.45% of cases. Changes in ALT values were analyzed from Day 0 to Month 3 in different treatment regimens, showing statistically significant decreases in ALT levels at Month 3 with Glecaprevir+Pibrentasvir ( $p=0.007$ ), Ritonavir+Ombitasvir+Paritaprevir+Dasabuvir ( $p<0.001$ ), Sofosbuvir +Ledipasvir +Ribavirin ( $p=0.002$ ), Sofosbuvir + Ledipasvir ( $p<0.001$ ), Sofosbuvir + Ribavirin ( $p=0.018$ ), Ritonavir+ Ombitasvir+ Paritaprevir+ Ribavirin+Dasabuvir ( $p=0.001$ ), and Interferon Regimen ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** This study demonstrates that high rates of sustained virological response can be achieved with treatment in HCV-positive patients. Patients

undergoing treatment also showed significant improvements in liver enzymes. Regular treatment for detected HCV infections can reduce the risk of developing complications in the future.



## 9. KAYNAKÇA

1. P. Axley, Z. Ahmed, S. Ravi, and A. K. Singal, "Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review," J. Clin. Transl. Hepatol., vol. 6, no. 1, pp. 79–84, Mar. 2018, doi: 10.14218/JCTH.2017.00067.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 69:461–511.
3. Barut HŞ, Günel Ö, Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2009; 22(2): 38-43.
4. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J ve diğerleri. Hepatit C virüsü enfeksiyonuna sahip olduğu tespit edilen kan donörlerinde enfeksiyon yolları, viremi ve karaciğer hastalığı. N Eng J Med 1996; 334:1691.
5. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H ve ark. Akut hepatit C'nin interferon alfa-2b ile tedavisi. N İngilizce J Med 2001; 345:1452.
6. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Akut hepatit C tedavisi. Clin Liver Dis 2010; 14:169.
7. Deterding K, Wiegand J, Grüner N, et al. Alman Hep-Net akut hepatit C kohortu: akut hepatit C virüsü enfeksiyonunun ilk sunumunda viral ve konak faktörlerinin etkisi. Z Gastroenterol 2009; 47:531.
8. Loomba R, Rivera MM, McBurney R ve ark. Akut hepatit C'nin doğal seyri: klinik sunum, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları. Beslenme Pharmacol Ther 2011; 33:559.
9. McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ ve ark. Genişletilmiş viral yük kriterleri ile akut hepatit C virüsü enfeksiyonu tanısını iyileştirmek. Clin Infect Dis 2009; 49:1051.

10. Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, et al. Akut hepatit C'nin doğal seyri: uzun vadeli ileriye dönük bir çalışma. Dig Liver Dis 2003; 35:104.
11. Akhan S et al. Kronik Hepatit C'de Beş Yıllık Tedavi Sonuçları  
12)http://www.floradergisi.org/getFileContent.aspx?op=html&ref\_id=139&file\_name=2008-13-3-122-129.htm&\_pk=365502ae-9b14-43c4-a4ed-1950ba563f10
13. Liver Int. 2018 Feb;38 Suppl 1:7-13. doi: 10.1111/liv.13673.
14. Unpublished report commissioned by WHO's Global Hepatitis Programme. Imperial College Applied Modelling Group. Global investment case document.
15. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:509–516.
16. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. Hepatology. 2017 Jul.
17. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. The New England journal of medicine. 1975;292(15):767-70. 59
18. Prince AM, Brotman B, Grady GF, Kuhns WJ, Hazzi C, Levine RW, et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. Lancet. 1974;2(7875):241-6.
19. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-borne non-A, non-B Viral Hepatitis Genome. Science. 1989; 244:359.
20. Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T et al. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. Journal of General Virology. 2017;98:2- 3, doi: 10.1099/jgv.0.000672

21. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59:318.
22. N. Alazard-Dany, S. Denolly, B. Boson, and F.-L. Cosset, “Overview of HCV Life Cycle with a Special Focus on Current and Possible Future Antiviral Targets,” *Viruses*, vol. 11, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.3390/v11010030.
23. Dubuisson, J, Cosset, FL. Virology and Cell Biology of the Hepatitis C Virus Life Cycle – An update. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):3-13. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.031
24. Lohmann V. Hepatitis C Virus RNA replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:167–198.
25. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C Virus in the New Era: Perspectives in Epidemiology, Prevention, Diagnostics and Predictors of Response to Therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 2014;20 (29): 9633-9652.
26. Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *Journal of virology*. 2007;81(16):8374-83.
27. Jirasko V, Montserret R, Lee JY, Gouttenoire J, Moradpour D, Penin F, Bartenschlager R (2010) Structural and functional studies of nonstructural protein 2 of the hepatitis C virus reveal its key role as organizer of virion assembly. *PLoS Pathog* 6:e1001233
28. L. B. Dustin, B. Bartolini, M. R. Capobianchi, and M. Pistello, “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,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 22, no. 10, pp. 826–832, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.025.
29. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virüs : Morphogenesis , infection and therapy. *World journal of hepatology*. 2018;10(2):186-212.

30. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, ve diğ erleri. Hepatit C viral genotiplerinin isimlendirilmesi için önerilen bir sistem. Hepatoloji 1994; 19:1321.
31. Simmonds P, Bukh J, Combet C, ve diğ erleri. Hepatit C virüsü genotiplerinin birleş ik bir isimlendirme sistemi için fikir birliğ i önerileri. Hepatoloji 2005; 42:962.
32. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, ve diğ erleri. Hepatit C virüs ünün 7 genotip ve 67 alt tü re geniş letilmiş sınıflandırması: güncellenmiş kriterler ve genotip atama web kaynağ ı. Hepatoloji 2014; 59:318.
33. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, ve diğ erleri. Hindistan, Pencap'tan Yeni Bir Hepatit C Virüsü Genotipinin Belirlenmesi: Hepatit C Virüs ünün Sınıflandırılmasının 8 Genotipe Geniş letilmesi. J Infect Dis 2018; 218:1722.
34. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2017;2(3):161-76.
35. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY et al. Hepatitis C Virus Genotype 1b Increases Cumulative Lifetime Risk of Hepatocellular Carcinoma. Lee MH1, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, L'Italien G, Chen CJ, Yuan Y; REVEAL-HCV Study Group. Int J Cancer. 2014;135(5):1119-26. doi: 10.1002/ijc.28753
36. Farci P, Shimoda A, Wong D, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93:15394.
37. González-Peralta RP, Qian K, She JY, et al. Clinical implications of viral quasispecies heterogeneity in chronic hepatitis C. J Med Virol 1996; 49:242. 24) Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. Science 1992; 258:135.
38. Zhu YZ , Qian XJ , Zhao P ,Qi ZT.How hepatitis C virüs invades hepatocytes : the mystery of viral entry .World journal of gastroenterology.2014;20(13):3457-67.

39. Zeisel, M. B., Felmlee, D. J. & Baumert, T. F. Hepatitis C virus entry. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 369, 87–112 (2013).
40. N. Alazard-Dany, S. Denolly, B. Boson, and F.-L. Cosset, “Overview of HCV Life Cycle with a Special Focus on Current and Possible Future Antiviral Targets,” *Viruses*, vol. 11, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.3390/v11010030.
41. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Oct; 22(10): 826–832.
42. Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K. & Razavi, H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 61, S45–S57 (2014).
43. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2, 161–176 (2017).
44. Barut HŞ, Günal Ö. Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi*, 2009;22 (2): 38-43.
45. Global, Regional, and National Age–Sex Specific All-Cause and CauseSpecific Mortality for 240 Causes of Death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2015;385(9963): 117-171. DOI:10.1016/s0140-6736(14)61682-2.
46. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of Acute Hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2010;14:169-76 doi: 10.1016/j.cld.2009.11.007.
47. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Jarlais DD, Horyniak D et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet.* 2011;378(9791):571-583.
48. WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing. WHO Guidelines Approved by thr guidelines Review Committee. Geneva 2017.
49. C.-Y. Yeung, H.-C. Lee, W.-T. Chan, C.-B. Jiang, S.-W. Chang, and C.-K. Chuang, “Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and

