

**KRONİK HEPATİT C İLE TAKİPLİ HASTALARDA DİREKT
ETKİLİ ANTİVİRALLERİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR YUSUF CİHAT TÜRKMENOĞLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

**KRONİK HEPATİT C İLE TAKİPLİ HASTALARDA DİREKT
ETKİLİ ANTİVİRALLERİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR YUSUF CİHAT TÜRKMENOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF DR MURAT BIYIK

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a ve diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof..Dr. Murat BIYIK'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım

Arş. Gör. Dr YUSUF CİHAT TÜRKMENOĞLU

KONYA /2024

ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmada HCV RNA pozitifliği olan hastalara başlanan direkt etkili antiviral ilaçların tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada 01 Ocak 2015 - 01 Mart 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde HCV RNA pozitif direkt etkili antiviral başlanan hastalar dahil edilmiştir.

BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı'nda yapılan bu çalışmaya 2015-2023 tarihleri arasında başvuran ve Hepatit C Virüsü (HCV) pozitif olan 146 hasta dahil edildi. Hastaların %56,8'i (n=83) erkek, yaş ortalaması 53,75±19,97 yıl idi. HCV genotiplemesine göre 83 (%56,8) hastanın tip1b, 34 (%23,3) hastanın tip3 olduğu kaydedildi. HCV pozitif olan hastaların %21,9'unda (n=32) iv madde kullanımı, %22,6'sında (n=33) siroz, %4,8'inde (n=7) hepatoselüler karsinom (HCC) mevcuttu. Hastalarda kullanılan tedavi grupları (Glecaprevir + Pibrentasvir), (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir), (Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin), (Ledipasvir + Sofosbuvir), (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin) olarak belirlendi. İlaç grupları arasında SVR yanıtı açısından bir fark saptanmadı. Hastaların zamanla HCV RNA değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (p<0,001). Başlangıca göre tedavinin 4. haftası, 12. haftası ve 12. ayında HCV RNA düzeyinin anlamlı düzeyde düştüğü tespit edildi (p<0,001).

SONUÇ

Kronik hepatit C'li hastalarda direkt etkili antivirallerin hastalığın tedavisinde etkinliği çok yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Kronik hepatit C tedavisinde direkt etkili antivirallerin kullanımının yaygınlaştırılması ve direkt etkili antiviral ajanlara ulaşımın kolaylaştırılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER

Direkt etkili antiviral (DAA), hepatit C virüsü, HCV RNA, kalıcı virolojik yanıt (SVR)

ABSTRACT

PURPOSE

This study aimed to evaluate the treatment effectiveness of direct-acting antiviral drugs administered to patients with HCV RNA positivity.

METHOD

In this retrospective study, patients who started direct-acting antiviral treatment for HCV RNA positivity between January 1, 2015, and March 1, 2023, at Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Hospital were included.

RESULTS

A study conducted at the Department of Gastroenterology, Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital, included 146 patients who tested positive for Hepatitis C Virus (HCV) between 2015 and 2023. Of these patients, 56.8% (n=83) were male, with a mean age of 53.75 ± 19.97 years. According to HCV genotyping, it was recorded that 56.8% (83 patients) had genotype 1b, while 23.3% (34 patients) had genotype 3. Among HCV-positive patients, 21.9% (n=32) reported intravenous drug use, 22.6% (n=33) had cirrhosis, and 4.8% (n=7) had hepatocellular carcinoma (HCC). The treatment groups administered to the patients were defined as follows: Glecaprevir + Pibrentasvir, Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir, Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin, Ledipasvir + Sofosbuvir, Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin. No significant difference in sustained virologic response (SVR) was observed between the drug groups. Statistically significant decreases in HCV RNA levels over time were found among the patients ($p < 0.001$). Significant reductions in HCV RNA levels were noted at the 4th week, 12th week, and 12th month of treatment compared to baseline ($p < 0.001$).

CONCLUSION

Direct-acting antivirals demonstrate high effectiveness in the treatment of chronic hepatitis C patients. It is emphasized that the use of direct-acting antivirals in the treatment of chronic hepatitis C should be expanded, and access to direct-acting antiviral agents should be facilitated.

KEYWORDS: Direct-acting antiviral (DAA), hepatitis C virus, HCV RNA, sustained virological response (SVR)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1HepatitC	2
2.2Epidemiyoloji	3
2.2.1 HCV prevalansı.....	3
2.2.2 Risk faktörleri	5
2.2.3 Komorbiditeler ve mortalite.....	6
2.3 Mekanizmalar/Patofizyoloji	6
2.3.1 HCV yaşam döngüsü.....	7
2.3.2 Patofizyoloji ve doğrudan etkili antiviraller (DAA)	8
2.3.3 İmmun yanıt	9
2.3.4 HCV ile ilişkili karaciğer bozukluklarının patogenezi.....	10
2.4 Teşhis, Tarama ve Önlem	11
2.4.1 Klinik seyir.....	11
2.4.2 Tanı ve takip	11
2.4.3 Tanı algoritması	12
2.5Hastalığın Yönetimi.....	15
2.5.1 Akut hepatit C’de yönetim.....	15
2.5.2 Kronik hepatit C’de yönetim	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı	20
3.2Çalışma Popülasyonu.....	20
3.3Araştırma Prosedürü	20
3.4Etik Konular	21
3.5İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	32

6. SONUÇLAR.....	38
7. KAYNAKÇA	38

ŞEKİLLER

Şekil 1.Viremik hepatit C virüsü (HCV) prevalansının ve ülke başına tahmin edilen toplam HCV enfeksiyonlarının şematik gösterimi.	4
Şekil 2. Ülke gelir düzeyine göre HCV genotiplerinin dağılımı.....	5
Şekil 3. Viral bağlanma, kltrin aracılı endositoz, poliprotein translasyonu ve işleme, RNA replikasyonu ve son olarak viral toplanma ve salıvermeyi içeren hepatit C virüsü (HCV) yaşam döngüsünün şematik gösterimi.	8
Şekil 4. HCV tanı algoritması (eksi ok negatif sonuçları, artı ok pozitif sonuçları gösterir). ..	13
Şekil 5. Doğrudan etkili antiviral ajanların özellikler.	19
Şekil 6: HCV RNA düzeyinin Zamanla Değişimi	25
Şekil 7: Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemde AST Düzeylerinin Dağılımı	27
Şekil 8: Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemde ALT Düzeylerinin Dağılımı.....	28
Şekil 9: Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemde Total Bilirubin Düzeylerinin Dağılımı	28
Şekil 10: Tedavi Gruplarına Göre HCV RNA Düzeyinin Zamanla Değişimi.....	30
Şekil 11: KBH Olan Hastalarda HCV RNA Düzeyinin Zamanla Değişimi.....	31

TABLULAR

Tablo 1.Çeşitli tedavi rejimlerin antiviral aktivitesi.....	17
Tablo 2: Demografik, Genotip ve Komorbidite Verilerinin Dağılımı	22
Tablo 3: Başvuru Tarihlerine Göre HCV Genotiplerinin Dağılımı	23
Tablo 4: Iv madde kullanımında genotip dağılımı	23
Tablo 5: Sirotik hastalarda genotip dağılımı.....	23
Tablo 6: Tedavi İlişkili Verilerin Dağılımı	24
Tablo 7: HCV RNA düzeyinin Zamanla Değişimi	24
Tablo 8: CHİLD-PUGH ve MELD Skorlarının Zamanla Değişimi	26
Tablo 9: Hemogram ve Biyokimya Parametrelerinin Dağılımı	26
Tablo 10: Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemlerde AST, ALT, Bilirubin, Kreatin, Albumin ve INR Düzeylerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 11: Genotip Gruplarında Tedavi Verilerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 12: KBH Olan Hastalarda HCV RNA düzeyinin Zamanla Değişimi	30
Tablo 13:Tedavinin 12. Haftasında Yanıtsız Olan Hastalarda Ek hastalık, Genotip Dağılımı, HbsAg Pozitifliği ve Tedavinin Değerlendirilmesi	32

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ALT: Alanin Aminotransferaz
AST: Aspartat Aminotransferaz
DAA: Doğrudan Etkili Antiviral Ajanlar
EASL: Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği
HBV: Hepatit B virüsü
HCC: Hepatosellüler Karsinom
HCV: Hepatit C Virüsü
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HRQOL: Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi
IFN: İnterferon
NEÜ: Necmettin Erbakan Üniversitesi
NK: Doğal Öldürücüler
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
IU: International Unit
RAS: Resistance-Associated Substitutions
RNA: Ribonükleik Asit
SVR: Kalıcı Virolojik Yanıt
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik hepatit terimi, değişik derecelerde hepatik nekroz ve inflamasyonun en az altı ay devam ettiği karaciğer hastalığını ifade etmektedir. Kronik hepatitler birkaç kategoride değerlendirilmiştir. Bunlar; kronik viral hepatitler, ilaçla indüklenen kronik hepatitler ve otoimmün kronik hepatitlerdir (Harrison & Harrison, n.d.). Hepatit C virüsü (HCV) kronik karaciğer hastalığının başlıca nedenlerinden biridir (Pawlotsky et al., 2020). HCV bulaşması en belirgin şekilde enfekte kişilerden kan transfüzyonu, enfekte cerrahi aletler, cinsel temas, organ transplantasyonu ya da iv uyuşturucu kullanımı sonrasında gerçekleşir (Barut & Günal, 2009). HCV enfeksiyonu olanların yaklaşık %25’inde sarılıkla seyreden akut hepatit tablosu gelişebilir. Enfeksiyonu olanların yaklaşık %70’inde (%50-85 arası) kronik hastalık (RNA pozitif) gelişir (Barut & Günal, 2009). Hepatit C ile enfekte kronik hastalık gelişen bireylerde hepatosellüler kanser (HCC) ve siroz gelişme riski mevcut olup hepatit C tedavisindeki yeni gelişmeler ışığında yüksek ölçüde engellenebilmektedir (Aydın & Dülger, 2018). Hepatit C ile enfekte bireyler için rutin bir tarama programı henüz ülkemizde bulunmamakla birlikte bazı özel durumlarda hastalarda tarama yapılabilir. Cerrahi operasyon öncesi diyalize girecek hastalarda kan bağısı sırasında kişiler hepatit C açısından da değerlendirilmektedir. Kronik hepatit C’li hastalarda tarama anti-HCV ile yapılmaktadır. Çoğu hasta için negatif bir antikör testi, hastanın kronik HCV enfeksiyonu olmadığını gösterir ve daha fazla değerlendirme gerektirmez. Anti-HCV pozitifliği olan kişilerde HCV RNA ile virüsün aktivitesi tedavi gerekliliği değerlendirilmektedir (Sanjiv Chopra & Sanjeev Arora, 2022). Hepatit C virüsü eradikasyonu ile kompanze sirozlu hastalarda dekompanzasyona ilerlemenin azaldığı, portal hipertansiyon ve hepatosellüler kanser (HCC) oluşum riskinin azaldığı, fibrozisin gerilediği gösterilmiştir (Calvaruso & Craxì, 2020). Bunun yanı sıra, siroz aşamasında HCV eliminasyonu sağlanan hastalarda, azalmakla birlikte, HCC riskinin hâlen devam ettiği iyi bilinmektedir. Bu yüzden, hastaların mümkün olan erken dönemlerde tanı konulması ve tedavi edilmeleri esastır (Calvaruso & Craxì, 2020). Tamamen tedavi edilebilir bir hastalık olması komplikasyonların önlenabilir olması, bulaştırıcılığın tedavi sonrası engellenebilir olması sebebiyle HCV ile enfekte kişilerin erken tanı alması tedavi edilmesi önemlidir. Son yıllarda HCV ile ilgili yeni gelişmeler ve başarılı tedaviler sayesinde HCV eradikasyon tedavisinde önemli adımlar atılmıştır. Sadece interferon (IFN) bazlı tedavilerin yerini direkt etkili antivirallerin (DAA) almasıyla tedavi

başarıları artmıştır. Bu noktadan hareketle 2015-2023 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran hastaların kullandığı DAA'ların etkinliğinin, hastanın kullandığı ilacın hastanın tolere edebilirlik derecesi, tedavi başarısı, hastanın genotip ve ek hastalıklarının tedavi başarısına etkisi gibi birçok farklı nokta göz önüne alınarak tedavi etkinliği araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hepatit C

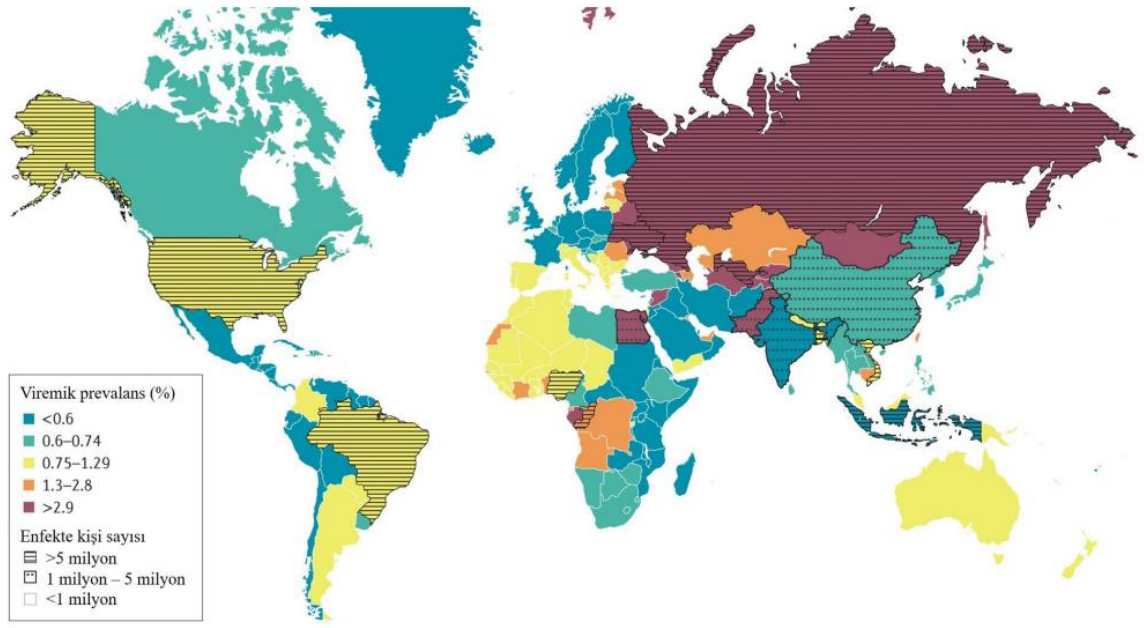
Hepatit C, Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsü olan hepatit C virüsünün (HCV) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır (Manns et al., 2017). HCV enfeksiyonu akut hepatit C'ye neden olabilir; akut enfeksiyonu takiben hastaların %50-80'inde kronik hepatit C gelişir. Kronik HCV enfeksiyonu, karaciğer fibrozu, siroz, HCC ve ölüme yol açabilen kronik bir inflamatuvar hastalık sürecini tetikler (Stanaway et al., 2016). Hepatit C dünyada karaciğer nakli için önde gelen nedenlerden bir tanesidir (Burra et al., 2016).

Virüsün keşfedilmesinden bu yana, temel ve klinik araştırmalar arasındaki yoğun etkileşim, teşhis araçlarında ve tedavi stratejilerinde sürekli ilerlemeye yol açmıştır (Zeisel et al., 2013). İnterferon (IFN) bazlı tedavilerin hakim olduğu bir dönem sonrasında, hastaların çoğunda kronik HCV enfeksiyonunu tedavi eden DAA bazlı rejimler olarak bilinen hedefe yönelik ilaçlar geliştirilmiştir (González-Grande et al., 2016). Hepatit C'de tedavi, tedavinin bitiminden 12 hafta sonra kanda HCV RNA saptanmaması olarak tanımlanır. Yani, kalıcı virolojik yanıt (SVR) gelişmesi tedavi açısından önemlidir. Önceki IFN tabanlı rejimlerin aksine, hastaların yaşam kalitesi DAA tedavisi aldıklarında daha da artmaktadır (Younossi et al., 2014). Tanı yöntemleri, anti-HCV, serumdaki HCV RNA ölçümüyle birlikte genotipleme, subtip belirleme ve resistance-associated substitutions (RAS) analizini içerir. RAS, yeni DAA tabanlı rejimlerle tedavi başarısızlıklarının moleküler temelini oluşturan viral RNA'daki aminoasit kısımlardır (Malandris et al., 2021).

