



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C VİRÜS İNFEKSİYONUNDA ANTİVİRAL
TEDAVİ SONRASI VİROLOJİK YANITIN DEVAMLILIĞI VE
DE NOVO HEPATOSELÜLER KANSER RİSKİ**

Dr. Mustafa AYĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kendal YALÇIN

DİYARBAKIR-2020



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C VİRÜS İNFEKSİYONUNDA ANTİVİRAL
TEDAVİ SONRASI VİROLOJİK YANITIN DEVAMLILIĞI VE
DE NOVO HEPATOSELÜLER KANSER RİSKİ**

Dr. Mustafa AYĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Kendal YALÇIN

DİYARBAKIR-2020

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan merhum hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, Sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ'a, yetişmemde büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mehmet Emin YILMAZ, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Dr. Öğr. Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğr. Üyesi Zafer PEKKOLAY, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Vehbi DEMİRCAN, Uzm. Dr. Cihan URAL'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez konusu seçme ve tez hazırlama sürecinde değerli katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Kendal YALÇIN'a,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme,

Sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada amacımız, kronik Hepatit C virüs enfeksiyonu olan hastalarda direkt etkili antiviral ajanlar ile uzun süreli kalıcı viral yanıt oranının belirlenmesi ve hastalarda de novo hepatosellüler kanser gelişme riskini araştırmaktır. Bu çalışmada ayrıca HSK'ye ait risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOT: Bu prospektif çalışma 63'ü erkek, 47'si kadın 110 kronik Hepatit C virus enfeksiyonlu hastadan oluşturuldu. Hastalar ayrıca sirotik (n=48) ve nonsirotik (n=62) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalar direkt etkili antiviral ile tedaviden sonra 4-45 ay (medyan 28) takip edildi. Hastalar kalıcı viral yanıt oluştuktan sonra, Hepatit C virus nüksü, hepatosellüler kanser progresyonu veya de novo hepatosellüler kanser gelişim riski açısından takip edildi. Hastalara yılda bir dinamik MR çekildi. Bu çalışmaya Haziran 2015 ile Mayıs 2019 yılları arasında Direkt etkili antiviral ile tedavi edilen ve tedavi sonrası en az 1 yıl takip edilen 110 hasta alındı.

BULGULAR: Direkt etkili antiviral ile tedavi edilen hastalarda kalıcı viral yanıt oranı 107/110 (%97.3) olarak saptandı. Nonsirotik hastalarda kalıcı viral yanıt oranı 62/62 (%100), sirotik hastalarda kalıcı viral yanıt oranı 45/48 (%93.75) idi. Tüm hastalar 3-42 ay (medyan 26) takip edildi. Daha önceden hepatosellüler kanser olan bir hastada progresyon meydana gelirken, önceden hepatosellüler kanseri olmayan 44 sirotik hastanın 3'ünde de novo hepatosellüler kanser geliştiği saptandı (3/44, %6,8; 2,91/yıl). Hastalardaki HSK gelişim risk faktörleri olarak MELD ($p<0.005$), Child Pugh skoru ($p<0.05$) saptandı.

SONUÇ: Kronik hepatit C virus enfeksiyonlu hastalarda direkt etkili antiviral ile tedavi emniyetli ve güvenlidir. Bu hastalarda tedavi oldukça başarılıdır. Kronik hepatit C virus enfeksiyonu olan sirotik hastalarda hepatosellüler kanser gelişimi yıllık %2.9 oranında olmuştur. Karaciğer sirozu olan kronik hepatit C virus enfeksiyonu hastalarında direkt etkili antiviral ile tedaviden sonra kalıcı viral yanıt gelişse bile bu hastalarda hepatosellüler kanser nüksü ve de novo hepatosellüler kanser gelişim riski açısından bu hastalarda takibe devam edilmelidir.

ANAHTAR KELİMELEER: Hepatit C virüsü, Tedavi, Direkt etkili antiviral ilaçlar, Hepatosellüler kanser.

ABSTRACT

AIM: To investigate the virologic response in patients with chronic hepatitis C infection and to obtain virological complete response after treatment with direct acting antiviral (DAA) and to investigate the rate of de novo hepatocellular cancer (HCC) development especially in cirrhotic patients. In addition, to reveal the risk factors of HCC.

METHOD: This prospective study consisted of 110 chronic Hepatitis C virus infection patients, 63 of whom were male and 47 were female. The patients were also divided into two groups as cirrhotic (n = 48) and non-cirrhotic (n = 62). Patients were followed up for 4-45 months (median 28) after treatment with direct-acting antiviral. After the patients had a persistent viral response, hepatitis C virus was monitored for recurrence, hepatocellular cancer progression, or risk of developing de novo hepatocellular cancer. Dynamic MRI was performed to the patients once a year. in this study; 110 patients treated with Direct effect antiviral between June 2015 and May 2019 and followed for at least 1 year after treatment were included.