- perspectives,” *World J. Hepatol.*, vol. 6, no. 9, pp. 643–651, Sep. 2014, doi: 10.4254/wjh.v6.i9.643.
50. J. Ghosn et al., “Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men,” *HIV Med.*, vol. 5, no. 4, pp. 303–306, Jul. 2004, doi: 10.1111/j.1468-1293.2004.00225.x.
51. Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:1-19.
52. Kara, Ğ. H. Akut viral hepatit C. *Türk Aile Hek Derg*, 2008; 12(2): 89-94.
53. Bařtuĝ, A. T. ve Bodur, H. Akut Hepatit C Tanı ve Tedavisi: Literatüre Bakıfl. *Viral Hepatit Dergisi*, 2007; 12(2): 62-67.
54. Deterding K, Wiegand J, Grüner N, Hahn A, Jäckel E, Jung M, et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virüs infection. *Zeit schrift für Gastroenterologie*.2009;47(06):531-40.
55. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, Sherman SG, Strathdee S, Ompad D, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(7):951-8.
56. Nelson, P. K., Mathers, B. M., Cowie, B., Hagan, H., Des Jarlais, D., Horyniak, D. and Degenhardt, L. 2011. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*, 378: 571-583.
57. Shiffman, M. L. 2011. *Chronic hepatitis c virus: Advances in treatment, promise for the future*. Springer Science and Business Media, pp. 463, USA.
58. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani E, Pawlotsky J, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut*. 2003;52(2):288-92.

59. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:871401
60. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592–599.
61. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, et al. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007;166:196-203.
62. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:440-446.
63. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair., EASL Governing Board representative:, and Panel members:, “EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series ☆,” *J. Hepatol.*, vol. 73, no. 5, pp. 1170–1218, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
64. European Association for the Study of Liver. Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017; 66(1): 153-94.
65. Clinical Practice Guidelines Journal of Hepatology EASL (European Association for the Study of the Liver). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018
66. Kabaçam, G. ve Önder, F. O. Hepatit C Enfeksiyonu Tedavisinin Bugünü ve Yarını. *Güncel Gastroenteroloji* 2013; 17(3): 225-231.
67. Ersöz, G. Kronik Hepatit C Tedavisinde Yeni Ğlaçlar. In: R. Güner ve F. Tabak, düz. *Viral Hepatit 2018*. Ğstanbul: Ğstanbul Tıp Kitapevleri, 2018; pp 333-46.
68. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clinics in liver disease*. 2005;9(4):601-16.
69. Martin P, Jensen DM. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(6):844-55.

70. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinetics* 2015;54:67
71. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;65:40–47.
72. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, 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.
73. R. M. Menon et al., “Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir,” *J. Hepatol.*, vol. 63, no. 1, pp. 20–29, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.026.
74. D. Banerjee and K. R. Reddy, “Review article: safety and tolerability of directacting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 43, no. 6, pp. 674–696, 2016, doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13514>.
75. L. Jancoriene et al., “Direct-Acting Antivirals Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir + Dasabuvir with or Without Ribavirin in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-Infected Treatment-Naive or Treatment-Experienced Patients with or Without Cirrhosis: Real-Life Experience in Lithuania and Latvia,” *Hepatitis Monthly*, Jan. 31, 2018. Kaynaklar 45 <https://sites.kowsarpub.com/hepatmon/articles/62105.html#abstract> (accessed Feb. 11, 2021).
76. O. M. Klibanov, S. E. Gale, and B. Santevecchi, “Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Tablets for Hepatitis C Virus

- Genotype 1 Infection,” *Ann. Pharmacother.*, vol. 49, no. 5, pp. 566–581, May 2015, doi: 10.1177/1060028015570729.
77. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, et al. Novel treatment of hepatitis C virus infection for patients with renal impairment. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016;4(4):320.
78. G. Suda et al., “Novel Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Patients with Renal Impairment,” *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 4, no. 4, pp. 320–327, Dec. 2016, doi: 10.14218/JCTH.2016.00032.
79. L. Wei et al., —Sofosbuvir–velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in Asia: a single-arm, open-label, phase 3 trial, *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 4, no. 2, pp. 127–134, Feb. 2019, doi: 10.1016/S2468-1253(18)30343-1.
80. M. Bourlière et al., —Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection, *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 22, pp. 2134–2146, Jun. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1613512.
81. Türkiye viral hepatit klavuzu 2017
82. Buz dağının görünen kısmı: HCV pozitif hastalarda tedaviye ulaşma oranları, hekimlerin yaklaşım ve farkındalıklarının değerlendirilmesi
83. *Balkan Med J* 2011; 28: 232-236 DOI: 10.5174/tutfd.2010.04053.0
84. İstanbul medeniyet üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2018 yılları arasında direkt etkili antiviral tedavi alan kronik hepatit C hastalarının klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin retrospektif incelenmesi
85. Çelik C. Anti HCV seropozitif kişilerde moleküler HCV RNA test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2013;17:56-9.
86. E. ÜçbiLek et al., “Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey,” *Turk J Med Sci*, p. 6.