2.2 Epidemiyoloji

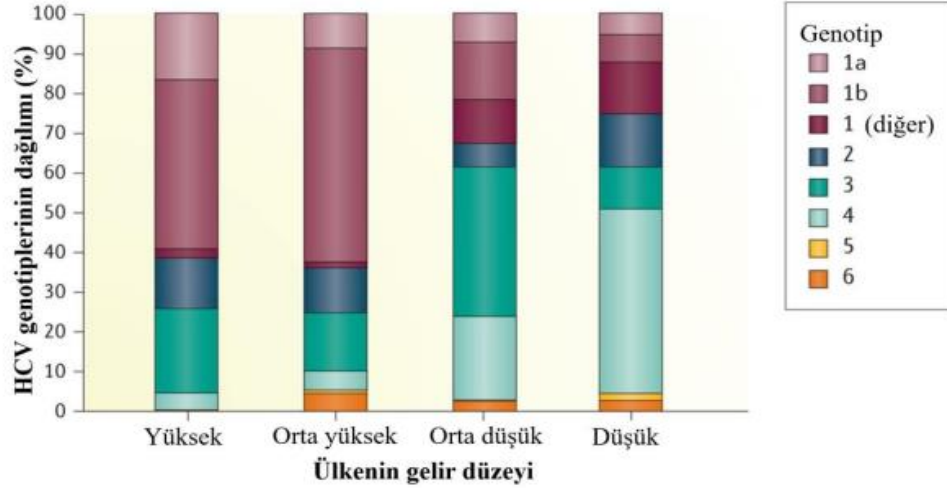
2.2.1 HCV prevalansı

Anti-HCV antikor pozitifliğine dayalı olarak HCV ile enfekte olmuş bireylerin küresel prevalansının dünya çapında çoğu ülkede HCV enfeksiyon sıklığı karşılaştırılabilir düzeydedir. Tüm dünyada 170 milyon kişi enfektedir (Harrison & Harrison, n.d.). Bu kişilerin bir kısmı şu anda HCV ile enfekte değildir; bazıları ya kendiliğinden ya da tedavi sonucunda iyileşmiştir. Bu nedenle HCV RNA pozitifliği daha düşüktür. Dünyada HCV ile enfekte kişi sayısının %1 (aralık: %0,8-1,14) yani 71 milyon (aralık: 62-79 milyon) olduğu tahmin edilmektedir (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017). Düşük gelirli ülkelerdeki HCV bildirilme oranları ile yüksek gelirli ülkelerdeki HCV bildirilme oranları arasında fark olması bu verilerin güvenilirliğini sınırlandırmaktadır (Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017). HCV enfeksiyonunun prevalansı dünya genelinde önemli farklılıklar göstermektedir; en yüksek enfeksiyon oranı, geçmişte veya şu anda iyatrojenik enfeksiyon sıklığı fazla olan ülkelerde bulunur (Şekil 1). Kamerun, Mısır, Gabon, Gürcistan, Moğolistan, Nijerya ve Özbekistan gibi ülkeler yetişkin popülasyonda >%5'lik bir anti-HCV antikor prevalansına sahiptir (Sharvadze et al., 2008)(Njouom et al., 2012). Batılı ülkeler küresel HCV enfeksiyonlarının yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Çin, Pakistan, Hindistan, Mısır ve Rusya toplam viremik HCV enfeksiyonlarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır (Gower et al., 2014). Hepatit C ile enfekte birey sayısının yaş dağılımı bazı ülkelerde virüsün bulaşma kaynağı ile alakalıdır. Enjeksiyon ile uyuşturucu kullanımının yüksek olduğu ülkelerde (Avustralya, Çek Cumhuriyeti, Finlandiya, Lüksemburg, Portekiz, Rusya ve Birleşik Krallık) HCV ile enfekte olmuş nüfusun pik yaptığı yaş 30'ların ortalarındayken, iyatrojenik enfeksiyonların neden olarak baskın olduğu ülkelerde pik yaş genellikle daha ileridir (50-60 yaş) (Hatzakis et al., 2015; Razavi et al., 2014).



Şekil 1. Viremik hepatit C virüsü (HCV) prevalansının ve ülke başına tahmin edilen toplam HCV enfeksiyonlarının şematik gösterimi.

HCV genotip dağılımı bölgeler arasında farklılık göstermektedir (Şekil 2). HCV genotip tip1 dünya çapında en yaygın olanıdır (%49,1), bunu genotip tip3 (%17,9), tip4 (%16,8) ve tip2 (%11,0) takip etmektedir. Geriye kalan <%5'ten genotip tip5 ve tip6 sorumludur. Genotip tip1 ve tip3 dünya çapında yaygın olmakla birlikte, genotip tip4 ve tip5'in en büyük oranı düşük gelirli ülkelerdedir (Petruzziello et al., 2016).



Şekil 2. Ülke gelir düzeyine göre HCV genotiplerinin dağılımı

Hepatit C virüsü (HCV) çok heterojen bir virüsdür; şimdiye kadar yedi genotip tespit edilmiştir, ancak en sık görülen 6 tip üzerinde yoğunlaşmıştır. Genotip tip1, Amerika, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Orta Asya ve Doğu Asya'da daha yaygındır. Genotip tip3 en çok Hindistan'da ve Pakistan'da görülürken, genotip tip4 Mısır'da ve Orta Sahra altı Afrika'da hakimdir. Genotip tip5, Güney Afrika'daki HCV enfeksiyonlarının üçte birinden fazlasını oluşturur, genotip tip6 ise Güney Doğu Asya'da bulunur (Manns et al., 2017).

2.2.2 Risk faktörleri

HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu parenteral olup daha sıklıkla iv uyuşturucu madde için kullanılan kontamine olmuş enjektörlerin birlikte kullanılması sonucu bulaşmakla birlikte hastanedeki paranteral girişimler ve kan transfüzyonları ile de bulaşabilmektedir. Aynı zamanda cinsel yolla ve anneden bebeğe de bulaştığı da bilinmektedir (Alter et al., 2003; Schmidt et al., 2014). İyatrojenik sebeplerin en sık nedeni kan transfüzyonu öncesi tarama testlerinin yapılmadığı zamanlarda yapılan kan transfüzyonları eski zamanlarda kullanılan cam ve çoklu enjeksiyon yapılan enjektörler birer risk faktörü olarak görülmektedir. Bu risk faktörlerinin önemi açısından ülkeler arasında farklılıklar vardır. Gelir düzeyi düşük ülkelerde halen risk faktörü olarak cam ve çoklu enjeksiyon yapılan enjektörler risk faktörü iken yüksek gelirli ülkelerde daha çok uyuşturucu madde kullanımı risk faktörü olarak ön plandadır (Dalgard et al., 2009; Mann et al., 2009). Geçmişte sağlık hizmetlerinde çalışanlar ve sağlık hizmeti alanlar arasında delici kesici alet

yaralanmaları nedeniyle bulaş sık olarak görülmekteydi. Halen günümüzde steril olmayan ortamlarda dövme yaptırmak, hastanelerde delici kesici alet maruziyeti sonrası hepatit C bulaşı açısından risk faktörü olarak kabul görmektedir (Moyer & U.S. Preventive Services Task Force*, 2013). Hepatit C'li hastaların büyük bir kısmında özellikle batı ülkelerinde %40 kadar vakada herhangi bir risk faktörü belirlenmemektedir (Manns et al., 2017).

2.2.3 Komorbiditeler ve mortalite

Kronik hepatit C enfeksiyonu hepatik fibroz, siroz, HCC ile sonlanabilmektedir. Bu hastalık evreleri hepatit C ile ilk enfekte olunan yaş ve hepatit C virüsü ile enfekte olunan zamanla ilişkilidir (Osaki & Nishikawa, 2015). Kronik hepatit C ye bağlı HCC dekompanse siroz oranları tedavi ve tarama imkanları yetersiz olan veya olmayan ülkelerde sayıca daha fazla görülmektedir (Alfaleh et al., 2015; Gane et al., 2015; Wedemeyer et al., 2014). Karaciğer ile ilgili komplikasyonlara ek olarak, kronik HCV enfeksiyonu olan kişilerde hematolojik maligniteler ve hematolojik patolojilerin gelişme olasılığı yükselmektedir (Negro et al., 2015). Aynı zamanda bu hastalarda gelişen serebrovasküler hadiseler ve miyokard perfüzyon bozukluğu sonucu kardiyak mortalitede artışı sebep olabilecek insülin direnci ve diyabet riski yüksektir (Negro et al., 2015). Halsizlik, kronik HCV enfeksiyonu olanlarda ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) daha düşük olan hastalarda daha fazla gözlenmektedir. Halsizlik ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi skorları kesin virolojik yanıt elde edildikten sonra düzelir (Manns et al., 2017).

2.3 Mekanizmalar/Patofizyoloji

HCV, flavivirüse benzer özelliklere sahip, tek sarmallı bir RNA virüsüdür (hepacivirus). En az altı ana HCV genotipi belirlenmiştir (Francisco et al., 2020). HCV, Flaviviridae familyasında Hepacivirus genusundaki tek üyedir. HCV genomu, translasyon sonrası 10 viral protein oluşturmak üzere bölünen, yaklaşık 3000 aminoasitten oluşan bir virüs poliproteinini kodlayan tek gen içerir (Harrison & Harrison, n.d.). Genomunun 5' ucu, nükleokapsid core proteini olan C, iki adet zarf glikoproteini olan E1 ve E2 ve bir membran proteini olan p7 gibi dört adet yapısal proteini kodlayan genlere komşu olan çözümlenmemiş bir bölge içerir (Harrison & Harrison, n.d.). Genomun 3' ucu da çözümlenmemiş bir bölge içerir ve 6 adet yapısal olmayan protein (NS) için genleri kapsar, bu proteinler NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'dir (Harrison & Harrison, n.d.). Virüs replikasyonunda önemli olan NS proteinler NS3 helikaz, NS3-NS4A serin proteaz ve NS5B RNA bağımlı RNA polimerazdır (Harrison & Harrison, n.d.). HCV bir aracı DNA kullanarak replike

olmadığından dolayı konak genomuna entegre olmaz (Harrison & Harrison, n.d.). Nükleotid sekanslama ile en azından 6 farklı genotiple beraber genotipler içerisinde de 50'den fazla subtip tanımlanmıştır (Harrison & Harrison, n.d.). Ek olarak, antiviral tedaviye yanıt açısından genotipler arasında da farklılıklar vardır, bununla birlikte genotipler arasındaki patojenite farklılıkları olabildiğini gösteren yayınlar mevcuttur (Harrison & Harrison, n.d.).

2.3.1 HCV yaşam döngüsü

Viral bağlanma, iki zarf glikoproteini olan E1 ve E2'yi, lipoviropartiküllerin yüzeyinde bulunan apolipoproteinleri ve birkaç hücre yüzeyi molekülünü içerir (Şekil 3) (Preciado et al., 2014).

HCV virionları konakçının hücrel reseptörlerine E2 yoluyla bağlanır. HCV parçacıkları hücreye bağlandıktan sonra pH'a bağımlı ve klatrin aracılı endositoz yoluyla içselleştirilir. Giriş üzerine viral genom, nükleokapsitten sitoplazmaya salınır ve ardından translasyona uğrar. NS4B daha sonra viral replikasyon için iskele görevi gören membranöz ağların oluşumunu indükler. Genom amplifikasyonu ve protein ekspresyonundan sonra yeni nesil virionlar, yapısal salgı yolu yoluyla birleştirilir ve salınır (Preciado et al., 2014). E1 zarf glikoproteininin fusogen (hücre füzyonunu kolaylaştıran glikoprotein) olduğu düşünülmektedir (Manns et al., 2017).

yanı sıra miR-122 antagonistleri piyasaya çıkartılmış ancak güvenlik sorunları pratikte uygulama açısından beklemeye neden olmuştur (Janssen et al., 2013).

DAA'lara karşı direnç

Günümüzde HCV tedavisinde etkin şekilde kullanılan DAA'larla yapılan kombinasyon tedavi rejimleri kalıcı virolojik yanıtı (SVR) %95 oranında sağlamakla birlikte %5 lik bir tedavide başarısızlık gözlemlenebilmektedir. Dirençle ilişkili durumlar (RAS), genellikle virolojik başarısızlıktan sonra tespit edilir, ancak gerçek hayattaki DAA başarısızlıklarındaki rolleri hala tartışılmaktadır. DAA başarısızlığı olan hastalarda RAS sıklığının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sebeple HCV tedavi rejimleri belirlenirken genotip tayini yapılması önemli olduğu ifade edilmektedir. RAS'ların tanımlanması, HCV'nin yeniden tedavisi için en uygun ilaçların seçimine yol gösterebilir (Di Stefano et al., 2021).

2.3.3 İmmun yanıt

Hepatit C virüsü ile savaşta hem doğrudan etki hem de edinsel immün yanıtlar önemlidir. Doğrudan etki için doğal öldürücü (NK) hücreler, HCV enfeksiyonuna karşı savunmada rol oynuyor gibi görünmektedir; belirli NK hücre reseptör genlerinin virüsle savaşta etkin rol oynadığı gösterilmiştir (Khakoo et al., 2004). Hepatit C'li hastalarda geliştirilen adaptif yanıtlarda humoral antikorlar ve T hücreleri rol almaktadır. Hepatit C'de antikor yanıtı virüs genetik yapısının hızlı değişimine bağlı olarak herhangi bir etkisi yok gibi görünse de bunun aksini gösteren yayınlar mevcuttur (Yu et al., 2004). Vücuttaki çoğu enfektif olaya müdahale konusundaki komut T hücrelerinde mevcuttur. Spesifik CD4+ ve CD8+T hücrelerinin göstermiş olduğu yanıt ve bu yanıtın büyüklüğü ile ilişkili olarak enfeksiyonun kalıcılığı belirlenir (Gerlach et al., 1999). CD8+ ile yapılan birkaç çalışmada CD8+ kaybının viral kalıcılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut HCV'den kronik HCV enfeksiyonuna geçişte CD8+T hücrelerinde azalma olduğu gösterilmiştir (Grakoui et al., 2003). Hepatit C virüsü bu nedenle insan vücudunda kalıcı olabilmek adına birkaç immün sistemden kaçış mekanizması geliştirmiştir (Bowen & Walker, 2005). HCV NS3/4A proteini, IFN yolunu indüklemek için HCV patojeni ile ilişkili moleküler modellere tepki veren iki konakçı sinyal yolunu aktif bir şekilde etkisiz hale getirebilir (Heim & Thimme, 2014). Ayrıca, kronik HCV enfeksiyonuna ilerleme immün yanıtın değişmesi ile ilişkilidir. Mukoza ile ilişkili T hücresi seviyeleri, kronik HCV enfeksiyonunda ciddi şekilde azalır (Hengst et al., 2016).

Yapılan alışmalar göstermiştir ki doğal ve edinsel immun yanıtlar arasında kesin etkileşim ve viral kalıcılık açısından kesin bir sonuca varılamamıştır (Manns et al., 2017).

2.3.4 HCV ile ilişkili karaciğer bozukluklarının patogenezi

Karaciğerdeki stellat hücrelerin miyofibroblastlara dönüşümü ile karakterize edilen fibrojeniz, kronik HCV enfeksiyonunun ana komplikasyonudur (Yamane et al., 2013). Bu durum ilerleyici karaciğer fibrozuna ve en sonunda siroza kadar gidebilir. Fibrojenizin önemli nedenlerinden biriside bölgesel inflamasyondur. Kronik hepatit C viral epitoplari bulunduran hepatositlere karşı oluşan oksidatif stres ve immun yanıt nedeniyle kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Neumann-Haefelin & Thimme, 2013). Yardımcı T hücresi kronik hepatit C enfeksiyonda artmış olup kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, enfekte hepatositlerde birçok büyüme faktörü, kemokin ve sitokin salınır. Bunlar bağışıklık hücrelerinin artışına, lokal inflamatuvar yanıtın sürdürülmesine ve fibrojenize zemin hazırlar (Nishitsuji et al., 2013). Hepatit C virüsü doğrudan karaciğerdeki stellat hücreler ile etkileşime girerek fibrojenizi hızlandırıp siroza giden süreci hızlandırabildiği gösterilmiştir (Yamane et al., 2013). HCV enfeksiyonu sırasında HCV proteinleri ile hücre döngüsünün düzenlenmesinde yer alan proteinlerin etkileşiminden ve oksidatif stres tarafından indüklenen DNA hasarı ile hücre döngüsü kontrol noktalarının düzensizliği sebebi ile karaciğerdeki fibrojenizin arttığı gösterilmiştir (Manns et al., 2017).

Karaciğer sirozu gelişen hepatit C ile enfekte hastaların yaklaşık %4-5'inde HCC gelişmektedir. HCV ile enfekte olup da sirozu olmayanlarda HCC gelişmesi nadir gözlemlenmiş olup HCC'nin asıl nedeninin siroz olduğu görülmüştür (El-Serag, 2012). Bununla birlikte HCV'nin kanserojen süreçte etkin olduğu gösterilmiştir. Hücresel döngüdeki kontrol yolaklarına etki ederek lokal inflamasyon ve oksidatif strese bağlı gelişen hepatositlerde değişikliğe yol açarak kanserojen süreçte etkili olmaktadır (Rusyn & Lemon, 2014).

2.4 Teşhis, Tarama ve Önleme

2.4.1 Klinik seyir

Birçok vakada akut enfeksiyon herhangi bir belirti olmaksızın ve klinik olarak herhangi bir hastalık olmaksızın ortaya çıkar. Akut hepatit C'li hastaların küçük bir kısmında karın ağrısı, sarılık, eklem ağrısı ve yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Akut hepatit C vakalarının %85'i kronik hepatit C'ye ilerler. Bunun sonucunda hastalarda dekompanse siroz, karaciğer sirozu ve HCC gibi durumlara ilerleme olabilir (Manns et al., 2017).