RESULTS: Sustained viral response rate in patients treated with direct-acting antiviral was 107/110 (97.3%). Permanent viral response rate in noncirrhotic patients was 62/62 (100%), and persistent viral response rate in cirrhotic patients was 45/48 (93.75%). All patients were followed for 3-42 months (median 26). While progression occurred in one patient who previously had hepatocellular cancer, 3 of 44 cirrhotic patients who did not have hepatocellular cancer previously developed de novo hepatocellular cancer (3/44, 6.8%; 2.91 / year). MELD (p <0.005) and Child Pugh score (p <0.05) were determined as risk factors for HSK development in patients.

CONCLUSIONS: It is safe to treat chronic HCV virus infection patients with DAA and its side effect profile is relatively low compared to conventional treatment. Treatment with DAA is successful and the rate of obtaining SVR is very high. There is no increased risk of HCC development in patients treated with DAA. Even if SVR develops after treatment with DAA in chronic HCV virus infection patients with liver cirrhosis, these patients should be followed up periodically, because of the risk of recurrence of HCC and de novo HCC. Patients with chronic HCV virus infection without cirrhosis may be excluded from follow-up after 1 year. The risk of developing HCC in these patients is the same as in the normal healthy population.

KEYWORDS: Hepatitis C virus, Treatment, Direct acting antiviral drugs, Hepatocellular cancer.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 HEPATİT C VİRÜSÜ	2
2.1.1 Virüsün Yapısı ve Genomu	2
2.1.2 Genotipleri	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3 BULAŞ YOLLARI	4
2.3.1 Parenteral Bulaş	5
2.3.2 Nonparenteral Bulaş	5
2.4 AKUT VE KRONİK HEPATİT C İNFEKSİYONU.....	6
2.4.1 Akut Hepatit	7
2.4.2 Kronik Hepatit	8
2.4.3Kronik HCV infeksiyonu’nun Extrahepatik Manifestasyonları.....	8
2.5 KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ	9
2.5.1 Tanımlar	9
2.5.2 Tedavi Endikasyonları	9
2.5.3 Tedavi Kontrendikasyonları	9
2.5.4 Direkt Etkili Antiviral (DEA) Tedavi	10
2.5.5 Güncel Tedavi Yaklaşımı	11
2.5.6 Tedavi Sonrası Takip.....	15
3.MATERYAL VE METOT.....	14
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA	26
6.KAYNAKLAR.....	29

ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 1: Dünya genotip dağılımı.....	3
Şekil 2: Her genotip için önerilen tedavi rejimleri.....	10
Şekil 3: Sirotik olmayan, tedavi naif veya deneyimli hastarda genotiplere göre tedavi.....	11
Şekil 4: Kompanse siroz(Child–Pugh A) hastalarında tedavi.....	12
Şekil 5: Sirozu olan hastaların Child-Pugh Dağılımı rafik.....	19
Şekil 6: Karaciğer sirozu olan hastalardaki komorbid durumlar.....	20
Şekil 7: Karaciğer Sirozu olan hastalardaki komplikasyonlar.....	21
Şekil 8: Karaciğer sirozlu ve HSK li hastalarda tedaviye başlarken ve tedaviden 1 yıl sonraki Ortalama MELD skorlarındaki değişim.....	24
Şekil 9: Karaciğer sirozlu ve HSK li hastalarda tedaviye başlarken ve tedaviden 1 yıl sonraki Ortalama MELD skorlarındaki değişimi gösteren histogram.....	25
Tablo 1: Hastalık demografik ve klinik özellikleri.....	16
Tablo 2: Demografik veriler.....	17
Tablo 3: Sirozu olan, Önceden HSK öyküsü olan ve De novo HSK gelişen hastaların karşılaştırmalı analizi.....	18
Tablo 4: Karaciğer sirozlu ve HSK li hastalarda tedaviye başlarken ve tedaviden 1 yıl sonraki Ortalama Child-Pugh skorlarındaki değişim.....	22
Tablo 5: Karaciğer sirozlu ve HSK li hastalarda tedaviye başlarken ve tedaviden 1 yıl sonraki Ortalama MELD skorlarındaki değişim.....	23

KISALTMALAR

AASLD :American Association for the Study of the Liver Diseases

AFP :Alfa Fetoprotein

ALP.....Alkalen Fosfataz

ALT Alanin Aminotransferaz

AST Aspartat Aminotransferaz

CTP Child Turcotte Pugh

DEA.....Direkt Etkili Antiviral

DSV Dasabuvir

EASL European Association for the Study of the Liver

EBR.....Elbasvir

GFH Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT.....Gama Glutamil Transferaz