87. C.-J. Liu et al., “Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir Treatment of HCV Infection in Patients Coinfected With HBV,” *Gastroenterology*, vol. 154, no. 4, pp. 989–997, Mar. 2018, doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.011.
88. M. S. Sulkowski et al., “No Evidence of Reactivation of Hepatitis B Virus Among Patients Treated With Ledipasvir-Sofosbuvir for Hepatitis C Virus Infection,” *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 63, no. 9, pp. 1202–1204, Nov. 2016, doi: 10.1093/cid/ciw507
89. Calleja, J. L., Crespo, J., Rincón, D., Ruiz-Antorán, B., Fernandez, I., Perelló, C., Gea, F., Lens, S., García-Samaniego, J., Sacristán, B., García-Eliz, M., Llerena, S., Pascasio, J. M., Turnes, J., Torras, X., Morillas, R. M., Llaneras, J., Serra, M. A., Diago, M., ... Mariño, Z. (2017). Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *Journal of Hepatology*, 66(6), 1138–1148.
90. Çakmak E. Türkiye’de kronik Hepatit C Genotip 1 hastalarında direkt-etkili oral antiviral tedavinin gerçek yaşamda etkinliği ve güvenliği. *Cumhuriyet Medical Journal*.40(1):56-64
91. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:645–653
92. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, Kioka K, Setze C, Pilot-Matias T, Patwardhan M, Vilchez RA, Burroughs M, Redman R. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62:1037–1046.

93. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1)
94. Evaluation of Direct Acting Antivirals Efficiency in Turkish Patients with Chronic Hepatitis C Under Strict Rules doi: 10.5812/hepatmon.62390
95. Viganò, M., Andreoni, M., Perno, C. F., Craxi, A., Aghemo, A., Alberti, A., Andreone, P., Babudieri, S., Bonora, S., Brunetto, M. R., Bruno, R., Bruno, S., Calvaruso, V., Caporaso, N., Cartabellotta, F., Ceccherini-Silberstein, F., Cento, V., Ciancio, A., Colombatto, P., ... Zignego, A. L. (2019). Real life experiences in HCV management in 2018.
96. Direkt Etkili Antiviral Tedavi Alan Kronik Hepatit C Hastalarının Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Bulgularının Prognoz Açısından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
97. Rodrigues J, Tato-Marmho R, Mota-Filipe H, Martins A, Martins J, Andreozzi V, et al. Evidence of impressive real world SVR from the Portuguese ledipasvir/sofosbuvir and 65 Sofosbuvir Universal Coverage Program to eradicate (eliminate) hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2016;64(2):224.
98. Tabak F, Cuvalci NO, Kurtaran B, Onlen Y, Sari ND, Kaya S, et al. Effectiveness and safety of direct-acting antiviral therapies in chronic hepatitis C infections patients with cirrhosis in Turkey. *Journal of Hepatology*. 2018;68:297-8.
99. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine 1 Ocak 2010-07 Nisan 2021 Tarihleri Arasında Başvuran Kronik Hepatit C Tanılı Hastaların Oral Tedavi Yanıtlarının Geriye Dönük Değerlendirilmesi
100. Pons M, Santos B, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Riveiro-Barciela M, Esteban R, et al. Rapid liver and spleen stiffness improvement in compensated advanced chronic liver disease patients treated with oral antivirals. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2017;10(8):619-29.

101. Huynh, T., Zhang, J., & Hu, K. Q. (2018). Hepatitis C Virus Clearance by Direct-acting Antiviral Results in Rapid Resolution of Hepatocytic Injury as Indicated by Both Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransf
102. Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic HCV Infection Results in Liver Stiffness Regression Over 12 Months Posttreatment *Dig Dis Sci* (2018) 63:486–492 <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4749-x>