Kronik viral hepatit C'de hastalık dekompanse karaciğer hastalığına ilerlemeden önce, hastalarda yorgunluk, kilo kaybı, kas ve eklem ağrısı veya sağ üst kadranda rahatsızlık hissi, ağrı veya kaşıntı gibi nonspesifik semptomlar gözlemlenebilir. Hastalıktaki ilerleme birçok sebebe bağlı artabilir. Bunlardan bazıları hastanın yaşı cinsiyeti hepatit B virüsü (HBV) ve HIV gibi ek viral hastalıkları olması hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan etkenlerdir. Kronik hepatit C'li birçok hasta uzun yıllar asemptomatik olarak kalıp son dönemde dekompanzasyon semptomları gelişince farkına varılabilir (Üçbilek & Kaymakoglu, 2019).

Akut ve kronik hepatit C enfeksiyonunun seyri konağın immun sistemine göre farklı seyretmektedir. Viral çoğalma seviyesi hastalığın seyrini ve sonucunu göstermemektedir; ancak tedavi yanıtının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hepatit C'deki genotip farklılıkları da hastalıkta klinik seyir ve tedavi yanıtında farklılıklara sebep olabilmektedir. HCV genotip tip3 diğer genotiplerden daha sık HCC'ye sebebiyet verebilmektedir ve daha agresif seyretmektedir. HCV genotip tip1 ile enfekte olgular ise İFN + Ribavirin ile tedavide zorlanılan grupta yer almaktadır. HCV genotip tip3 ise DAA'larla zor tedavi edilen grupta yer almaktadır (Manns et al., 2017).

2.4.2 Tanı ve takip

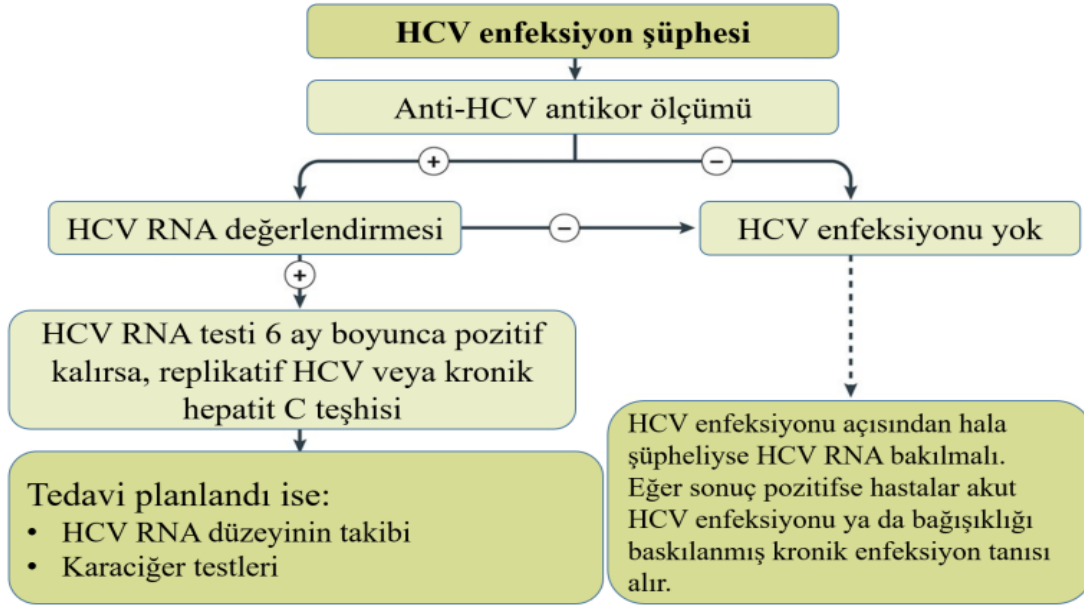
Hepatit C enfeksiyonunun tespiti için çeşitli viral markerlerden yararlanılabilmektedir. Serum veya plazmada çalışılan anti-HCV antikorların tespiti bu testlerden biridir. Bu test hassas ve spesifik olmasının yanı sıra görece daha ucuzdur. Anti-HCV antikor tespit virüs vücuda girdikten 2-8 hafta arasında tespit edilebildiğinden erken

dönemdeki enfeksiyonların atlanma olasılığı mevcuttur. Kronik enfeksiyon gelişen kişilerde anti-HCV antikor pozitifliği devam etmektedir (Chevaliez et al., 2012). Hastalar hepatit C virüsünden tamamen kurtulsalar bile anti-HCV pozitifliği uzun yıllar devam edebilmektedir (Takaki et al., 2000). Anti-HCV antikor testi olarak orta ve düşük riskli temaslıları ve şüphelileri taramak için kullanılabilir. Bu testin tarama testi olarak kullanılmasının bir diğer sebebi ise sadece serum ve plazmadan değil parmaktan alınan kan örneği ile bile çalışılabilir olmasıdır (Kania et al., 2013; Lee et al., 2011). HCV RNA ise aktif enfeksiyonu göstermekle birlikte saptanması ve sayısal olarak gösterilmesi tedavi verilmesi gereken hastaları belirlemek tedavi yanıtını değerlendirmek, DAA'lara olan direnci belirlemek için önemli bir testtir (European Association For The Study Of The Liver, 2023). HCV RNA tespiti real time PCR ile yapılmaktadır ayrıca çok hassas ve spesifik olarak ölçülmektedir. Sonuçlar, mililitre başına IU cinsinden ifade edilir. HCV genotiplendirmesi ise tedavi planı açısından son derece önemlidir (Chevaliez et al., 2009, 2012). HCV kor antijeni hepatit C virüs replikasyonunun bir diğer göstergesi olup kanda tespit edilebilmektedir. Bu nedenle HCV RNA ya alternatif olarak kullanılabilir (Bouvier-Alias et al., 2002; Chevaliez et al., 2014). HCV kor antijenin en düşük saptama sınırı, 500–3.000 IU HCV RNA ya eşittir. HCV kor antijeni HCV RNA ya alternatif olarak geliştirilmiş olsa da rutin klinik yaklaşımda sık kullanılmamaktadır (Manns et al., 2017).

2.4.3 Tanı algoritması

Hepatit C için tarama testleri karaciğer fonksiyon testi olarak kullandığımız aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yükselmesi saptanan her hastada Hepatit C için araştırılması gerekmektedir (Manns et al., 2017). Hepatit C virüsü tespiti için anti-HCV antikorlarını tespit etmeye yarayan bir hızlı tanı testi kullanılır. Erken dönemde maruziyet veya immün yetmezlik durumu yoksa negatif sonuç virüsün olmadığını gösterir. Sonuç pozitif olarak sonuçlanırsa anti-HCV antikor tespit edilen kişilere HCV RNA veya HCV core antijen tespiti için test yapılmalıdır. Akut hepatit durumunda hem anti-HCV hem de HCV RNA bakmak gerekmektedir çünkü akut hepatit döneminde anti-HCV negatif olabilmektedir. Yalnızca anti-HCV pozitifliği saptanan fakat HCV RNA tespit edilmeyen kişilerde bu durum kişi daha önceden hepatit C ile enfekte olmuş ve hastalığı kendiliğinden atlattığı veya yanlış pozitif olarak değerlendirilebilir. HCV RNA ve anti-HCV'nin ikisinin de pozitif olması hepatit C'nin varlığını gösterir fakat akut hastalık kronik hastalık ayrımı yapmaz (Manns et al., 2017).

Kronik hepatit C diyebilmek için HCV RNA ve anti-HCV pozitifliğinin 6 ay devam etmesi gerekmektedir. Tedavi endikasyonu olan hastalarda direkt etkili antiviral ilaçları uygun kullanabilmek adına hastalarda genotip veya alt tip tayini yapılması gerekmektedir (Manns et al., 2017).



Şekil 4. HCV tanı algoritması (eksi ok negatif sonuçları, artı ok pozitif sonuçları gösterir).

HCV RNA her ne kadar tanı da önemli bir role sahip olsa da kronik hepatit C'nin tedavi yanıtının takibinde de kullanılmaktadır (European Association For The Study Of The Liver, 2023). Hepatit C'de tedavideki amaç verilen tedavi sonrası 12. Haftada vücutta HCV RNA'nın saptanamayacak düzeylere gelmesi olarak kabul edilir ve bu durum kalıcı virolojik yanıt (SVR) olarak değerlendirilir (Manns et al., 2013; Swain et al., 2010). Teoride saptanabilir HCV RNA düzeyi olan her birey antiviral tedavi alması gerekmektedir. Tedavi sırasında tekrarlayan HCV RNA takibi yapılmaktadır. IFN içermeyen tedavi rejimlerinde başlangıçta, 2. haftada ve 4. haftada (tedaviye uyum açısından), tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 12, 24 ve 48 hafta sonra HCV RNA takibi yapılması önerilmektedir (European Association For The Study Of The Liver, 2023).

Hepatit C'de tedavi öncesi kullanılacak antiviral ilaçlara direnç önemli bir konudur. Fakat birinci basamak tedavi öncesi direnç testi baktırmak her hekimin ulaşması zor olduğu

için çok uygulanabilir değildir. Tedavi öncesi direnç testlerine (RAS) ulaşılabiliriyorsak bakılması önemlidir. NS5A RAS'ları olan hastalarda NS5A inhibitörlerinin kullanıldığı tedavi rejimleri ile desteklenerek tedavi başarısızlığı mümkün mertebe azaltılmaya çalışılmaktadır. Japonya, Kore ve Güney Asya ülkelerinde genotip tip1b tespit edilen hastalarda RAS'lar için tarama yapılmakta ve tespit edilen kişilerde Daklatasvir ve Asunaprevir rejimi uygulanmaktadır (Itakura et al., 2016). ABD Kanada ve Avrupa'da birçok ülkede yakın zamanda kullanıma başlanan Elbasvir/Grazoprevir rejimi için genotip tip1a'ya sahip hastalara NS5A RAS testi önerilmektedir (Wang et al., 2021). Direnç için yapılan araştırmalar (NS3 proteaz, NS5A ve NS5B polimeraz bölgeleri dahil) direkt etkili antiviral tedavi sonrası tedavi yanıtı zıllığı olan hastalarda tekrar tedavi seçimi açısından yol gösterici olacaktır (Manns et al., 2017).

Hepatit C virüsü siroz, fibroz ve HCC gibi birçok komplikasyona neden olabilmektedir. Kronik hepatit C ile takipli hastaların karaciğer fonksiyon testi ile izlenmesi gerekmektedir. Gerekirse siroz ve fibroz için karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlere başvurulması gerekebilmektedir. Fakat günümüzde fibroz ve sirozu tespit etmek için non invaziv yöntemlerden serum fibrozis belirteçleri veya geçici elastografi ile karaciğer sertliği ölçümü gibi yöntemler kullanılabilmektedir (Manns et al., 2017).

Karaciğer hastalığının seyri ve ciddiyeti için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiş ve günümüzde kullanılmaya başlanmıştır.

Child-Pugh skorlama sistemi:

Child-Pugh skorlama sistemi 5 parametre değerlendirilerek yapılan kronik karaciğer hastalığı olan kişilerin hastalıkla ilgili prognoz hakkında öngörü sahibi olmamızı sağlayan bir skorlama sistemidir (Tsois & Marlar, 2023). Child-Pugh için kullanılan beş parametre:

- Toplam bilirubin seviyesi
- Serum albumin seviyesi
- Protrombin zamanı
- Asit şiddeti
- Hepatik ensefalopati derecesi

Child-Pugh skoruna göre kronik karaciğer hastalığı olan kişiler 3 grupta sınıflandırılır:
Child-Pugh skoru A: İyi korunmuş karaciğer fonksiyonu ve ortalama 2 yıllık sağ kalım %85,
Child-Pugh skoru B: Orta derecede karaciğer disfonksiyonu ve ortalama 2 yıllık sağ kalım %57,
Child-Pugh skoru C: Ciddi, dekompanse karaciğer disfonksiyonu ortalama 2 yıllık sağ kalım %35

Çoğu ülkede, yüksek risk altındaki aşağıdaki popülasyonlarda HCV tarama testlerinin yapılması önerilir (Manns et al., 2017):

- Mevcut veya geçmişteki enjeksiyon içi uyuşturucu kullanım öyküsü olanlar
- Transfüzyon sonrası HCV pozitif olan bir donörden kan alanlar ve 1990 yılı öncesinde kan, kan bileşenleri veya organ nakli alıcıları
- Hali hazırda veya önceden uzun süreli hemodiyalize girenler ve kalıcı olarak yüksek düzeyde ALT değeri olanlar
- Geçmişte cerrahi ve endoskopik müdahaleler gibi invaziv tıbbi prosedürleri olan kişiler
- HIV enfeksiyonu olan bireyler
- Sağlık ve kamu güvenliği çalışanlarında HCV-pozitif kişilere müdahalede iğne batması, kesici delici alet yaralanması veya mukozal maruziyet
- HCV pozitif kadınlardan doğan çocuklar
- Birden fazla cinsel partneri olan bireyler

2.5 Hastalığın Yönetimi

2.5.1 Akut hepatit C’de yönetim

Hepatit C’de antiviral tedavi verilmesi gereken kişiler kanda saptanabilir düzeyde HCV RNA bulunan kişilerdir. Hepatit C virüsünü profilaktik olarak tedavi etmeye gerek yoktur (örneğin hepatit C’li bir bireyin kanıyla temas sonrası). Semptomatik akut hepatit C ile enfekte ALT ve AST yükselmiş bilirubin seviyeleri artmış bireyler yüksek oranda kendiliğinden

iyileşmektedirler. Kendiliğinden iyileşmeyen olgularda tedaviye yanıt oranları benzerdir. Akut hepatit C’de 10 yıldan daha uzun süredir rekombinant IFN ile %90 üstünde kalıcı virolojik yanıt (SVR) elde edilmiştir. İlk aşamada rekombinant IFN kullanılsa da son zamanlarda pegile IFN daha çok tercih edilir olmuştur (Wiegand et al., 2006). Akut hepatit C’de pegile IFN tedavisi sonrası 12. Haftada kendiliğinden HCV klirensi olmayan hastaların sayısı geciktirilmiş pegile İFN + Ribavirin kombinasyonu verilen hastalardan daha yüksek bulunmuştur (Deterding et al., 2013). Yapılan araştırmalar göstermiştir ki IFN bazlı tedaviler ile kalıcı virolojik yanıt yüksek olarak bulunmuştur (Manns et al., 2017).

Hepatit C ile enfekte genotip 1’e sahip kişilerde DAA’ların kullanımı ile ilgili yapılan çalışmada DAA’lar ile ilgili ilk veriler 2016 yılında bildirilmiştir (Rockstroh et al., 2017). Sofusbuvir + Ledipasvir ile tedavi edilen hastaların hepsinde kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. Akut hepatit C ile takipli HIV pozitif hastalarda ise 12 hafta sonunda daha düşük kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir (Naggie et al., 2015; Rockstroh et al., 2017). En kısa tedavi rejimini geliştirmek ve tüm genotiplere etkili tedavi rejimi geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir. HCV ile enfekte hastalarda DAA tedavisi akut hepatitte henüz onaylanmamış olsa da sadece HCV ile enfekte hastalarda umut verici sonuçlar alınmaktadır (Manns et al., 2017).

2.5.2 Kronik hepatit C’de yönetim

Kronik hepatit C tedavisinde DAA’ların geliştirilmesiyle birçok ilerleme oldu. Son yıllarda yapılan çalışmalarla Hepatit C virüsünün yaşam döngüsündeki önemli noktalar olan 3 bölgede ki proteinleri hedef alan DAA’ların geliştirilmesi ile kronik hepatit C tedavisinde adeta bir devrim başlamıştır. HCV döngüsündeki bu üç önemli protein NS3/4A proteaz, NS5B polimeraz ve NS5A proteindir. Bu proteinlere karşı geliştirilen DAA’lar ile Ribavirinli veya Ribavirinsiz kombinasyonları ile kalıcı virolojik yanıt oranları hızla artarak %90-100 e kadar yükselmiştir. Hızlı gelişen tedavi rejimleri nedeniyle güncel tedavileri takip etmek için ulusal ve uluslararası bilimsel toplulukların, özellikle EASL (www.easl.eu) ve AASLD (www.aasld.org) ile birlikte Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği’nin (IDSA; www.idsociety.org) HCV uygulama tavsiyelerini düzenli olarak takip etmek önemlidir (Manns et al., 2017).