GLE..... Glekaprevir

GZR.....Grazoprevir

HBV Hepatit B virüs

HCV Hepatit C virüs

HIV.....Human Immunodeficiency Virus

HSK Hepatosellüler Karsinom

IFN İnterferon

INR.....International Normalized Ratio

IRES.....Internal Ribozomal Entry Site

KHC Konik Hepatit C İnfeksiyonu

KVY Kalıcı Viral Yanıt

LDV Ledipasvir

OBV Ombitasvir

ORF.....Open Reading Frame

Ort.....Ortalama

PİB..... Pibrentasvir

PTV Paritaprevir

PZ.....Protrombin Zamanı

r Ritonavir

SGK Sosyal Güvenlik Kurumu

SOF Sofosbuvir

SUT Sağlık Uygulamaları Tebliği

SS.....Standart sapma

UTR.....UnTranslated Region

VEL.....Velpatasvir

VOX..... Voksilaprevir

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C tüm dünyayı etkileyen bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2015 yılında küresel olarak yaklaşık 100 milyon kişinin HCV maruziyetine ilişkin serolojik kanıtlara sahip olduğunu ve 71 milyon kişinin kronik HCV enfeksiyonu olduğunu tahmin etmektedir(1). Virolojik HCV enfeksiyonu kanıtı olan tüm hastalar (yani altı aylık sürede saptanabilir HCV-RNA düzeyi) tedavi için düşünölmelidir. Kronik hepatit C virüsü (HCV) olan hastalarda antiviral tedavinin amacı, tedavinin tamamlanmasından 12 hafta sonra saptanamayan bir RNA seviyesi olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edilmesi ile öngörölen HCV RNA'yı ortadan kaldırmaktır. Tedavide KVY elde edilmesinin amaçlanmasının en büyük sebebi ileri karaciğer hastalığı olmayanlarda veya fibrozis skoru 4 ün üzerinde olanlarda bile KVY elde edilmesi durumunda tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde %50'nin üzerinde azalma olabileceğinin tespit edilmesidir(2,3).

Ölkemizde 18 Haziran 2016 tarihinde yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliğı (SUT) ile DEA tedavisi SGK'nın geri ödeme kapsamına dahil edilerek tedavinin yaygınlaşması sağlanmışır. Oral kullanılan DEA tedaviler başladıktan sonra, Kronik HCV enfeksiyonunda KVY elde edilme başarısı %95'in üzerine çıkmışır (5).

KVY elde edilmesinin, sirozun ilerlemesindeki olumlu sonuçları hepatosellöler kanser (HSK) insidansının azalmasına sebep olur. Bununla birlikte, DEA'ların HSK'nin gelişimi üzerindeki etkisi üzerine bir tartışma devam etmektedir. Bu çalışmada DEA tedavisi ile KVY elde etme ve de novo HSK riski incelenmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmada amacımız, kronik Hepatit C virüs enfeksiyonu olan hastalarda direk etkili antiviral ajanlar ile uzun süreli kalıcı viral yanıt oranının belirlenmesi ve hastalarda de novo hepatosellöler kanser (HSK) gelişme riskini araştırmaktır. Bu çalışmada ayrıca HSK'ye ait risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HEPATİT C VİRÜSÜ

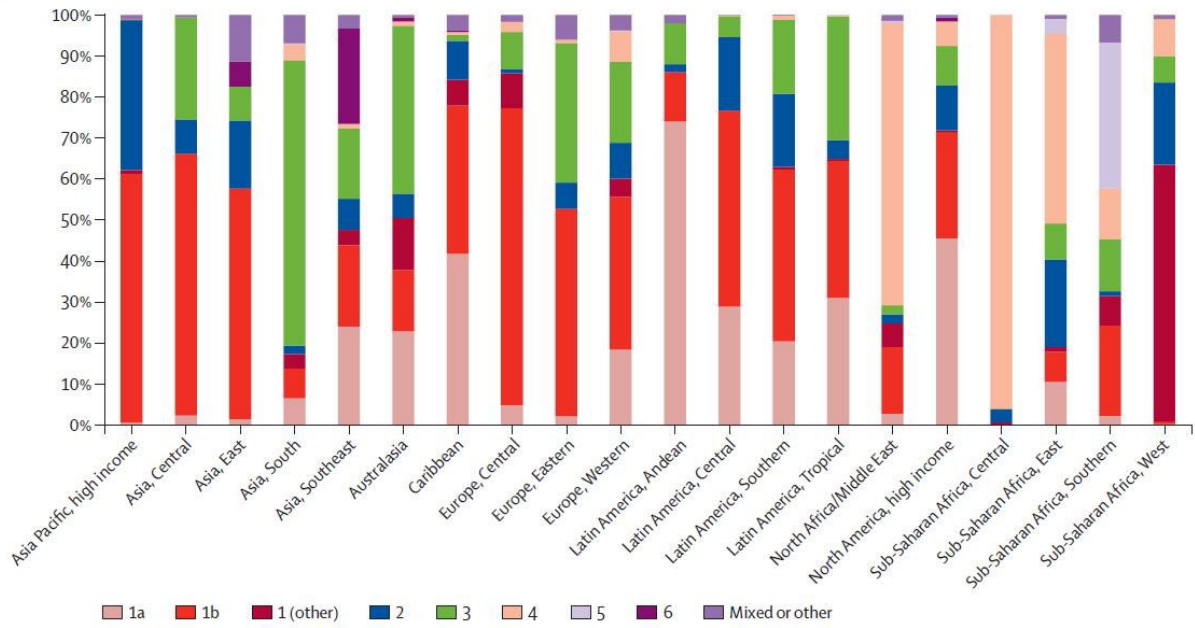
Hepatit A ve Hepatit B virüslerini saptamaya yönelik tanı testlerinin bulunması ile 1970’li yıllarda kan transfüzyonları sonrası meydana gelen hepatit vakalarında çoğunlukla Hepatit A ve B dışında bir virüsün rol oynadığı görülmüştür. 1989 yılında ise non-A, non-B hepatit virüsü olarak düşünülen bu virüsün hepatit C virüsü olduğu keşfedilmiştir. Hepatit C virüsü Flaviviridae ailesinden, Hepacivirus genusu üyesidir (6).