Kronik hepatit C ve tespit edilebilir HCV RNA’sı olan tüm enfekte bireyler tedavi adaydır. Tedavi öncesi karaciğerin diğer hastalıklarının ekartasyonu yapılması hastalık

evresinin belirlenmesi hastalık aktivitesinin belirlenmesi önerilmektedir. Kronik hepatit C'de bireyselleştirilmiş tedavi tercih etmek önemlidir. Hastalarda 8, 12, 16 ve 24 hafta süresince Ribavirinli veya Ribavirinsiz rejim tercihi hastanın genotip, subtipi, siroz varlığı, önceki kullandığı tedaviler bazen de maliyet sorunları göz önüne alınarak karar verilmektedir. Batı toplumları ve Japonya gibi gelişmiş toplumlarda IFN'siz DAA'lar tercih edilirken daha az gelişmiş topluluklarda IFN bazlı tedaviler daha sık kullanılmaktadır. 2014 -2016 yılları arasında toplam 11 adet DAA onay almıştır (Tablo 1). Güncel olarak onaylanan rejimler arasında ABD, Kanada ve Avrupa'da Elbasvir + Grazoprevir ve ABD ve Avrupa'da Sofosbuvir + Velpatasvir yer almıştır. Genotip tip1a veya genotip tip4 ile enfekte hastalar ve NS5A RAS'a sahip hastalarda Elbasvir + Grazoprevir tercih edilmeyip diğer hastalara 12 hafta süreyle verilmesi önerilmektedir (Zeuzem et al., 2015). Sofosbuvir + Velpatasvir, günde bir kez sabit doz kombinasyonu olarak verilir, tüm genotiplere etkilidir. 12. haftada kalıcı virolojik yanıt (SVR) yüzdesi >%95'tir. Sofosbuvir + Velpatasvir, Child-Pugh skoru B olan veya HCV genotip tip3'e sahip olan hastalar dışında 12 hafta boyunca Ribavirinsiz verilir; bu hastalara 12 haftalık sabit doz Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirin kombinasyonu verilmelidir (Curry et al., 2015; Feld et al., 2015; Foster et al., 2015).

Tablo 1.Çeşitli tedavi rejimlerinin antiviral aktivitesi

TEDAVİ REJİMİ	GENOTİP					
	1	2	3	4	5	6
ONAYLI İLAÇLAR						
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 + Ribavirin	-	-	-	X	-	-
Elbasvir + Grazoprevir	X	-	-	X	-	-
Daklatasvir + Asunaprevir	X	-	-	-	-	-
Klinik gelişimin ileri aşaması						
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

Hepatit C'ye karşı üretilen DAA sınıfları şu şekildedir:

NS3/4A proteaz inhibitörleri

Bu grupta yer alan ilaçların adının sonu previr ile biter. Proteaz inhibitörü olarak adlandırılırlar (Manns et al., 2017).

- Boceprevir: Birinci nesil doğrudan etkili antiviral ajan (DAA)
- Telaprevir: Birinci nesil DAA
- Paritaprevir
- Simeprevir
- Asunaprevir
- Grazoprevir

NS5B polimeraz inhibitörleri

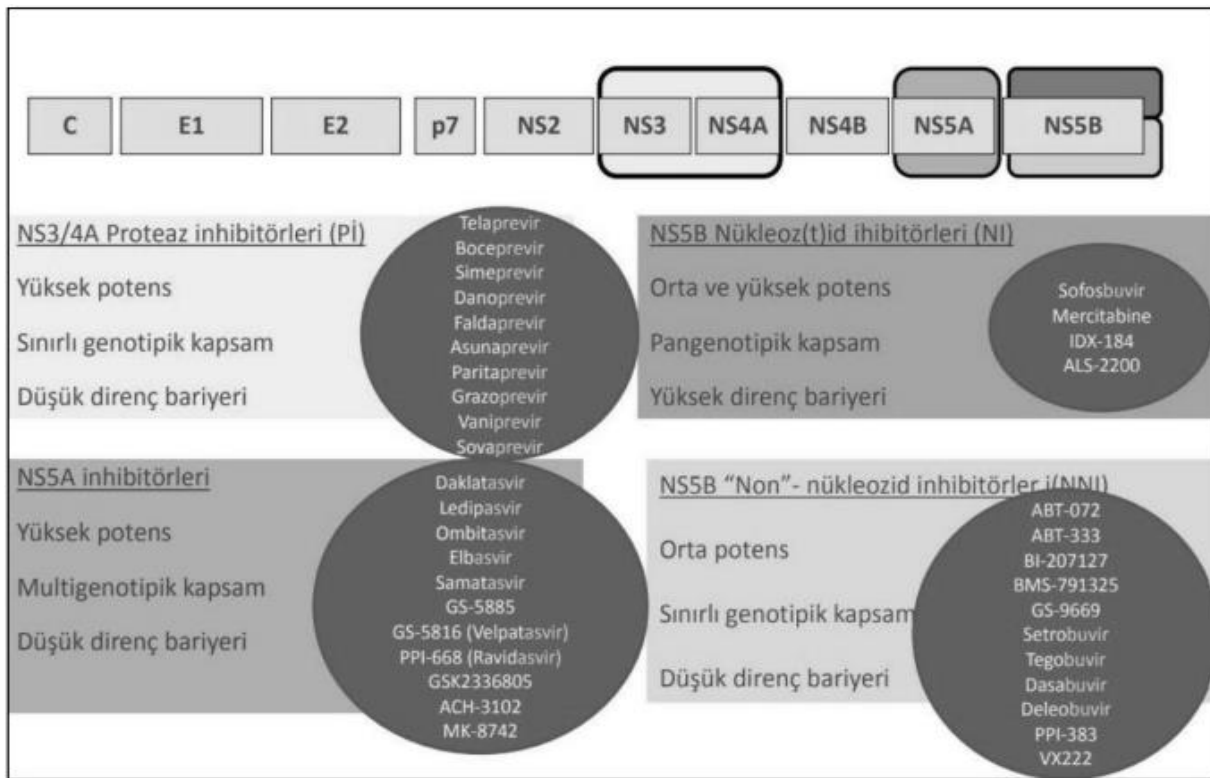
Bu grupta yer alan ilaçların sonu buvir ile biter ve polimeraz inhibitörü olarak adlandırılırlar (Manns et al., 2017).

- Sofosbuvir: Bir nükleotid inhibitörü, enzimlerin aktif bölgesinde etki eder, zincir sonlanmasında rol oynar ve genotipe özgü değildir
- Dasabuvir: Nükleotid olmayan bir inhibitör, enzimin aktif bölgesine bağlanmaz ancak enzimin üç boyutlu yapısını değiştirir ve bu nedenle enzimatik fonksiyonu inhibe eder ve genotipe spesifiktir.

NS5A replikasyon kompleksi inhibitörleri

Bu sınıftaki tüm ilaç isimleri 'asvir' ile biter; NS5A inhibitörleri olarak da adlandırılır (Manns et al., 2017).

- Daklatasvir
- Elbasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir
- Velpatasvir



Şekil 5. Doğrudan etkili antiviral ajanların özellikler.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı

Kesitsel olarak hasta kayıtların incelenmesi sonrasında retrospektif olarak değerlendirilen bu çalışma 01 Ocak 2015 - 01 mart 2023 tarihleri arasındaki 8 yıllık dönemde NEÜ Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve hepatit C nedeniyle direkt etkili antiviral tedavi başlanan olguları içermektedir.

3.2 Çalışma Popülasyonu

İlgili tarihler arasında hepatit C hastalığı nedeniyle DAA tedavisi başlanan hastaların tamamı çalışma evrenini oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hastanemize 2015-2023 yılları arasında başvurmuş olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Direkt etkili antiviral ajan kullanmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmesi
- Tekrar kontroller amacıyla hastaneye başvurması

Dahil edilme kriterlerini karşılamayan olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3 Araştırma Prosedürü

Çalışma NEÜ Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. 2015-2023 yılları arasında hepatit C için direkt etkili antiviral tedavi alan hastaların dosyaları hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelendi. HCV RNA pozitif olan hastalara başlanan direkt etkili antiviral tedavilerin etkinliği değerlendirilmek üzere hastane otomasyon sistemi üzerinden hasta verilerine ulaşıldı.

Çalışma kapsamında değerlendirilen parametreler şu şekildeydi:

- Olgulara ait özellikler (yaş, cinsiyet, iv madde kullanımı, ek hastalık)

- Tetkiklere ait özellikler (0.hafta, 4.hafta, 12.hafta ve 12.ay HCV RNA sonuçları)
- HCV RNA pozitif olup tedavi alan hastaların takiplerindeki durumları
- DAA tedavisi alan ve kontrollere gelen hastaların laboratuvar sonuçları (kontrol HCV RNA, hemoglobin, platelet, albumin, total bilirubin, AST, ALT)

Hastaların kanlarında HCV RNA değerlendirmesi real time PCR testi (Real Time HCV Viral Load Assay, Abvott Molacular Inc., Almanya) ile gerçekleştirilmiştir.

3.4 Etik Konular

Bu çalışmanın yapılabilmesi için NEÜ Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır.

3.5 İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise Mean \pm SD, Median (IQR) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. İki'den fazla bağımlı grupta kategorik verilerin karşılaştırılmasında Cochran Q testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Bağımsız iki grupta normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Student's T testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren iki bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan bağımlı iki grupta sayısal değişkenler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı ikiden fazla grupta sayısal verilerin değişimi Friedman Testi kullanılarak incelendi. Friedman testinin post hoc analizinde Wilcoxon Testi kullanıldı ve Dunn Bonferoni düzeltmesi yapıldı.

Verilerin gruplar arasında zamanla değişimini değerlendirmek için Repeated Measure ANOVA testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı'nda yapılan bu çalışmaya 2015-2023 tarihleri arasında başvuran ve hepatit C virüsü (HCV) pozitif olan 146 hasta dahil edildi. Hastaların %56,8'i (n=83) erkek, yaş ortalaması 53,75±19,97 yıl idi. HCV genotiplemesine göre 83 (%56,8) hastanın tip1b, 34 (%23,3) hastanın tip3 olduğu kaydedildi. HCV pozitif olan hastaların %21,9'unda (n=32) iv madde kullanımı, %22,6'sında (n=33) siroz, %4,8'inde (n=7) hepatoselüler karsinom (HCC) mevcuttu. Hastaların %37,0'ında (n=54) ek hastalık, %15,1'inde (n=22) diyabetes mellitus, %18,5'inde (n=27) hipertansiyon, %12,3'ünde (n=18) kronik böbrek yetmezliği vardı. 5 hastada HbsAg pozitifliği saptandı.

Tablo 2: Demografik, Genotip ve Komorbidite Verilerinin Dağılımı

Değişkenler	Kategori	n (%)
Tarih	2015	5 (3,4)
	2016	22 (15,1)
	2017	33 (22,6)
	2018	16 (11,0)
	2019	20 (13,7)
	2020	16 (11,0)
	2021	10 (6,8)
	2022	24 (16,4)
	Cinsiyet	Kadın
Erkek		83 (56,8)
Yaş (yıl); (Mean±SD)		53,75±19,97
Genotip	Bakılmamış	9 (6,2)
	Tip 1a	13 (8,9)
	Tip 1b	83 (56,8)
	Tip 2	6 (4,1)
	Tip 3	34 (23,3)
	Tip 4	1 (0,7)
IV Madde Kullanımı	Yok	114 (78,1)
	Var	32 (21,9)
Siroz	Yok	113 (77,4)
	Var	33 (22,6)
HCC	Yok	139 (95,2)
	Var	7 (4,8)
Hbs Ag	Negatif	141 (96,6)
	Pozitif	5 (3,4)
Anti Hbc IgG	Negatif	119 (81,5)
	Pozitif	27 (18,5)

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru tarihlerine göre HCV genotiplerinin dağılımı Tablo 3'de sunuldu. 2015-2018 yılları arasında başvuran 76 hastanın %72,4'ünün

(n=55) tip1b, %13,2'sinin (n=10) tip3 olduğu belirlendi. 2019-2022 yılları arasında başvuran 70 hastanın %40,0'mının (n=28) tip1b, %34,3'ünün (n=24) tip3 olduğu kaydedildi.

Tablo 3: Başvuru Tarihlerine Göre HCV Genotiplerinin Dağılımı

Yıl	Genotip	n (%)
2015-2019	Tip 1a	8 (10,5)
	Tip 1b	55 (72,4)
	Tip 2	3 (3,9)
	Tip 3	10 (13,2)
2019-2023	Bakılmamış	9 (12,9)
	Tip 1a	5 (7,1)
	Tip 1b	28 (40,0)
	Tip 2	3 (4,3)
	Tip 3	24 (34,3)
	Tip 4	1 (1,4)

IV madde kullanımı olan HCV'li hastalarda genotiplerinin dağılımı Tablo 4'te sunuldu. IV Madde kullanımı olan 32 hastanın %68,8'inde (n=22) HCV tip3 genotip belirlendi. Bu hastaların 3'ünde tip2, 2'sinde tip1a ve diğer 2'sinde tip1b tespit edildi.

Tablo 4: Iv madde kullanımında genotip dağılımı

	Genotip	n (%)
IV Madde Kullanımı nda	Bakılmamış	3 (9,4)
	Tip 1a	2 (6,3)
	Tip 1b	2 (6,3)
	Tip 2	3 (9,4)
	Tip 3	22 (68,8)

Sirozu olan HCV'li hastalarda genotiplerin dağılımı Tablo 5'te sunuldu. Sirozu olan 33 hastadan %78,78'inde (n=26) genotip tip1b olarak belirlendi. Bu hastaların 4'ünde tip1a, 2'sinde tip3, 1'inde tip4 olduğu belirlendi.

Tablo 5: Sirotik hastalarda genotip dağılımı

	Genotip	n (%)
Sirozlu hastalar da	Tip 1a	4(12,12)
	Tip 1b	26(78,78)
	Tip 3	2(6,06)
	Tip 4	1(3,03)

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi ile ilgili bulgularının dağılımı Tablo 6’da verildi. Hastaların %89,0’ı (n=130) tedavi naifti. Hastaların %37,7’sine (n=55) (Glecaprevir + Pibrentasvir), %35,6’sına (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir) tedavisi verildiği belirlendi.

Tablo 6: Tedavi İlişkili Verilerin Dağılımı

Değişkenler	n (%)
Tedavi	
Naif	130 (89,0)
Deneyimli	16 (11,0)
Tedavide Kullanılan İlaç Etken Maddeleri	
Glecaprevir + Pibrentasvir	55 (37,7)
Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir	52 (35,6)
Ledipasvir + Sofosbuvir + Ribavirin	24 (16,4)
Ledipasvir + Sofosbuvir	8 (5,5)
Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin	7 (4,8)

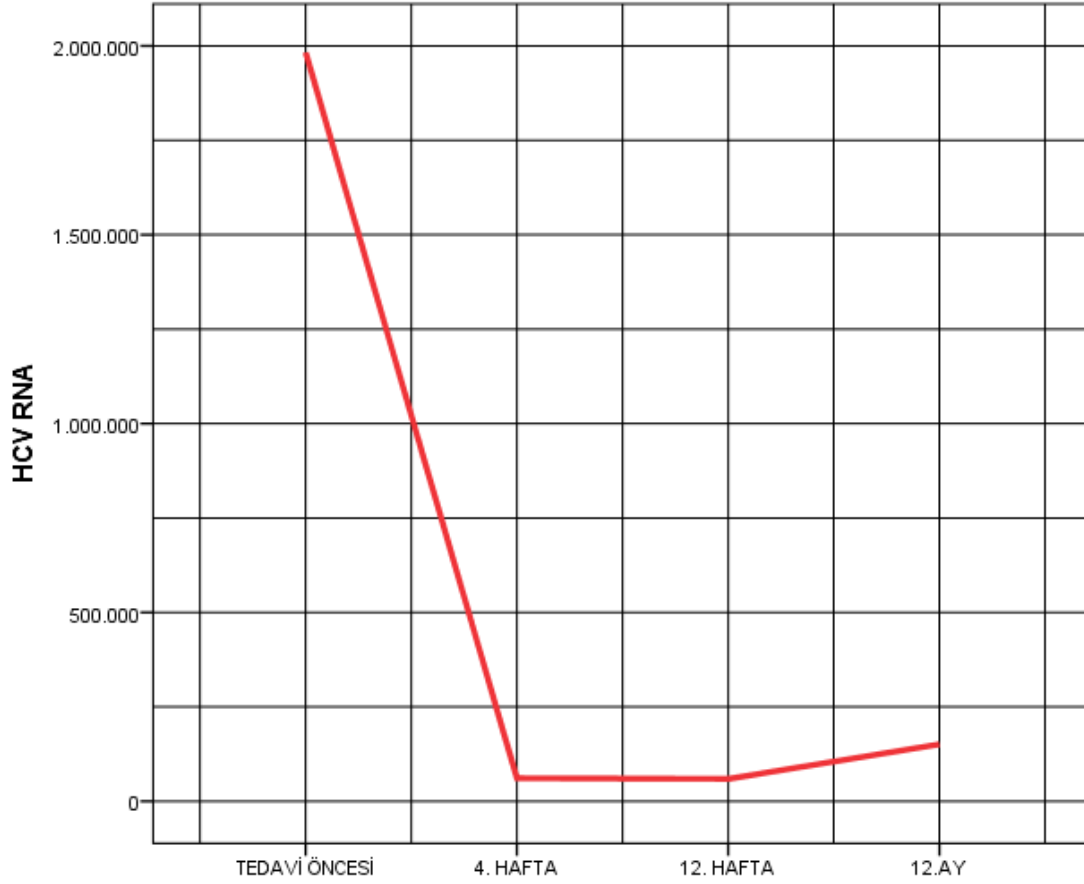
HCV pozitif hastaların zamanla HCV RNA düzeyi değişimleri Tablo 7 ve Şekil 6’da incelendi. Hastaların zamanla HCV RNA değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (p<0,001). Başlangıca göre tedavinin 4. haftası, 12. haftası ve 12. ayında HCV RNA düzeyinin anlamlı düzeyde düştüğü tespit edildi (p<0,001).