2.1.1 Virüsün Yapısı ve Genomu

Hepatit C virüsü 50-80 nm çapındadır (12).E1,E2 olarak adlandırılan glikoprotein yapıda iki çeşit zarf proteini ve kor proteini içeren tek iplikçikli genoma sahip bir RNA virüsüdür (7). HCV genomunun 5’ ve 3’ uçlarında “untranslated region” (UTR) denilen ifade edilmeyen bölgeler ile bu iki uç arasında bir adet “open reading frame” (ORF) (açık okuma çerçevesi) denilen bölge bulunur (14). 5’ ve 3’uçlarındaki ifade edilmeyen bölgelerde genom bilgisinin protein molekülü şeklindeki ifadesi ve HCV RNA replikasyonu için önemli RNA elementleri bulunur (8). ”Internal Ribozomal Entry Site” (IRES) HCV genomunun 5’UTR ucunda yer alır ve genomun ORF bölgesinden tek bir poliprotein sentezinin başlangıcı için anahtar rol oynar (9) . Sentezlenen poliprotein: virüsün ve infekte edilen hücrenin proteazlarıtarafından; kor, E1, E2 yapısal proteinleri ile p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B yapısal olmayan proteinleri olmak üzere on farklı daha küçük proteine dönüştürülür (10). Kor, viral kapsid proteini; E1, E2 ise zarf glikoproteinleridir (11).

2.1.2 Genotipleri

HCV’nin genetik değişkenliğinin yüksek olması önemli bir özelliğidir bu özellik RNA bağımlı RNA polimerazın 3’ 5’ ekzonükleaz (proof-reading) aktivitesinin olmamasından kaynaklanır (12). RNA bağımlı RNA polimerazın proof-reading aktivitesi olmaması sonucu ortaya çıkan yüksek hata oranları nedeni ile genotipler ve “quasispecies” denilen türümsüler meydana gelir. Türümsüler mutasyonlar sonucu oluşan HCV varyantlarıdır. Genotipler arasında nükleotid sekans benzerlikleri %60-70 arasında iken türümsüler arasında benzerlik %90-95’lere çıkmaktadır (13). HCV’nin yedi genotip ve yüzden fazla subtipi tanımlanmıştır (14), fakat epidemiyolojik çalışmalarda ve tedavi rehberlerinde altı temel grup üzerinden değerlendirmeler yapılmaya devam etmektedir (2). Dünyada sırasıyla en sık genotip 1, genotip 3 ve genotip 4 görülmektedir. Yüksek ve yüksek-orta gelirli ülkelerde en sık genotip 1, düşük-orta gelirli ülkelerde en sık genotip 3, düşük gelirli ülkelerde ise en sık genotip 4 görülmektedir (2). Ülkemizde en sık genotip 1b görülmektedir (2, 15) daha sonra sırasıyla 1a, 3, 2 ve 4 genotipleri görülmektedir (2). Genotip 1b’de diğer genotiplere oranla daha yüksek hepatosellüler kanser (HSK) gelişme riski vardır (2).



Şekil 1: Dünya genotip dağılımı (2)

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada kronik karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biri HCV'dir. Günümüzde Dünya üzerinde 71 milyon kişinin Kronik HCV enfeksiyonu olduğu ve global prevalansın %1 olduğu düşünülmektedir (2). Daha önceki yapılan çalışmalarda anti HCV pozitifliği 114 milyon ve 80 milyon kişinin ise kanda HCV RNA pozitifliği olduğu tahmin edilmekteydi (16). Güncel çalışmalarda daha düşük sayıların olmasının sebebi daha hassas serolojik ölçümlerin yapılarak yanlış pozitifliklerin azalması olduğu düşünülmektedir. Viremik prevalansın en yüksek olduğu ülkeler Mısır, Moğolistan ve Gabon'dur, %6'nın üzerindedir. En düşük olan ülkeler ise Hollanda, Fiji ve Samoa'dır. Ülkemizde viremik hasta sayısının 492 bin olduğu tahmin edilmektedir (17); anti HCV pozitifliği prevalansı ise %0.95 olarak saptanmıştır. Kronik HCV enfeksiyonu hastalarının %92.1'inde genotip 1b görülmüştür (18). HCV'ye bağlı hepatosellüler kanser, karaciğer sirozu ve hepatit nedeni ile yılda 700 bin insan yaşamını yitirmektedir (19).

2.3 BULAŞ YOLLARI

HCV bulaşının en sık nedenleri damar içi ilaç kullanımı, kan transfüzyonları ve uygunsuz medikal girişimlerdir, damar içi ilaç kullanımı gelişmiş ülkelerde en sık sebep olurken kan transfüzyonları gelişmekte olan ülkelerde en sık bulaş nedenidir (20).