Tablo 7: HCV RNA düzeyinin Zamanla Değişimi

	Tedavi Öncesi n (%)	Tedavinin 4. Haftası n (%)	Tedavinin 12. Haftası n (%)	Tedavinin 12. Ayı n (%)	p
HCV RNA Pozitifliği	146 (100,0)	40 (27,4)	7 (4,8)	7 (4,8)	<0,001*

n (%)

*: Cochran Q Testi



Şekil 6: HCV RNA düzeyinin Zamanla Değişimi

Siroz hastalarında tedavi öncesi-tedavi sonrası ve tedavinin 12. ayında Child-Pugh ve Meld skorlarının değişimi Tablo 8’de sunuldu. Hastaların zamanla Child-Pugh skorunun değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Tedavi öncesi Child-Pugh skorunun tedavi sonrası ve tedavinin 1. yılında değerlendirilen Child-Pugh skoruna göre yüksek olduğu belirlendi ($p = 0,015$; $p = 0,001$). Tedavide naif olan hasta grubunda Child-Pugh skorunun zamanla azaldığı belirlenirken ($p < 0,001$); deneyimli olan hastalarda Child-Pugh skorunun zamanla istatistiki olarak anlamlı düzeyde değişmediği belirlendi ($p = 0,097$). Meld skorunun tedaviye göre zamanla değişiminde istatistiki olarak anlamlı düzeyde bir fark belirlenmedi ($p = 0,242$). Tedavide naif hastalarda ve deneyimli hastalarda Meld skorunun tedaviye göre zamanla değişiminde istatistiki olarak anlamlı düzeyde bir fark belirlenmedi ($p = 0,238$; $p = 0,368$).

Tablo 8: CHİLD-PUGH ve MELD Skorlarının Zamanla Değişimi

	Tedavi Öncesi Median (IQR)	Tedavinin 12. Haftası Median (IQR)	Tedavinin 12. Ayı Median (IQR)	p
Child-Pugh	6,00 (5,00-7,00)	5,00 (5,00-6,00)	5,00 (5,00-5,50)	<0,001*
Meld	9,00 (7,00-13,2)	8,50 (7,00-10,0)	8,00 (7,00-10,00)	0,242

*: Friedman Testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinin dağılımı Tablo 9’da sunuldu. Hastalarda Wbc dağılımı $6,99 \pm 2,31 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin düzeyi $13,27 \pm 2,39 \text{ g/dL}$ olarak belirlendi.

Tablo 9: Hemogram ve Biyokimya Parametrelerinin Dağılımı

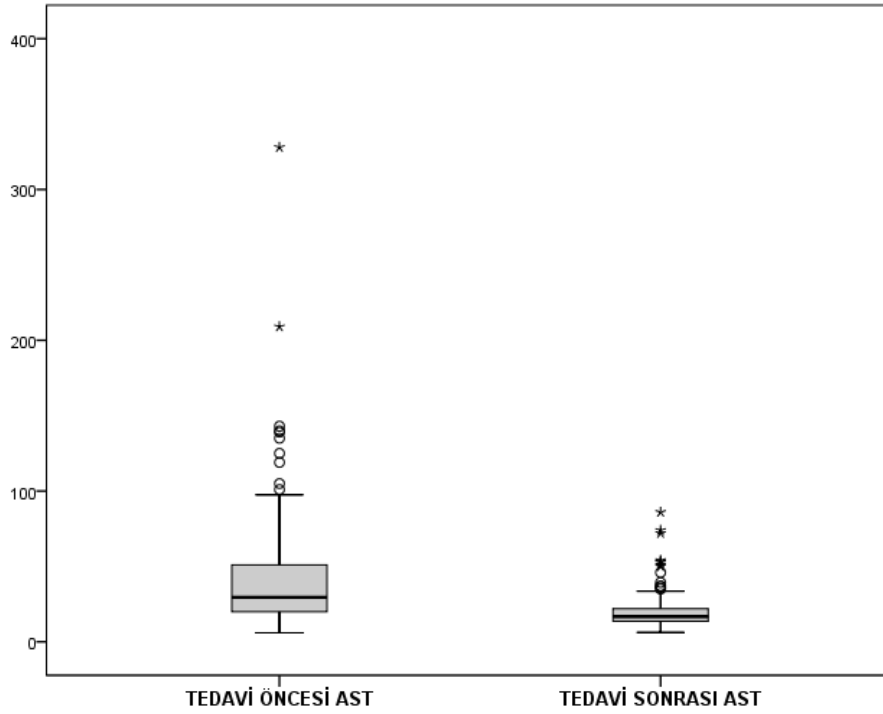
	Mean±SD
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	$6,99 \pm 2,31$
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	$4,13 \pm 1,96$
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	$2,03 \pm 0,80$
Hemoglobin (g/dL)	$13,27 \pm 2,39$
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	$204,63 \pm 81,54$
Üre (mg/dL)	$36,16 \pm 24,19$
Albumin (g/L)	$41,00 \pm 4$
T.Bilirubin (mg/dL)	$0,60 \pm 0,8$

HCV pozitif hastaların tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde ölçülen AST, ALT ve total bilirubin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 10’da verildi. Tedavi öncesi dönemde tedavi sonrasında 12. haftadakine göre AST ve ALT düzeylerinin istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek, total bilirubin, kreatin, albumin ve INR düzeyleri ise anlamlı düzeyde düşük belirlendi (p değerleri sırasıyla; $p < 0,00$; $p < 0,001$; $p = 0,045$; $p = 0,002$; $p < 0,001$; $p = 0,003$). Tedavi öncesi ve sonrası dönemde AST, ALT ve total bilirubin düzeylerinin dağılımı Şekil 7,8,9’da verildi.

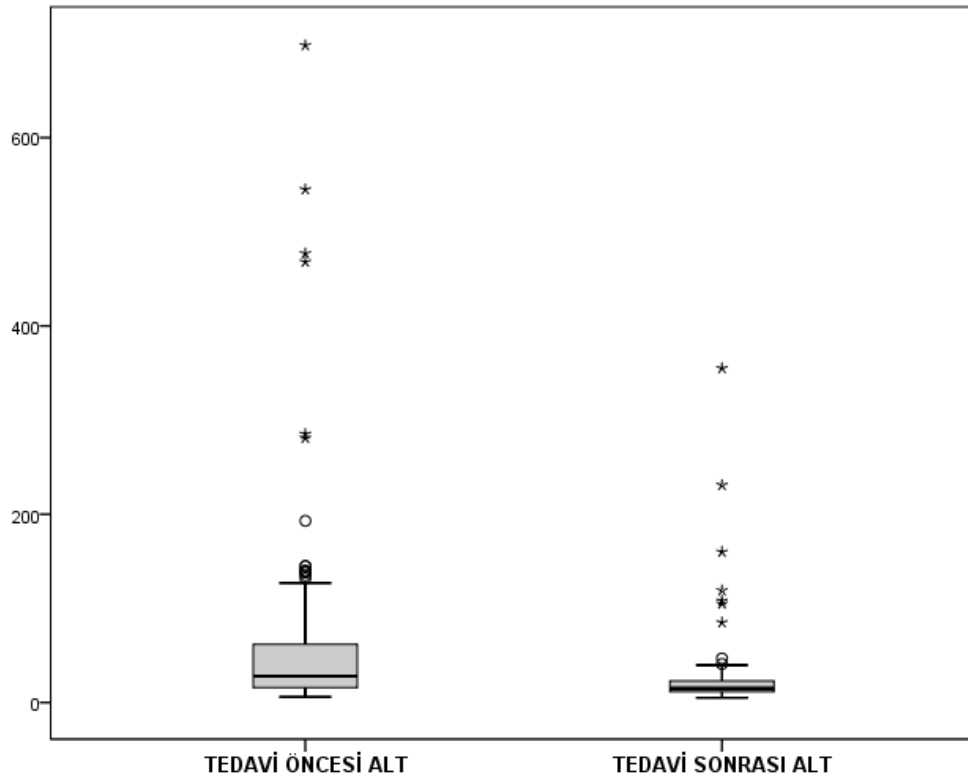
Tablo 10: Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemlerde AST, ALT, Bilirubin, Kreatin, Albumin ve INR Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi	Tedavinin 12.Haftası	p
AST (U/L)	29,50 (19,75-51,00)	16,75 (13,50-22,25)	<0,001*
ALT (U/L)	28,00 (16,00-62,25)	15,00 (11,45-23,05)	<0,001*
T.Bilirubin (mg/dL)	0,60 (0,50-1,00)	0,66 (0,47-1,08)	0,045*
Kreatin (mg/dL)	0,80 (0,60-0,90)	0,82 (0,70-0,95)	0,002*
Albumin (g/L)	41,00 (37,75-45,00)	43,00 (40,00-46,00)	<0,001*
INR	1,01 (0,94-1,10)	1,07 (1,00-1,14)	0,003*

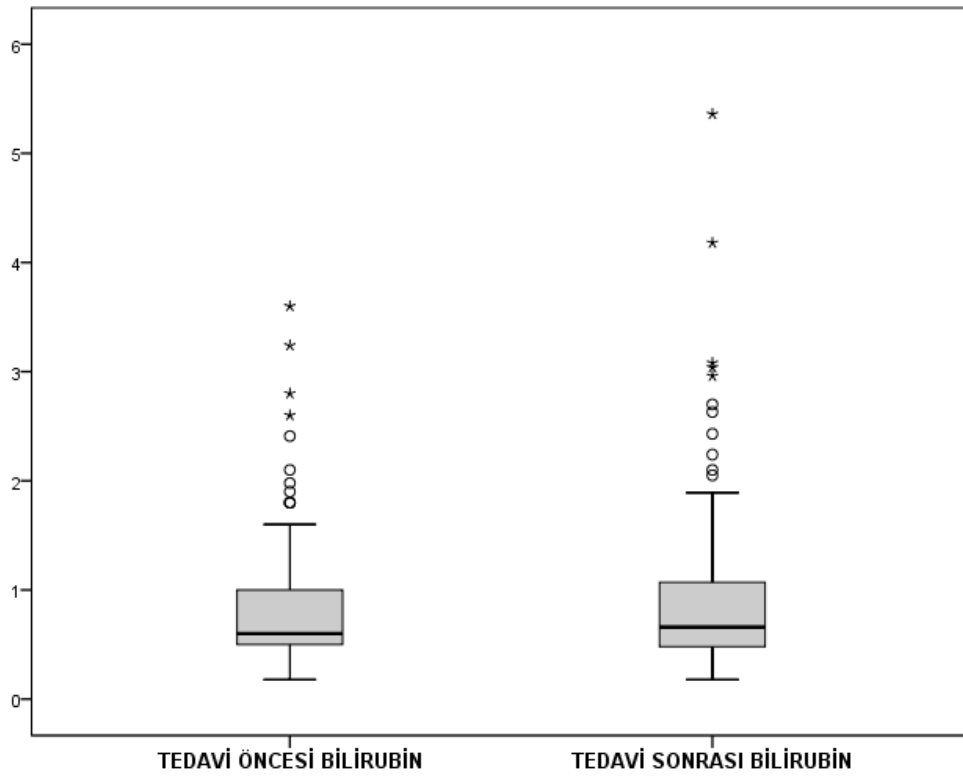
*: Wilcoxon Testi



Şekil 7: Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemde AST Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 8: Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemde ALT Düzeylerinin Dağılımı



Şekil 9: Tedavi Öncesi ve Sonrası Dönemde Total Bilirubin Düzeylerinin Dağılımı

Hastaların HCV genotip grupları arasında tedavi verilerinin dağılımı Tablo 11’de sunuldu. Genotip gruplarına tedavide naif ve deneyimli olma oranlarının istatistiki olarak benzer olduğu belirlendi. HCV genotipe göre tedavide kullanılan ilaç etken maddelerinin dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark bulundu ($p<0,001$). Bu fark genotip tip1 olan hastalarda diğer gruplara göre (Glecaprevir + Pibrentasvir) kullanımının daha düşük; (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir) kullanım oranının ise yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.

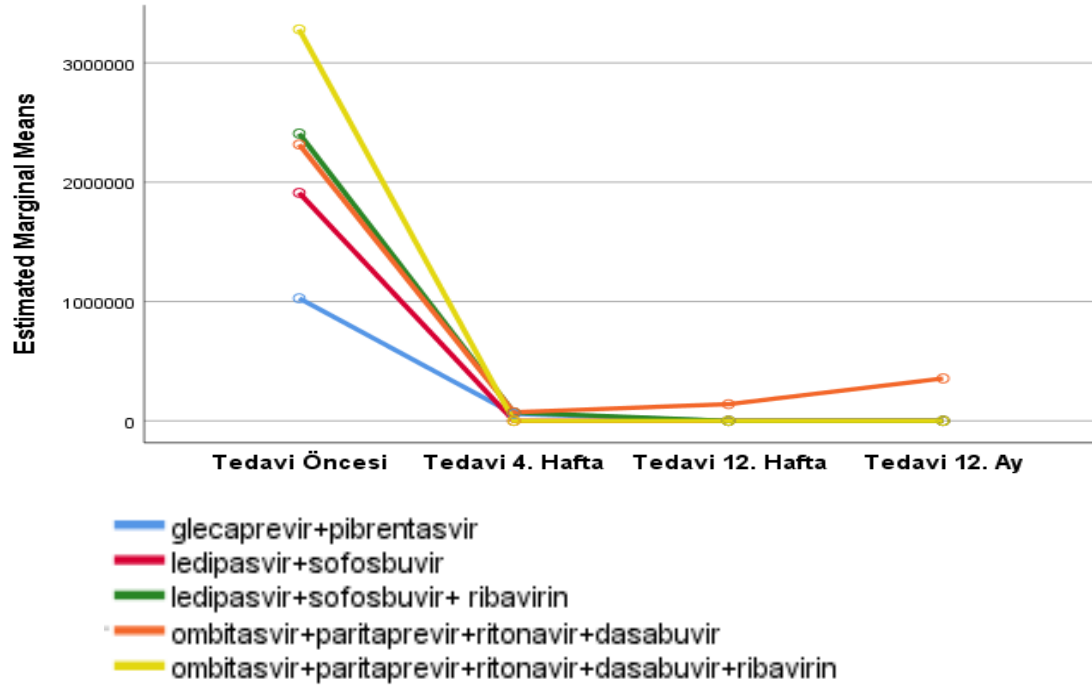
Tablo 11: Genotip Gruplarında Tedavi Verilerinin Karşılaştırılması

	Genotip Tip1 (n=96)	Genotip 2-3-4 (n=41)	p
Tedavi			
Naif	82 (85,4)	39 (95)	0,230*
Deneyimli	14 (14,6)	2 (5)	
Tedavide Kullanılan İlaç Etken Maddeleri			
Glecaprevir + Pibrentasvir	19 (19,8)	28(68,3)	
Ombitasvir + Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir	48 (50,0)	3 (7,3)	
Ledipasvir + Sofosbuvir+Ribavirin	16 (16,7)	8 (19,5)	<0,001*
Ledipasvir + Sofosbuvir	8 (8,3)	0 (0,0)	*
Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin	5 (5,2)	2 (4,9)	

*: Fisher Exact Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Çalışmaya dahil edilen HCV pozitif hastaların kullandığı tedavilere göre HCV RNA düzeylerinin zamanla değişimi Repeated Measure ANOVA analizi ile incelendi. Tedavi gruplarına göre HCV RNA düzeyinin değişiminde istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p=0,892$) (Şekil 10).