2.3.1 Parenteral Bulaş

Kan ve kan ürünleri

HCV taramasının yapılmadığı yıllarda 20 ünite ve daha fazla kan transfüzyonu yapılmış hastalarda %47 anti HCV pozitifliği saptanabilmekteydi (21). 1990'lı yıllar itibariyle kan ürünlerinde HCV taramasının başlaması (ülkemizde HCV taraması 1996 yılında başlamıştır) ile gelişmiş ülkelerde kan transfüzyonu viral bulaş riski açısından yüksek güvenilirlik değerlerine ulaştı. Günümüzde gelişmiş ülkelerde bir ünite kan transfüzyonu ile HCV bulaş riski milyonda bir değerlerine kadar gerilemiş bulunmaktadır (22).

Damar içi ilaç kullanımı

Dünya üzerinde 10 milyon damar içi ilaç kullanan kişinin anti HCV pozitif olduğu düşünülmektedir. Amerika, Rusya ve Çin damar içi ilaç kullanımına bağlı anti HCV pozitifliği saptanan hasta sayısının en yüksek olduğu ülkelerdir. Damar içi ilaç kullanımına bağlı %60-80 oranında anti HCV pozitifliği saptanmaktadır (23).

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz hastaları HCV gibi kan yoluyla bulaşan hastalıklara karşı daha açıktır bunun nedeni hemodiyalizin vasküler bir giriş yolu gerektirmesi ve kronik üremiye bağlı bağışıklık sisteminin zayıf düşmesidir. Bununla birlikte hemodiyaliz ünitelerinde pek çok hastanın aynı anda tedavi alması ve belirli aralıklarla bu tedaviye devam edilmesi de bulaş için riskli bir ortamın oluşmasına neden olmaktadır (24). Gelişmiş ülkelerde hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı %2,6 ile %22,9 arasında değişmektedir. Hemodiyalize uzun süredir devam eden hastalarda, erkeklerde, diyabet hastalarında daha önceden böbrek nakli olanlarda ve alkol kullananlarda riskin daha fazla arttığı gözlenmiştir (25).

Transplantasyon

HCV pozitif vericiden organ nakli olması durumunda alıcıda HCV enfeksiyonu gelişebilmektedir (26).

Sağlık çalışanı

Sağlık hizmeti veren kişilere HCV bulaşı genellikle HCV pozitif kişinin kanı ile temas etmiş iğnenin sağlık çalışanına batması ile oluşmaktadır. Böyle bir durumda HCV serokonversiyonu %1,8'dir (27).

2.3.2 Nonparenteral Bulaş

Vertikal bulaş

Anti HCV ve HCV RNA pozitif HIV negatif anneden bebeğe perinatal bulaş %5.8 iken HIV pozitif anneden bulaşın %10.8 olduğu gösterilmiştir. Annenin HIV ile koenfeksiyonu en önemli perinatal bulaş risk faktörüdür (28). Diğer önemli risk faktörleri viral yükün fazla olması ve invaziv girişimlerdir (29). Vertikal HCV bulaşında kız çocuklarının erkek çocuklarına göre iki kat daha fazla risk altında olduğu görülmüştür (30).

Cinsel yolla bulaş

Tek bir partnerle düzenli heteroseksüel ilişki ile HCV bulaş riskinde artışın olmadığı düşünülmektedir. Fakat partner sayısının fazla olması, HIV ile koinfekte olunması ve özellikle HIV ile infekte homoseksüel erkeklerde bulaş riski artmaktadır (31).

Diğer

Tıraş makinesi, diş fırçası, tırnak makası gibi kişisel eşyaların kullanılması ile de HCV bulaşı olabileceği, özellikle HCV infeksiyon kaynağının belirlenemediği kişilerde bu nedenlerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. (32) Dövme yaptırma veya piercing ile de HCV bulaş riskinde artış olduğu görülmüştür (33).

2.4 AKUT VE KRONİK HEPATİT C İNFEKSİYONU

HCV ile infekte hastaların %15-25'inde spontan HCV RNA klirensi görülürken erişkinlerde %75-85 kronikleşme görülmektedir, kronik HCV infeksiyonu hastalarının %10-20'sinde 20 yıl içinde siroz gelişir ve siroz gelişen hastaların her yıl %1-%4'ü hepatosellüler kansere ilerlemektedir (34).

2.4.1 Akut Hepatit

Akut infeksiyonun en net olarak tanımlandığı transfüzyon ilişkili bulaşlardan sonra %70-80 asemptomatik seyrettiği görülmüştür, %20-30 vakada ise akut infeksiyon; halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve sarılık gibi semptomlarla geçirilmektedir (35). Semptomlar bulaştan 2-26 hafta sonra görülür ve akut hastalık 2-12 hafta kadar sürmektedir (36). ALT değerleri normalin üst sınırının 10 katına kadar artış gösterebilmekte fakat fulminan karaciğer yetmezliği nadiren görülmektedir (37). Anti HCV antikorlarının oluşması için 2-8 haftalık bir süre gerekir. Anti HCV ve HCV RNA'nın birlikte pozitifliği akut hepatit anlamına gelmez aynı serolojik tablo kronik hepatit zemininde akut alevlenme ve kronik hepatit olduğu bilinen bir hastada başka sebeplerle akut hepatit geçiriliyor olması manasına da gelebilir (38). Hastanın 6 ay öncesine ait laboratuvar değerleri biliniyorsa ve negatifse akut infeksiyon olduğu düşünülmelidir fakat böyle bir veri olmaması durumunda HCV RNA'nın daha düşük düzeylerde olması ve daha yüksek dalgalanma göstermesi akut infeksiyon lehine yorumlanmaktadır (39). Anti HCV negatifken HCV RNA pozitifliği ise akut infeksiyonda henüz anti HCV antikorları oluşmadan önceki dönemi göstermektedir (34).

2.4.2 Kronik Hepatit

Akut infeksiyon sonrasında 6 aydan uzun süre HCV RNA pozitifliği olan hastalarda HCV infeksiyonu kronikleşmiş demektir. HCV'nin kronikleşmesinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Erken yaşta infeksiyonun alımı, kadın cinsiyet, akut hepatit sırasında sarılık olması veya diğer semptomların olması, Kafkas ırkı veya beyaz Hispanikler (Afriko-Amerikanlara göre) kronikleşmenin daha az görüldüğü gruplardır (34). İmmünsüprese ve özellikle CD4 sayısı 200'ün altında olan HIV pozitif hastalarda ise kronikleşme riski daha yüksektir (40). Kronik HCV infeksiyonun karaciğer fibrozisine ilerlemesi değişkenlik göstermektedir. Siroz gelişimi için en önemli risk faktörü kronik alkol alımıdır. Diğer risk faktörleri ise infeksiyon alındığında 40 yaşın üzerinde olmak, erkek cinsiyet, fibrozis derecesinin yüksek olması, HIV ve HBV ile koinfeksiyon olmasıdır. Bunların dışında eşlik eden hemokromatozis ve nonalkolik steatohepatit gibi karaciğer hastalıklarının, insülin direncinin olması ve hastanın immünsüprese olması, siroza ilerleyişi hızlandıran faktörlerdir. Kronik HCV infeksiyonu hastalarında siroza ilerleyiş genellikle semptomsuzdur hatta bazı hastalarda Kronik HCV infeksiyonu tanısı buna bağlı kronik hepatit ve karaciğer sirozu geliştiğinde siroza bağlı komplikasyonlar sonrasında konulur (34). Kronik hepatit C virüsün spontan klirensi ise oldukça nadirdir. Spontan klirensin kadınlarda, gençlerde, daha düşük HCV RNA titreleri olan hastalarda sıklığı artmıştır. Damar içi ilaç kullanımı durumunda ise spontan klirens çok daha nadir olmaktadır (41).

2.4.3 Kronik HCV infeksiyonu'nun Ekstrahepatik Manifestasyonları

Kronik hepatit C infeksiyonu sadece karaciğerle sınırlı hasara sebep olmamaktadır. Bununla birlikte diyabet ve insülin rezistansı gelişimi, ateroskleroz, yorgunluk ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma, mix kriyoglobulinemi, kutanöz veya viseral vaskülit, glomerülonefrit, otoimmün tiroid hastalıkları, B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma gibi multisistemik hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (42).

Kronik HCV infeksiyonun'da ekstrahepatik tutulum yaşam kalitesini azaltmakta ve hastaların karaciğer dışı mortalitesinde artışa neden olmaktadır. KVV elde edilmesiyle karaciğer dışı hastalıklarda da iyileşme gözlemlendiği ve mortalitede azalma olduğu gözlenmiştir (43). Bu nedenle karaciğer hastalığı olmasa bile ekstrahepatik bulgu varlığında Kronik HCV infeksiyonu tedavisinin endike olduğu düşünülmektedir (44).

2.5 KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ

2.5.1 Tanımlar

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

Yanıtsız: Tedavi süresince saptanabilir HCV RNA pozitifliği olmasıdır.

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

Re-infeksiyon: Başarılı bir tedavinin ardından kalıcı viral yanıt elde edilmiş hastaların yeniden HCV ile infekte olmalarıdır.

Gecikmiş viral yanıt: Tedavinin 12. haftasında 100 kattan fazla HCV RNA seviyelerinde düşüş olması fakat HCV RNA'nın saptanamayacak düzeye 24. hafta sonunda gelinmesidir.

Erken viral yanıt: Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olmasıdır.

Hızlı viral yanıt: Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olmasıdır.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi bitiminde HCV RNA'nın saptanmamasıdır (8).

2.5.2 Tedavi Endikasyonları

1. Kronik HCV enfeksiyonu tanısı alan tüm hastalar ve daha önceden tedavi almış fakat KVV olmayan tüm hastalar kontrendikasyon olmadığı sürece DEA tedavi almalıdır.

2. Karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar önce nakle gönderilmeli daha sonra tedavi edilmelidir fakat nakil listesinde 6 aydan uzun süre bekleme olacaksa nakil öncesi tedavi verilmesi düşünülebilir.