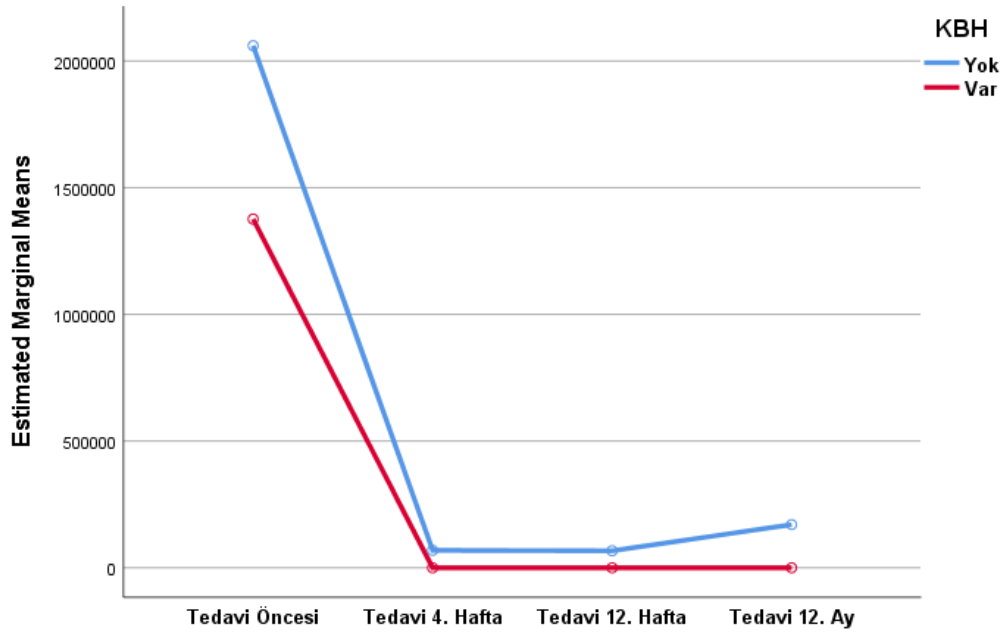
Şekil 10: Tedavi Gruplarına Göre HCV RNA Düzeyinin Zamanla Değişimi

KBH tanısı olan hastalarda tedavi başlangıcında hastaların %100,0'ında tedavinin 12.haftasında %5,6'sında HCV RNA pozitifliği olduğu belirlendi. Tedavi başlangıcına göre tedavinin 12. Haftasında HCV RNA pozitifliği oranı dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark belirlendi ($p<0,001$). Hemodiyalize giren 11 hastanın başlangıç ve 12. hafta HCV RNA pozitifliği oranı dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark belirlendi ($p<0,001$). Hemodiyalize girmeyen 7 KBH hastanın başlangıç ve 12. Hafta HCV RNA pozitifliği oranı dağılımında istatistiki olarak anlamlı düzeyde fark belirlendi ($p=0,001$) (Tablo 12). KBH tanısı olanlarda HCV RNA düzeyinin zamanla değişimi şekil 11'de verilmiştir.

Tablo 12: KBH Olan Hastalarda HCV RNA düzeyinin Zamanla Değişimi

	Tedavi Başlangıcı	Tedavinin 12. haftası	p
KBH Tanılı Hastalarda HCV RNA Pozitifliği (n=18)	18 (100,0)	1 (5,6)	<0,001*
KBH Tanılı ve Hemodiyalize Giren Hastalarda HCV RNA Pozitifliği (n=11)	11 (100,0)	1 (9,1)	<0,001*
KBH Tanılı ve Hemodiyalize Girmeyen Hastalarda HCV RNA Pozitifliği (n=7)	7 (100,0)	0 (0,0)	0,001**

*: Pearson Ki-kare Testi **: Fisher Exact Testi



Şekil 11: KBH Olan Hastalarda HCV RNA Düzeyinin Zamanla Değişimi

HCV'ye yönelik tedavinin 12. Haftasında yanıtı olmayan 7 hasta belirlendi. Bu hastaların 3'ünde ek hastalık (diyabet, KBH, siroz) mevcuttu. Bu hastaların tamamı HbsAg negatif ve naif hastalardı. Bu hastaların 5'inin (Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir), 1'inin (Glecaprevir + Pibrentasvir), 1'inin (Ledispavir + Sofosbuvir) raporu hastane sisteminde tespit edildi (Tablo 13). 7 hastadan 5 tanesinin sistemde reçete si mevcut olup 2 hastanın medula sisteminde hepatit C için reçete kaydına ulaşamadı.

Tablo 13:Tedavinin 12. Haftasında Yanıtsız Olan Hastalarda Ek hastalık, Genotip Dağılımı, HbsAg Pozitifliği ve Tedavinin Değerlendirilmesi

	Tedaviye Yanıtsız (n=7)
HCC	
Yok	7(100,0)
Var	0
Siroz	
Yok	6(85,7)
Var	1(14,3)
Hbs Ag	
Negatif	7 (100,0)
Pozitif	0
Tedavi	
Naif	7 (100,0)
Deneyimli	0
İv madde kullanımı	
Yok	7 (100,0)
Var	0
Tedavide Kullanılan İlaç Etken Maddeleri	
Glecaprevir+Pibrentasvir	1 (14,3)
Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir	5 (71,4)
Ledipasvir+Sofosbuvir	1 (14,3)
Genotip	
Tip1	6(85,7)
Tip2	1(14,3)

5. TARTIŞMA

Kronik viral hepatitler hem dünyada hem de Türkiye'de önemli bir sağlık sorunudur. HBV ve HCV enfeksiyonları, ilerlemiş kronik karaciğer hastalıklarının en sık nedenleri arasındadır. HCV, dünya çapında siroz vakalarının %27'sinden ve HCC vakalarının %25'inden sorumludur (Alter, 2007). Dünyada tahminen 115 milyon kişi HCV ile enfektedir (küresel anti-HCV seroprevalansı: %1.6) ve 71 milyon kişi civarında viremik birey mevcuttur (Yang et al., 2019). Kronik HCV insidansının 2030'lara doğru azalması beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, viral hepatitin 2030 yılına kadar ortadan kaldırılmasının önemini vurgulamıştır. Birçok ülkede eliminasyon programları devam etmektedir. Eliminasyonu sağlamak için çeşitli araçlar mevcut olsa da, gelişmekte olan ülkelerde kaynaklar, ekonomik şartlardan dolayı yeterli başarı sağlanamamaktadır (Popping et al., 2019). Bu çalışmada Türkiye'de üçüncü basamak bir hastaneye 2015-2023 yılları arasında başvuran kronik hepatit C için tedavi başlanan hastalara verilen direkt etkili antiviral ilaçların tedavi başarısının yüksek olduğu belirlendi. Kronik hepatit C ile enfekte hastalarda daha önceki yıllarda IFN bazlı tedaviler kullanılırken son yıllarda viral yaşam

döngüsüne özgü önemli bir yolağa karşı tasarlanmış ilaç sınıfı olan direkt etkili antiviraller kullanıma girmeye başladı (Bhattacharjee et al., 2021). Bu çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi'ne başvuran HCV RNA pozitifliği olan 146 hasta üzerinden yapıldı. 146 hastadan 63 kadın 83 erkek birey vardı. Yaş ortalaması $53,75 \pm 19,97$ idi. Bu hastalardan 96 kişi genotip tip1'e sahipken bunlardan 83 kişi genotip tip1b, 13 kişi genotip tip1a sonra sırasıyla tip3, tip2, tip4 genotipe sahip birey mevcuttu.

1990-2010 yılları arasında kronik hepatit C için tedavi pegile IFN + Ribavirin kombinasyonuydu. SVR yanıtları %45 lerde ve birçok yan etkisi bulunmaktaydı. 2011 yılından sonra tedavide virüsün genomik yapısına etkili, replikasyon mekanizmalarını hedefleyen ilaçlar üretilmeye başladıktan sonra (NS3/4A proteaz inhibitörleri, NS5A inhibitörleri, NS5B nükleotid polimeraz inhibitörü, NS5B non nükleotid polimeraz inhibitörü) üretilmesi ile virüsün genotipi tedavi rejimlerinin belirlenmesinde etkin rol oynamaya başladı. Kronik hepatit C tedavisindeki son gelişmeler ışığında genotip tayinine gerek kalmadan pangenotipik tedavi rejimleri kullanılmaya başlandı (Francisco et al., 2020). Avrupa Karaciğer Araştırma Derneğinin (EASL) 2021 yılında yayınladığı tedavi güncellemesi ile ilgili yayınında genotip belirlenmesinin, sirozun varlığının tespitinin hastaların tedaviye ulaşmakta gecikmeye sebep olacağı ve maliyet etkin bir tedavi yöntemi olmadığını beyan etmiş olup pangenotipik olarak kabul edilen (Glecaprevir + Pibrentasvir) tedavisi ile 8 hafta tedavi verilmesini önermişlerdir (Dai et al., 2021). Yaptığımız çalışma ile karşılaştırıldığında tedavi endikasyonlarının benzer olduğu pangenotipik tedavi rejimi olan (Glecaprevir + Pibrentasvir) tedavisinin yüksek oranda tercih edildiği belirlenmiştir. Son yıllarda her ne kadar pangenotipik ilaçlar kullanılsa da genotip sıklığındaki değişimlerle ilgili yayınlar mevcuttur. Hindistan merkezli bir çalışmada Balkumar Reddy Panyala ve arkadaşlarının yaptığı bir retrospektif analizde 862 hastanın 392'sinde (%45,5) genotip 1 baskın olarak tespit edildi, bunu 344 hastada (%39,9) genotip 3 izledi; 115 hastada (%13,3), 8 hastada (%0,9) genotip 4, 6 hastada ve 3 hastada (%0,3) genotip 2 tespit edildi. 2009-2015 yılları arasında genotip 1'e sahip hasta sayısı sıklıkta artarken, genotip 3 azaldı. Genotip 1'e sahip hastaların viral yükü, diğer genotiplerle enfekte olan hastalara göre anlamlı derecede ($p < 0,0001$) daha yüksekti. 7 yıllık bir süre zarfında genotip tip3'ten tip1'e doğru bir değişiklik olduğunu göstermişlerdir (Panyala et al., 2019). Yaptığımız çalışmada 2015-2019 yılları arasında tip1 görülme oranları %80' leri bulmaktayken 2019-2023 yılları arasındaki hastalarda genotip tip1 %45 lere kadar düşerken genotip tip 3'ün görülme oranları artmaya başlamış hatta genotip tip1 ile aynı sıklıkta görülmeye başlamıştır. Türkiye merkezli bir

başka çalışmada Alev Çetin Duran ve arkadaşları 12 yıllık retrospektif bir taramada 558 hastanın genotiplerini ırk cins ve yıl ve ek faktörler eşliğinde değerlendirmiş ve bu hastaların Hastaların %88,4'ünde tespit edilen en yaygın HCV genotipi genotip 1 olup bunu genotip 3 (%5,2), genotip 4 (%2,9), genotip 2 (%2,1), karma genotipler (%1,1) ve genotip 5 (%0,3) takip etti. Genotip 1a artan bir yaygınlık gösterdi. 19 hasta (%3,4) yabancı uyruklu veya yurt dışında yaşayan Türk vatandaşıydı. Bu hastalar arasında en yaygın tip, %10,3'ünün intravenöz uyuşturucu kullanma öyküsü olan genotip 3 idi. Suriyeli göçmen nüfusu HCV genotipleri açısından farklılık gösteriyordu. İki Suriyeli hastada tespit edilen genotip 5, Batı Türkiye'de HCV tip 5'in ilk bildirimidir. HCV genotip 4 ile enfekte hastalar arasında %31,3'ü Suriyeliydi ve genotip 1b baskınlığının devam etmesine rağmen, bölgemizde HCV genotiplerinin dağılımı ve yaygınlığının, esas olarak göç ve intravenöz uyuşturucu kullanımını gibi geleneksel olmayan risk faktörlerine sahip hastaların sıklığındaki artış nedeniyle olduğunu göstermişlerdir (Çetin Duran et al., 2020). Çalışmamızda da hastalar arasında en sık genotip tip1b görülse de son yıllarda iv madde kullanan bireylerin sayısındaki artış nedeniyle genotip tip3 görülme sıklığı artmaya başlamıştır. Genotip dağılımındaki bu değişim birçok faktörden etkilense de yaptığımız çalışmada genotip görülme sıklıklarındaki değişiklikler iv madde kullanımının artışı ile ilişkilendirilmiştir. Aysin Erman Daloğlu ve arkadaşlarının yaptığı 720 kişilik bir çalışmada kronik hepatit C'li bireyler içerisinde en sık genotip tip1b'li bireyler olsa da iv madde kullananlar arasında sıklık sırasına göre; genotip tip1a (%54.1), genotip tip3a (%31.6), genotip tip1b (%5.3), genotip tip4c/d (%4.5), genotip tip2b (%1.5), genotip tip4 (%1.1), genotip tip3 (%0.7) saptanmıştır (Erman Daloğlu et al., 2021). Dünya genelinde iv madde kullanımı olanlarda HCV genotip dağılımının incelendiği bir sistematik analizde; iv madde kullanımı olanlarda genotip tip3 ve tip1a'nın genel popülasyona göre anlamlı olarak daha yüksek, genotip tip1b'nin ise daha düşük prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir (Robaeys et al., 2016). Bu bağlamda bakıldığında iv madde kullananlar arasında en sık gözlenen genotipin genotip tip3 olduğu ve genotip tip1b'nin genel popülasyonda yüksek olmasına rağmen iv madde kullanan bireyler arasında düşük prevalansa sahip olması benzer olarak değerlendirilmiştir.

2011 yılından önceki dönemlerde tedavide kullanılan pegile IFN + Ribavirin önemli yan etkilere sahiptir, 48 haftaya kadar uygulanmalıdır ve hastaların yaklaşık yarısından azını iyileştirir. Kronik hepatit C teşhisi konan birçok hasta bu tür bir tedaviye uygun değildir veya bu tedaviyi almayı reddeder (Gane, 2012). Kronik hepatit C tedavisi 2011 yılında DAA'ların tedavide etkin olarak kullanıma girmesi ile çok değişmiştir. Daha önceki pegile

IFN+Ribavirin tedavilerde olduğu gibi bu ilaçlara da direnç gelişmesi nedeniyle kombine kullanımı gerekmiştir. Bu durumda beraberinde peg IFN + Ribavirin kadar olmasa da ilaç yan etkilerinin artmasına ve ilaç tolerasyonu ile ilgili sıkıntıları beraberinde getirmiştir (Karaciğer & Derneği, 2023). Yaptığımız çalışmada 146 hasta üzerinden yapılan retrospektif değerlendirmede hastalara çeşitli direkt etkili antiviral tedavisi başlanan hastaların takiplerindeki SVR yanıtları, tedavi uyumu ve yan etki profili değerlendirilmiştir. Hastalardan sadece 7 tanesinde SVR elde edilememiş olup SVR elde edilemeyen hastalardan 5 tanesinin hastane sisteminde kayıtlı reçetesi olup 2 tanesinin herhangi bir ilaç reçetesi aldığına dair bilgiye ulaşılamamıştır. Hastaların hastane kayıtlarından yapılan incelemelerde herhangi bir yan etki ilaca karşı intolerans gelişmemiştir. Valentina Pecoraro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7000'den fazla HCV deneyimi olmayan hastayı kapsayan 28 randomize klinik çalışmanın gözden geçirilmesi, 12 haftalık DAA rejimlerinin plaseboya kıyasla SVR 12. hafta ve SVR 24. haftayı önemli ölçüde artırdığını ve hastaların yaklaşık %90,5'inde HCV tedavisinin başarıldığını ortaya çıkardı. DAA'lar ciddi yan etkilerde herhangi bir artış olmaksızın iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir (Pecoraro et al., 2019). Chuan Pin ve arkadaşları Taiwan merkezli bir çalışmada 1097 hasta üzerinde kullanılan DAA'ların 4. hafta 12. hafta 24. hafta SVR'lerini değerlendirildiği çalışmada %99 üstünde kalıcı virolojik yanıt elde edildiği yalnızca 11 hastada nüks görüldüğünü raporlamışlardır (Jangid et al., 2021). Bu bağlamda bakıldığında DAA'lar önceki dönemlerde kullanılan IFN+Ribavirin bazlı tedavilere göre daha yüksek SVR elde edilmiş ve daha düşük yan etki profili ile güvenli ilaçlar olarak görülmektedirler. Yaptığımız çalışma ile literatürdeki yayınlar yüksek SVR yanıtı ve düşük yan etki profili açısından benzerlik göstermektedir.