2.5.3 Tedavi Kontrendikasyonları

1. Sitokrom p450/P-glikoprotein indükleyici ilaçlar ile herhangi bir DEA'nın kullanılması kontrendikedir. DEA ilaç konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltır.

2. NS3/4A proteaz inhibitörü içeren tedavi rejimleri dekompanse siroz (CTP B ve C) veya daha önce dekompanseasyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.

3. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) 30 ml/dk/1.73 m²'den düşük olan hastalarda sofosbuvir kullanımından kaçınılmalı, yalnızca alternatif bir rejim yoksa kullanılmalıdır (21).

2.5.4 Direkt Etkili Antiviral (DEA) Tedavi

Sofosbuvir: NS5B proteini, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür (45). Günde bir tablet 400 mg olarak aç veya tok alınabilir. Klirensi %80 böbrek yolu ile olur. GFH 30 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan hastalara önerilmez fakat hemodiyalize giren hastalarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir (46). Ribavirin ile birlikte kullanıldığında ortaya çıkan major yan etki yorgunluk ve baş ağrısıdır. Sofosbuvir içeren rejimlerin hayatı tehdit edici aritmilere yol açma riski açısından amiodaron ile birlikte kullanımı kontrendikedir (47).

Sofosbuvir/ledipasvir: Sabit doz birleşimidir; 400 mg sofosbuvir, 90 mg ledipasvir içerir. Aç veya tok alınabilir. Ledipasvir, NS5A proteini inhibitörüdür. Safra yolu ile atılır. En sık yan etkisi yorgunluk ve baş ağrısıdır (21). Mide asiditesinin azaltan durumlarda ledipasvirin emiliminin azalması nedeni ile yüksek doz proton pompa inhibitörü (PPI) alan hastalarda KVV oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (48).

Sofosbuvir ve velpatasvir: Sabit doz birleşimidir; 400 mg sofosbuvir ve 100 mg velpatasvir içerir. Velpatasvir; NS5A protein inhibitörüdür (49), safra yolu ile elimine olur. Yaygın yan etkileri baş ağrısı yorgunluk ve bulantıdır. Ledipasvir gibi velpatasvirin emilimi de yüksek gastrik pH ile azalır (21). Ülkemizde yoktur.

Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir: Sabit doz birleşimidir. 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir, 100 mg voksilaprevirden oluşur. İlacın içeriğindeki voksilaprevir nedeni ile yemeklerle birlikte alınması önerilir (21). Voksilaprevir HCV genomunun yapısal olmayan, NS3/4A proteaz inhibitörüdür (50).

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir: Paritaprevir HCV NS3/4A proteaz inhibitorüdür. Sitokrom p450 enzimi CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Ritonavir ise CYP3A4 inhibitörüdür. Paritaprevirin etkisini artırmak için düşük doz ritonavir birlikte verilir. Ombitasvir, HCV NS5A inhibitörü, Dasabuvir nonnükleozid yapıda NS5B, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür (51).

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: Sabit doz birleşimi; sırasıyla 50 mg, 75 mg, 12.5 mg'dır ve iki tablet bir defada yemeklerle birlikte alınır. Dasabuvir 250 mg tabletler halinde günde iki defa Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ile birlikte alınır. Ritonavir ciddi bir CYP 3A4 inhibitörü olduğu için CYP3A4 ile metabolize olan başka ilaç kullanımında bu ilaçların plazma düzeyinde artış ve buna bağlı çok ciddi yan etkiler görülebilir bu nedenle birlikte kullanımları kontrendikedir. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+dasabuvir ile kombinasyonu sadece sirotik olmayan ve CTP A sirotik hastalarda kullanılmalıdır. Dekompanse karaciğer sirozunda kullanılmamalıdır. En sık yan etkileri yorgunluk ve bulantıdır (21).

Grazoprevir ve elbasvir: Grazoprevir, NS3/4A proteaz inhibitörü; Elbasvir: NS5A protein inhibitörüdür. Sabit doz kombinasyonu ile pangenotipik tedavi yapılabilir (52).

Glekaprevir ve pibrentasvir: Glekaprevir ve pibrentasvir sırasıyla NS3/4A proteaz inhibitörü, NS5A inhibitorü olan pangenotipik etkili antiviral tedavidir. Safra yolu ile atılır,

GFH<30 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda da yüksek KVY oranları görülmektedir (53). Sabit doz kombinasyonudur: 100 mg glekaprevir ve 40 mg pibrentasvirden oluşur. Yemeklerle birlikte bir defada 3 tablet alınır. Dekompanse siroz hastalarında kontrendikedir. Baş ağrısı ve yorgunluk en sık yan etkisidir.(21) 28 Aralık 2018 tarihinde yayınlanan SUT ile genotip 2,3,5,6 tedavisinde SGK geri ödeme kapsamına alınmıştır.

Ribavirin: DNA ve RNA virüslerine karşı etkili geniş spektrumlu guanozin analogu antiviral ajandır. Birden fazla etki mekanizması vardır; viral, inosin monofosfatı inhibe eder, guanosin monofosfat oluşamaz; T hücre için enerji üretimi ve sinyal yolağı engellenmiş olur. Viral polimerazı inhibe ederek nükleik asit sentezini engeller, RNA virüs genomunda ölümcül mutasyonlara sebep olur (54).