HCV, KBH hastalarında akut ya da kronik HCV enfeksiyonuna neden olabilir. Ülkemizde 2014 yılı sonu itibarı ile HCV prevalansı HD, PD ve böbrek nakli hastalarında sırasıyla %6,64, %2,69 ve %2,16 olarak bildirilmiştir. Her KBH hastası potansiyel böbrek nakli alıcı adaydır. Nakilden sonra rejeksiyon riski nedeniyle kronik HCV enfeksiyonunun tedavisi tartışmalıdır. Bu nedenle HCV enfeksiyonu nakil öncesinde tedavi edilerek SVR sağlanmalıdır. KBH'da böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak ilaç klirenslerinin azalmasından dolayı, yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma sıklığı daha yüksektir. 2011'e kadar HCV enfeksiyonunda başlıca tedavi seçeneği, 24-48 hafta Ribavirin ve pegile IFN kombinasyonu olmuştur. DAA'ların geliştirilmesi ile IFN ve/ veya Ribavirinsiz rejimler söz konusu olmuştur. Böbrek fonksiyon bozukluğunda IFN ve pegile IFN metabolizması etkilendiğinden serum ilaç düzeyleri artar. Yüksek IFN ve pegile IFN seviyelerine bağlı

olarak da yan etki şiddeti ve sıklığı artma olmaktadır. HCV tedavisinde son 10 yıl içinde önemli gelişmeler olmuştur. Yeni geliştirilen DAA'lar; daha kısa süreli tedavi protokolleri, daha kısa süreli kullanım ve daha yüksek SVR oranları sağlamıştır. KBH'da da HCV tedavisinde SVR oranlarını artırmak, olası yan etkileri azaltmak ve tedavi uyumunu artırmak amacıyla yeni ajanları içeren üçlü tedavi kombinasyonları gündeme gelmiştir. Yeni geliştirilen DAA'lar ile daha kısa süreli üçlü tedavi protokolleri tedavi etkinliği ve uyumu açısından avantajlı görünmektedir. Hatta DAA'ların geliştirilmesi ile IFN ve/veya Ribavirinsiz rejimler söz konusu olmuştur (Oruc & Ersoy, 2016). Abhijay Jalota ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik böbrek hastalığı ile takipli kronik hepatit C'li hastalarda DAA'lar ortaya çıkmasına kadar HCV tedavisi IFN ve Ribavirin ile sınırlıydı. IFN ve Ribavirin tedavisi yalnızca mütevazı bir başarıya yol açtı ancak sık görülen yan etkiler ve zayıf tolere edilebilirlik vardı. Dahası, IFN ve Ribavirin, ileri KBH'sı olanlar, diyalizde olanlar veya böbrek nakli yapılanlar gibi belirli hasta gruplarında kullanılmadı. DAA'lar artık bu alt gruplarda %90-100'lük kalıcı viral yanıt (SVR) ve minimum yan etki ile tedaviyi mümkün hale getirdiğini göstermişlerdir (Jalota et al., 2021). Yapılan bir başka literatür analizinde Mark W Russo ve arkadaşları kronik hepatit C'li diyaliz tedavisi alan hastalarda interferon tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini araştırdıkları analizde yapılan 11 çalışmadan elde edilen 213 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada SVR yanıtları %25 seviyelerinde olup toplam 45 hastanın yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığını bildirmişlerdir (Russo et al., 2003). Cristina M. Rocha ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada diyalize giren kronik hepatit C hastalarındaki INF bazlı tedavilerin etkinlik ve toleransının değerlendirildiği bir çalışmada 46 hastadan 10/46 hastada (%22) ve tedaviyi tamamlayan 10/29 hastada (%34) kalıcı virolojik yanıt (SVR) gözlemlendi. 11/46 hastada (%24) yan etkiler nedeniyle tedavi kesildi ve altı hasta (%13) takipten çıktı. Diyaliz hastalarında hepatit C için IFN-alfa monoterapisi yüksek sıklıkta yan etki göstermektedir (Rocha et al., 2006). Bizim yaptığımız çalışmada 146 hastadan 18 tanesi KBH hastalığına sahip olup 18 hastadan 12 tanesi hemodiyaliz tedavisi almakta olduğu belirlendi. 18 hastadan DAA tedavisi sonucunda 17 hastada 12. haftada SVR elde edildi. Hastalarda ilaç tolerasyonu, ilaç yan etkisi ile ilgili bir problemle karşılaşılmadı hatta SVR oranları KBH'ı olmayan hastalarla benzer olarak değerlendirildi. Yapılan çalışmalar göz önüne alındığı zaman hem SVR yanıtında artış hem de düşük yan etki profili açısından çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

- Hepatit C virüsü siroz, fibroz ve HCC gibi birçok komplikasyona neden olabilmektedir. Kronik hepatit C ile takipli hastaların karaciğer fonksiyon testi ile izlenmesi

gerekmektedir. Gerekirse siroz ve fibroz için karaciğer biyopsisi gibi invaziv yöntemlere başvurulması gerekebilmektedir. Fakat günümüzde fibroz ve sirozu tespit etmek için non invaziv yöntemlerden serum fibrozis belirteçleri veya geçici elastografi ile karaciğer sertliği ölçümü gibi yöntemler kullanılabilir ve bu takip için Child-Pugh ve Meld skorlama sistemleri geliştirilmiştir.(Manns et al., 2017). Ömer El-Sherif ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada DAA tedavisi verilen karaciğer sirozu ile takipli hastalarda Child-Pugh ve Meld skoru değerindeki gerilemeyi değerlendirmek ve yeni bir skorlama sistemi geliştirmeyi amaçlamışlardır. Yaptıkları çalışmada DAA tedavisi verilen hastaların Child-Pugh ve Meld skorlarında anlamlı gerileme kaydedilmiştir (El-Sherif et al., 2018). Muhammed Essa ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada dekompanse karaciğer sirozu olan kronik hepatit C'li 150 hastada yapılan bir çalışmada DAA ile tedavi sonrasında Child-Pugh skorunda anlamlı şekilde iyileşme tespit etmişlerdir (Essa et al., 2019). Yaptığımız çalışmada sirozu olan ve DAA tedavi kullandığımız hastalarda Child-Pugh ve Meld skorlarını tedavi öncesi tedavinin 12. haftası ve tedavinin 1. yılını değerlendirdiğimizde hastaların zamanla Child-Pugh skorunun değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir ($p<0,001$). Tedavi öncesi Child-Pugh skorunun tedavi sonrası ve tedavinin 1. yılında değerlendirilen Child-Pugh skoruna göre yüksek olduğu belirlendi ($p=0,015$; $p=0,001$). Tedavide naif olan hasta grubunda Child-Pugh skorunun zamanla azaldığı belirlenirken ($p<0,001$); deneyimli olan hastalarda Child-Pugh skorunun zamanla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmediği belirlendi ($p=0,097$). Meld skorunun tedaviye göre zamanla değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark belirlenmedi ($p=0,242$). Bu veriler ışığında DAA'larla tedavinin sirozlu hastalarda tedavi sonrası iyileşme ve komplikasyonların azaltılması için güvenilir ilaçlar olduğunu göstermiştir.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezli olması nedeniyle sonuçlarının genellenebilirliğinin sınırlı olması ve verilerin retrospektif olarak toplanmasıdır. Tüm veriler retrospektif toplandığı için, verilerde yer alan eksikler ve hatalı girişler çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. HCV RNA takiplerinde DAA kullanmasına rağmen HCV RNA yüksekliği devam eden hastalarda hastanın ilacı düzgün kullanıp kullanmadığına veya ilaca ulaşıp ulaşmadığına emin olunamadığı için tedavi etkinliği net değerlendirilememiş olabilir.

6. SONUÇLAR

Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde HCV RNA pozitif ve DAA tedavisi başlanan 146 hasta üzerinden yapılan ve DAA tedavi etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- Hastaların %56,8'i (n=83) erkek, yaş ortalaması 53,75±19,97 yıl idi.
- HCV genotiplemesine göre 83 (%56,8) hastanın Tip1b, 34 (%23,3) hastanın Tip3, 13 hastanın tip1a (%8,9), 6 hastanın tip2 (%4,1), 1 hastanın tip4 (%0,7), 9 hastada da genotip bakılmadığı tespit edildi.
- 2015-2019 yılları arasında genotip tip1 in sıklığı yüksekken 2019-2023 arasında ki hastalarda genotip tip1'in görülme sıklığı azalırken tip3 görülme sıklığı artışa geçmiştir.
- DAA'ların KBH'lı hastalarda da güvenli ve etkili olarak kullanılabilceği 18 hastadan sadece 1 tanesinin HCV RNA pozitifliğinin devam ettiği ve hastalarda ilaca bağlı yan etki nedeniyle tedavi süresi tamamlanmadan ilacı bırakmasına gerek kalmamıştır.
- Hastaların zamanla HCV RNA değişiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (p<0,001). Başlangıca göre tedavinin 4. haftası, 12. haftası ve 12. ayında HCV RNA düzeyinin anlamlı düzeyde düştüğü tespit edildi (p<0,001).
- Retrospektif bir çalışma olsa da DAA tedavisi altındayken hastaların kayıtlarından ulaşılabildiği kadarıyla herhangi bir yan etki ilaca karşı uyumsuzluk gözlenmemiştir.

Sonuç olarak DAA'lar yan etki profili açısından gayet güvenli tolere edilebilirliği yüksek, KBH'lı hastalarda da güvenli olarak kullanılabilen ilaçlardır. Yaptığımız çalışmada son yıllarda iv madde kullanımının artışına bağlı genotip tip3 sıklığı artsa da pangenotipik ilaçların geliştirilmesi ile tedavi başarısı ve etkinliği yüksek yan etki profili düşük, tolere edilebilirliği yüksek tedavi ile başarı oranları %95'lere kadar yükselmiştir.

7. KAYNAKÇA

Alfaleh, F. Z., Nugrahini, N., Maticič, M., Tolmane, I., Alzaabi, M., Hajarizadeh, B., Valantinas, J., Kim, D. Y., Hunyady, B., Abaalkhail, F., Abbas, Z., Abdou, A., Abourached, A., Al Braiki, F., Al Hosani, F., Al Jaber, K., Al Khatry, M., Al Mulla, M. A., Al Quraishi, H., ... Blach, S. (2015). Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden - volume 3. *Journal of Viral Hepatitis*, 22 Suppl 4, 42–65.

<https://doi.org/10.1111/jvh.12474>

- Alter, M. J. (2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, *13*(17), 2436–2441. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2436>
- Alter, M. J., Kuhnert, W. L., Finelli, L., & Centers for Disease Control and Prevention. (2003). Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR. Recommendations and Reports : Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, *52*(RR-3), 1–13, 15; quiz CE1-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12585742>
- Aydın, M., & Dülger, A. C. (2018). Current Treatment Of Chronic Hepatitis C Genotype 1. *Van Medical Journal*, *25*(4), 547–551. <https://doi.org/10.5505/vtd.2018.14890>
- Barut, H. Ş., & Günel, Ö. (2009). Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. *Klimik Dergisi*, *22*(2), 38–43. https://www.researchgate.net/profile/Ozgur_Gunal/publication/38112165_Global_and_National_Epidemiology_of_Hepatitis_C/links/55c0b15f08ae9289a09b9b0b/Global-and-National-Epidemiology-of-Hepatitis-C.pdf
- Bhattacharjee, C., Singh, M., Das, D., Chaudhuri, S., & Mukhopadhyay, A. (2021). Current therapeutics against HCV. *Virusdisease*, *32*(2), 228–243. <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00697-0>
- Bouvier-Alias, M., Patel, K., Dahari, H., Beaucourt, S., Larderie, P., Blatt, L., Hezode, C., Picchio, G., Dhumeaux, D., Neumann, A. U., McHutchison, J. G., & Pawlotsky, J.-M. (2002). Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *36*(1), 211–218. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34130>
- Bowen, D. G., & Walker, C. M. (2005). Mutational escape from CD8+ T cell immunity: HCV evolution, from chimpanzees to man. *The Journal of Experimental Medicine*, *201*(11), 1709–1714. <https://doi.org/10.1084/jem.20050808>
- Burra, P., De Martin, E., Zanetto, A., Senzolo, M., Russo, F. P., Zanusi, G., & Fagioli, S. (2016). Hepatitis C virus and liver transplantation: where do we stand? *Transplant International : Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, *29*(2), 135–152. <https://doi.org/10.1111/tri.12642>
- Calvaruso, V., & Craxì, A. (2020). *Machine Translated by Google HCV tedavisi üzerine Tematik Mini Dizi HCV tedavisinin hepatik faydaları*. 1548–1556.
- Çetin Duran, A., Kaya Çetinkaya, Ö., Sayiner, A. A., Şeydaoğlu, G., Özkaraş, E., & Abacıoğlu, H. (2020). Changes on Hepatitis C virus genotype distribution in Western Turkey: Evaluation of twelve-year data. *The Turkish Journal of Gastroenterology : The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, *31*(2), 128–135. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.18798>
- Chevaliez, S., Bouvier-Alias, M., Brillet, R., & Pawlotsky, J.-M. (2009). Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PloS One*, *4*(12), e8209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008209>
- Chevaliez, S., Rodriguez, C., & Pawlotsky, J.-M. (2012). New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology*, *142*(6), 1303–1313.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.027>
- Chevaliez, S., Soulier, A., Poiteau, L., Bouvier-Alias, M., & Pawlotsky, J.-M. (2014). Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Clinical Virology : The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, *61*(1), 145–148. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.05.014>
- Curry, M. P., O’Leary, J. G., Bzowej, N., Muir, A. J., Korenblat, K. M., Fenkel, J. M., Reddy, K. R., Lawitz, E., Flamm, S. L., Schiano, T., Teperman, L., Fontana, R., Schiff, E., Fried, M., Doehle, B., An, D., McNally, J., Osinusi, A., Brainard, D. M., ... ASTRAL-4 Investigators. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, *373*(27), 2618–2628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512614>
- Dai, C.-Y., Chuang, W.-L., & Yu, M.-L. (2021). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series - Some issues. *Journal of Hepatology*, *74*(2), 473–474. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.013>

- Dalgard, O., Egeland, A., Ervik, R., Vilimas, K., Skaug, K., & Steen, T. W. (2009). [Risk factors for hepatitis C among injecting drug users in Oslo]. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening : Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke*, *129*(2), 101–104. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.35002>
- Deterding, K., Grüner, N., Buggisch, P., Wiegand, J., Galle, P. R., Spengler, U., Hinrichsen, H., Berg, T., Potthoff, A., Malek, N., Großhennig, A., Koch, A., Diepolder, H., Lüth, S., Feyerabend, S., Jung, M. C., Rogalska-Taranta, M., Schlaphoff, V., Cornberg, M., ... Hep-Net Acute HCV-III Study Group. (2013). Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, *13*(6), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70059-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70059-8)
- Di Stefano, M., Faleo, G., Farhan Mohamed, A. M., Morella, S., Bruno, S. R., Tundo, P., Fiore, J. R., & Santantonio, T. A. (2021). Resistance Associated Mutations in HCV Patients Failing DAA Treatment. *The New Microbiologica*, *44*(1), 12–18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33453702>
- El-Serag, H. B. (2012). Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, *142*(6), 1264-1273.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>
- El-Sherif, O., Jiang, Z. G., Tapper, E. B., Huang, K. C., Zhong, A., Osinusi, A., Charlton, M., Manns, M., Afdhal, N. H., Mukamal, K., McHutchison, J., Brainard, D. M., Terrault, N., & Curry, M. P. (2018). Baseline Factors Associated With Improvements in Decompensated Cirrhosis After Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*, *154*(8), 2111-2121.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.022>
- Erman Daloğlu, A., Parkan, Ö. M., Erdoğan, A., Peker, B. O., Can Sarınoğlu, R., Sağlık, İ., İnan, D., Kuloğlu, M. M., Mutlu, D., Öngüt, G., & Çolak, D. (2021). [Distribution of Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes Among Intravenous Drug and Non-Drug User Patients]. *Mikrobiyoloji Bulteni*, *55*(1), 30–40. <https://doi.org/10.5578/mb.20108>
- Essa, M., Sabry, A., Abdelsameea, E., Tharwa, E.-S., & Salama, M. (2019). Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *31*(1), 53–58. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001250>
- European Association For The Study Of The Liver. (2023). Corrigendum to “EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series” [J Hepatol 73 (2020) 1170-1218]. *Journal of Hepatology*, *78*(2), 452. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.10.006>
- Feld, J. J., Jacobson, I. M., Hézode, C., Asselah, T., Ruane, P. J., Gruener, N., Abergel, A., Mangia, A., Lai, C.-L., Chan, H. L. Y., Mazzotta, F., Moreno, C., Yoshida, E., Shafran, S. D., Towner, W. J., Tran, T. T., McNally, J., Osinusi, A., Svarovskaia, E., ... ASTRAL-1 Investigators. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England Journal of Medicine*, *373*(27), 2599–2607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512610>
- Foster, G. R., Afdhal, N., Roberts, S. K., Bräu, N., Gane, E. J., Pianko, S., Lawitz, E., Thompson, A., Shiffman, M. L., Cooper, C., Towner, W. J., Conway, B., Ruane, P., Bourlière, M., Asselah, T., Berg, T., Zeuzem, S., Rosenberg, W., Agarwal, K., ... ASTRAL-3 Investigators. (2015). Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *The New England Journal of Medicine*, *373*(27), 2608–2617. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1512612>
- Francisco, S., Francisco, S., & Francisco, S. (2020). *ve Tedavi*.
- Gane, E. (2012). Future perspectives: towards interferon-free regimens for HCV. *Antiviral Therapy*, *17*(6 Pt B), 1201–1210. <https://doi.org/10.3851/IMP2431>
- Gane, E., Kershenovich, D., Seguin-Devaux, C., Kristian, P., Aho, I., Dalgard, O., Shestakova, I., Nymadawa, P., Blach, S., Acharya, S., Anand, A. C., Andersson, M. I., Arendt, V., Arkkila, P., Baatarkhuu, O., Barclay, K., Ben-Ari, Z., Bergin, C., Bessone, F., ... Estes, C. (2015). Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) infection disease burden - volume 2. *Journal of Viral Hepatitis*, *22* Suppl 1, 46–73. <https://doi.org/10.1111/jvh.12352>
- Gerlach, J. T., Diepolder, H. M., Jung, M. C., Gruener, N. H., Schraut, W. W., Zachoval, R., Hoffmann, R., Schirren, C. A., Santantonio, T., & Pape, G. R. (1999). Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology*, *117*(4), 933–941. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70353-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70353-7)

- González-Grande, R., Jiménez-Pérez, M., González Arjona, C., & Mostazo Torres, J. (2016). New approaches in the treatment of hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(4), 1421–1432. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1421>
- Gower, E., Estes, C., Blach, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, *61*(1 Suppl), S45–57. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>
- Grakoui, A., Shoukry, N. H., Woollard, D. J., Han, J.-H., Hanson, H. L., Ghrayeb, J., Murthy, K. K., Rice, C. M., & Walker, C. M. (2003). HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science (New York, N.Y.)*, *302*(5645), 659–662. <https://doi.org/10.1126/science.1088774>
- Harrison, S., & Harrison, T. R. (n.d.). *Internal Medicine EDITORS OF PREVIOUS EDITIONS*.
- Hatzakis, A., Chulanov, V., Gadano, A. C., Bergin, C., Ben-Ari, Z., Mossong, J., Schréter, I., Baatarkhuu, O., Acharya, S., Aho, I., Anand, A. C., Andersson, M. I., Arendt, V., Arkkila, P., Barclay, K., Bessone, F., Blach, S., Blokhina, N., Brunton, C. R., ... Razavi, H. (2015). The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2. *Journal of Viral Hepatitis*, *22* Suppl 1, 26–45. <https://doi.org/10.1111/jvh.12351>
- Heim, M. H., & Thimme, R. (2014). Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *Journal of Hepatology*, *61*(1 Suppl), S14–25. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.035>
- Hengst, J., Strunz, B., Deterding, K., Ljunggren, H.-G., Leeansyah, E., Manns, M. P., Cornberg, M., Sandberg, J. K., Wedemeyer, H., & Björkström, N. K. (2016). Nonreversible MAIT cell-dysfunction in chronic hepatitis C virus infection despite successful interferon-free therapy. *European Journal of Immunology*, *46*(9), 2204–2210. <https://doi.org/10.1002/eji.201646447>
- Itakura, J., Kurosaki, M., Hasebe, C., Osaki, Y., Joko, K., Yagisawa, H., Sakita, S., Okushin, H., Satou, T., Hisai, H., Abe, T., Tsuji, K., Tamada, T., Kobashi, H., Mitsuda, A., Ide, Y., Ogawa, C., Tsuruta, S., Takaguchi, K., ... Izumi, N. (2016). Complex Pattern of Resistance-Associated Substitutions of Hepatitis C Virus after Daclatasvir/Asunaprevir Treatment Failure. *PLoS One*, *11*(10), e0165339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165339>
- Jalota, A., Lindner, B. K., Thomas, B., & Lerma, E. V. (2021). Hepatitis C and Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease. *Disease-a-Month : DM*, *67*(2), 101017. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101017>
- Jangid, Y., Lin, Y., Wang, C., Lin, Z., Chen, S., Linid, C., Liang, P., Huang, C., Yeh, M., & Hsu, P. (2021). *Machine Translated by Google Doğrudan etkili antivirallerle Tayvanlı kronik hepatit C hastalarında SVR12 , SVR24 ve SVR dayanıklılığının uyumu. 12, 1–9.*
- Janssen, H. L. A., Reesink, H. W., Lawitz, E. J., Zeuzem, S., Rodriguez-Torres, M., Patel, K., van der Meer, A. J., Patick, A. K., Chen, A., Zhou, Y., Persson, R., King, B. D., Kauppinen, S., Levin, A. A., & Hodges, M. R. (2013). Treatment of HCV Infection by Targeting MicroRNA. *New England Journal of Medicine*, *368*(18), 1685–1694. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209026>
- Kania, D., Bekalé, A. M., Nagot, N., Mondain, A.-M., Ottomani, L., Meda, N., Traoré, M., Ouédraogo, J. B., Ducos, J., Van de Perre, P., & Tuailon, E. (2013). Combining rapid diagnostic tests and dried blood spot assays for point-of-care testing of human immunodeficiency virus, hepatitis B and hepatitis C infections in Burkina Faso, West Africa. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *19*(12), E533–41. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12292>
- Karaciğer, T., & Derneği, A. (2023). *TÜRKİYE HEPATİT C KILAVUZU*.
- Khakoo, S. I., Thio, C. L., Martin, M. P., Brooks, C. R., Gao, X., Astemborski, J., Cheng, J., Goedert, J. J., Vlahov, D., Hilgartner, M., Cox, S., Little, A.-M., Alexander, G. J., Cramp, M. E., O'Brien, S. J., Rosenberg, W. M. C., Thomas, D. L., & Carrington, M. (2004). HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science (New York, N.Y.)*, *305*(5685), 872–874. <https://doi.org/10.1126/science.1097670>
- Lee, S. R., Kardos, K. W., Schiff, E., Berne, C. A., Mounzer, K., Banks, A. T., Tatum, H. A., Friel, T. J., Demicco, M. P., Lee, W. M., Eder, S. E., Monto, A., Yearwood, G. D., Guillon, G. B., Kurtz, L. A., Fischl, M., Unangst, J. L., Kriebel, L., Feiss, G., & Roehler, M. (2011). Evaluation of a new, rapid test for

- detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *Journal of Virological Methods*, 172(1–2), 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2010.12.009>
- Lin, C.-W., Menon, R., Liu, W., Podsadecki, T., Shulman, N., DaSilva-Tillmann, B., Awni, W., & Dutta, S. (2017). Exposure-Safety Response Relationship for Ombitasvir, Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: Analysis of Data from Five Phase II and Six Phase III Studies. *Clinical Drug Investigation*, 37(7), 647–657. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0520-5>
- Malandris, K., Kalopitas, G., Theocharidou, E., & Germanidis, G. (2021). The Role of RASs /RVs in the Current Management of HCV. *Viruses*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/v13102096>
- Mann, A. G., Ramsay, M. E., Brant, L. J., Balogun, M. A., Costella, A., & Harris, H. E. (2009). Diagnoses of, and deaths from, severe liver disease due to hepatitis C in England between 2000 and 2005 estimated using multiple data sources. *Epidemiology and Infection*, 137(4), 513–518. <https://doi.org/10.1017/S0950268808001350>
- Manns, M. P., Buti, M., Gane, E., Pawlotsky, J.-M., Razavi, H., Terrault, N., & Younossi, Z. (2017). Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3, 17006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>
- Manns, M. P., Pockros, P. J., Norkrans, G., Smith, C. I., Morgan, T. R., Häussinger, D., Shiffman, M. L., Hadziyannis, S. J., Schmidt, W. N., Jacobson, I. M., Bárcena, R., Schiff, E. R., Shaikh, O. S., Bacon, B., Marcellin, P., Deng, W., Esteban-Mur, R., Poynard, T., Pedicone, L. D., ... Gordon, S. C. (2013). Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon α -2b or peginterferon α -2b, alone or in combination with ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis*, 20(8), 524–529. <https://doi.org/10.1111/jvh.12074>
- Moyer, V. A., & U.S. Preventive Services Task Force*. (2013). Screening for HIV: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*, 159(1), 51–60. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00645>
- Naggie, S., Cooper, C., Saag, M., Workowski, K., Ruane, P., Towner, W. J., Marks, K., Luetkemeyer, A., Baden, R. P., Sax, P. E., Gane, E., Santana-Bagur, J., Stamm, L. M., Yang, J. C., German, P., Dvory-Sobol, H., Ni, L., Pang, P. S., McHutchison, J. G., ... ION-4 Investigators. (2015). Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *The New England Journal of Medicine*, 373(8), 705–713. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501315>
- Negro, F., Forton, D., Craxì, A., Sulkowski, M. S., Feld, J. J., & Manns, M. P. (2015). Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 149(6), 1345–1360. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.035>
- Neumann-Haefelin, C., & Thimme, R. (2013). Adaptive immune responses in hepatitis C virus infection. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 369, 243–262. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_10
- Nishitsuji, H., Funami, K., Shimizu, Y., Ujino, S., Sugiyama, K., Seya, T., Takaku, H., & Shimotohno, K. (2013). Hepatitis C virus infection induces inflammatory cytokines and chemokines mediated by the cross talk between hepatocytes and stellate cells. *Journal of Virology*, 87(14), 8169–8178. <https://doi.org/10.1128/JVI.00974-13>
- Njouom, R., Caron, M., Besson, G., Ndong-Atome, G.-R., Makuwa, M., Pouillot, R., Nkoghé, D., Leroy, E., & Kazanji, M. (2012). Phylogeography, risk factors and genetic history of hepatitis C virus in Gabon, central Africa. *PloS One*, 7(8), e42002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042002>
- Oruc, A., & Ersoy, A. (2016). Current Approaches to the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation*, 25. <https://doi.org/10.5262/tndt.2016.05>
- Osaki, Y., & Nishikawa, H. (2015). Treatment for hepatocellular carcinoma in Japan over the last three decades: Our experience and published work review. *Hepatology Research : The Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 45(1), 59–74. <https://doi.org/10.1111/hepr.12378>
- Panyala, B. R., Mukherjee, R. M., Devarakonda, H., Tadvika, S., Padaki, N. R., Sharma, M., & Duvvuru, N. R. (2019). Genotype distribution in relation to viral load in a large cohort of Indian patients with chronic hepatitis C virus infection: A retrospective analysis. *Indian Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 38(2), 110–116. <https://doi.org/10.1007/s12664-019-00934-x>

- Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., Marra, F., Puoti, M., & Wedemeyer, H. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series ☆. *Journal of Hepatology*, 73(5), 1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
- Pecoraro, V., Banzi, R., Cariani, E., Chester, J., Villa, E., D'Amico, R., Bertele', V., & Trenti, T. (2019). New Direct-Acting Antivirals for the Treatment of Patients With Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(4), 522–538. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.07.004>
- Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A., & Cacciapuoti, C. (2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*, 22(34), 7824–7840. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7824>
- Polaris Observatory HCV Collaborators. (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 2(3), 161–176. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9)
- Popping, S., Bade, D., Boucher, C., van der Valk, M., El-Sayed, M., Sigurour, O., Sypsa, V., Morgan, T., Gamkrelidze, A., Mukabatsinda, C., Deuffic-Burban, S., Ninburg, M., Feld, J., Hellard, M., & Ward, J. (2019). The global campaign to eliminate HBV and HCV infection: International Viral Hepatitis Elimination Meeting and core indicators for development towards the 2030 elimination goals. *Journal of Virus Eradication*, 5(1), 60–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30800429>
- Preciado, M. V., Valva, P., Escobar-Gutierrez, A., Rahal, P., Ruiz-Tovar, K., Yamasaki, L., Vazquez-Chacon, C., Martinez-Guarneros, A., Carpio-Pedroza, J. C., Fonseca-Coronado, S., & Cruz-Rivera, M. (2014). Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 20(43), 15992–16013. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.15992>
- Razavi, H., Waked, I., Sarrazin, C., Myers, R. P., Idilman, R., Calinas, F., Vogel, W., Mendes Correa, M. C., Hézode, C., Lázaro, P., Akarca, U., Aleman, S., Balık, I., Berg, T., Bihl, F., Bilodeau, M., Blasco, A. J., Brandão Mello, C. E., Bruggmann, P., ... Estes, C. (2014). The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of Viral Hepatitis*, 21 Suppl 1, 34–59. <https://doi.org/10.1111/jvh.12248>
- Robaeys, G., Bielen, R., Azar, D. G., Razavi, H., & Nevens, F. (2016). Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *Journal of Hepatology*, 65(6), 1094–1103. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.042>
- Rocha, C. M., Perez, R. M., Ferreira, A. P., Carvalho-Filho, R. J., Pace, F. H., Silva, I. S., Pestana, J. O. M., Lanzoni, V. P., Silva, A. E., & Ferraz, M. L. G. (2006). Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 26(3), 305–310. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2005.01225.x>
- Rockstroh, J. K., Bhagani, S., Hyland, R. H., Yun, C., Dvory-Sobol, H., Zheng, W., Brainard, D. M., Ingiliz, P., Lutz, T., Boesecke, C., & Nelson, M. (2017). Ledipasvir-sofosbuvir for 6 weeks to treat acute hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection in patients with HIV coinfection: an open-label, single-arm trial. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 2(5), 347–353. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30003-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30003-1)
- Russo, M. W., Goldsweig, C. D., Jacobson, I. M., & Brown, R. S. (2003). Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(7), 1610–1615. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07526.x>
- Rusyn, I., & Lemon, S. M. (2014). Mechanisms of HCV-induced liver cancer: what did we learn from in vitro and animal studies? *Cancer Letters*, 345(2), 210–215. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.06.028>
- Sanjiv Chopra, & Sanjeev Arora. (2022). *Screening and diagnosis of chronic hepatitis C virus infection*. Up To Date.
- Schmidt, A. J., Falcato, L., Zahno, B., Burri, A., Regenass, S., Müllhaupt, B., & Bruggmann, P. (2014). Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection? *BMC Public Health*, 14, 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-3>
- Sharvadze, L., Nelson, K. E., Imnadze, P., Karchava, M., & Tsertsvadze, T. (2008). Prevalence of HCV and

- genotypes distribution in general population of Georgia. *Georgian Medical News*, 165, 71–77.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124921>
- Stanaway, J. D., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Fitzmaurice, C., Vos, T., Abubakar, I., Abu-Raddad, L. J., Assadi, R., Bhala, N., Cowie, B., Forouzanfour, M. H., Groeger, J., Hanafiah, K. M., Jacobsen, K. H., James, S. L., MacLachlan, J., Malekzadeh, R., Martin, N. K., Mokdad, A. A., ... Cooke, G. S. (2016). The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 388(10049), 1081–1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7)
- Swain, M. G., Lai, M.-Y., Shiffman, M. L., Cooksley, W. G. E., Zeuzem, S., Dieterich, D. T., Abergel, A., Pessôa, M. G., Lin, A., Tietz, A., Connell, E. V., & Diago, M. (2010). A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*, 139(5), 1593–1601. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.009>
- Takaki, A., Wiese, M., Maertens, G., Depla, E., Seifert, U., Liebetrau, A., Miller, J. L., Manns, M. P., & Rehermann, B. (2000). Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nature Medicine*, 6(5), 578–582. <https://doi.org/10.1038/75063>
- Thi Thu, P. N., Hoang Van, D., Ngo Thi Quynh, M., Tran Thi, N., Pham Minh, K., & Pham Van, L. (2023). Metabolic, renal, and hematological changes in chronic hepatitis C patients achieving rapid virologic response after 12 weeks of direct-acting antiviral treatment: A prospective cohort study. *PloS One*, 18(9), e0290235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290235>
- Tsoris, A., & Marlar, C. A. (2023). Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. In *StatPearls*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4950264>
- Üçbilek, E., & Kaymakoğlu, S. (2019). *Hepatit C Enfeksiyonu*. <https://www.tasl.org.tr/2019/10/hepatit-c-enfeksiyonu.pdf>
- Wang, S.-J., Huang, C.-F., & Yu, M.-L. (2021). Elbasvir and grazoprevir for the treatment of hepatitis C. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(9), 1071–1081. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1874351>
- Wedemeyer, H., Duberg, A. S., Buti, M., Rosenberg, W. M., Frankova, S., Esmat, G., Örmeci, N., Van Vlierberghe, H., Gschwantler, M., Akarca, U., Aleman, S., Balık, I., Berg, T., Bihl, F., Bilodeau, M., Blasco, A. J., Brandão Mello, C. E., Bruggmann, P., Calinas, F., ... Gower, E. (2014). Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *Journal of Viral Hepatitis*, 21 Suppl 1, 60–89. <https://doi.org/10.1111/jvh.12249>
- Wiegand, J., Buggisch, P., Boecher, W., Zeuzem, S., Gelbmann, C. M., Berg, T., Kauffmann, W., Kallinowski, B., Cornberg, M., Jaeckel, E., Wedemeyer, H., Manns, M. P., & German HEP-NET Acute HCV Study Group. (2006). Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 43(2), 250–256. <https://doi.org/10.1002/hep.21043>
- Yamane, D., McGivern, D. R., Masaki, T., & Lemon, S. M. (2013). Liver injury and disease pathogenesis in chronic hepatitis C. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 369, 263–288. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_11
- Yang, R.-F., Liu, Y., Zhao, C.-Y., Ding, Y.-X., Chen, Y., Wang, Y.-D., & Duan, Z.-P. (2019). A novel point-of-care oral anti-HCV assay: Is it reliable for screening hepatitis C virus infection in the era of direct-acting antivirals? *PloS One*, 14(2), e0211795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211795>
- Younossi, Z. M., Stepanova, M., Henry, L., Gane, E., Jacobson, I. M., Lawitz, E., Nelson, D., Gerber, L., Nader, F., & Hunt, S. (2014). Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 12(8), 1349-59.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.032>
- Yu, M. W., Bartosch, B., Zhang, P., Guo, Z., Renzi, P. M., Shen, L.-M., Granier, C., Feinstone, S. M., Cosset, F.-L., & Purcell, R. H. (2004). Neutralizing antibodies to hepatitis C virus (HCV) in immune globulins derived from anti-HCV-positive plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(20), 7705–7710. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402458101>
- Zeisel, M. B., Felmlee, D. J., & Baumert, T. F. (2013). Hepatitis C virus entry. *Current Topics in Microbiology*

and Immunology, 369, 87–112. https://doi.org/10.1007/978-3-642-27340-7_4

Zeuzem, S., Ghalib, R., Reddy, K. R., Pockros, P. J., Ben Ari, Z., Zhao, Y., Brown, D. D., Wan, S., DiNubile, M. J., Nguyen, B.-Y., Robertson, M. N., Wahl, J., Barr, E., & Buttrick, J. R. (2015). Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 163(1), 1–13. <https://doi.org/10.7326/M15-0785>