2.5.5 Güncel Tedavi Yaklaşımı

Şekil 2: Her genotip için önerilen tedavi rejimleri(55).

Genotip	Pangenotipik rejimler			Genotip-spesifik rejimler		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/ VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Evet	Evet	Hayır*	Evet	Evet	Hayır
1b	Evet	Evet	Hayır*	Evet	Evet	Evet
2	Evet	Evet	Hayır*	Hayır	Hayır	Hayır
3	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
4	Evet	Evet	Hayır*	Evet	Evet	Hayır
5	Evet	Evet	Hayır*	Evet	Evet	Hayır
6	Evet	Evet	Hayır*	Evet	Evet	Hayır

*Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir 3'lü rejimi etkili ancak ikili rejimlerin etkinliği nedeniyle gereksiz.

Şekil3: Sirotik olmayan, tedavi naif veya deneyimli hastarda genotiplere göre tedavi(55).

GT		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	NAİF	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	8-12 HAFTA	12 HAFTA (HCV RNA ≤800,00 IU/mL)	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	HAYIR	12 HAFTA (HCV RNA ≤800,00 IU/mL)	HAYIR
1b	NAİF	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	8-12 HAFTA	8 HAFTA (F0-F2) 12 HAFTA (F3)	8 HAFTA (F0-F2) 12 HAFTA (F3)
	DNY	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	12 HAFTA	12 HAFTA
2	NAİF	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
3	NAİF	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
4	NAİF	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	12 HAFTA (HCV RNA ≤800,00 IU/mL)	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
5	NAİF	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
6	NAİF	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	8 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR

Şekil 4: Kompanse siroz(Child–Pugh A) hastalarında tedavi

GT		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	NAİF	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	12 HAFTA (HCV RNA ≤800,00 IU/mL)	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR	12 HAFTA (HCV RNA ≤800,00 IU/mL)	HAYIR
1b	NAİF	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	12 HAFTA	12 HAFTA
	DNY	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	12 HAFTA	12 HAFTA
2	NAİF	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
4	NAİF	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	12 HAFTA (HCV RNA ≤800,00 IU/mL)	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
5	NAİF	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR
6	NAİF	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR
	DNY	12 HAFTA	12 HAFTA	HAYIR	HAYIR	HAYIR	HAYIR

Genotip 3 için öneri Y93H RAS çalışılan merkezlerde, başvuruda Y93H RAS olan hastalarda Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir rejimidir. Vox'a erişimin olmadığı durumlarda SOF/VEL+ RBV önerilir. Y93H RAS bulunmayan hastalarda SOF/VEL 12 hafta önerilmektedir.

GLE/PIB rejimi de genotip 3 hastaları için naif hastalarda 12, deneyimli hastalarda 16 hafta olarak önerilmektedir.

Karaciğer nakli endikasyonu olup HSK olmayan dekompanse (CTP B ve C) siroz hastalarında tedavi:

MELD skoru <18-20 olan dekompanse (CTP-Pugh B veya C) hastalarda nakilden önce tedavi başlamalıdır.

1. Tüm genotipler sofosbuvir/velpatasvir+ribavirin (12 hafta)
2. Genotip 1, 4, 5, 6 hastalar sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin (12 hafta)

MELD skoru $\geq$ 18-20 olan hastalar için önce karaciğer nakli tavsiye edilmektedir (55).

Karaciğer nakli endikasyonu olmayan dekompanse (CTP B ve C) siroz hastalarında tedavi:

1. Tüm genotipler sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin (12 hafta)
2. Genotip 1,4,5,6 hastalar sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin (12 hafta) ile tedavi edilir (55).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi:

GFH <30 ml/dk/1.73 m² veya hemodiyalize giren hastalar:

1. Tüm genotipler glekaprevir/pibrentasvir (8 ya da 12 hafta)
2. Genotip 1a ve tedavi naif genotip 4 hasta grazoprevir/elbasvir (12 hafta)
3. Genotip 1b grazoprevir/elbasvir (12 hafta) veya Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir (12 hafta) ile tedavi edilir (21).

Solid Organ Nakilli hastalarda tedavi:

1. Tüm genotipler sofosbuvir/velpatasvir (12 hafta)
2. Genotip 1, 4, 5, 6 hastalar sofosbuvir/ledipasvir (12 hafta) ile tedavi edilmelidir eğer dekompanse (CTP B ve C) siroz ise tedaviye ribavirin eklenmelidir. Bu ilaçlar immünsüpresan ilaç dozunu etkilemez güvenle kullanılabilir (55).

2.5.6 Tedavi Sonrası Takip

Kalıcı viral yanıt elde edilmiş karaciğerde hafif-orta fibrozisi olan veya olmayan hastalar takipten çıkarılabilir fakat ileri fibrozisi veya sirozu olan hastalar 6 aylık aralıklarla HSK açısından USG ile takip edilmelidir (55).

3.MATERYAL VE METOT

Yakın zamanda yapılan çok sayıda araştırma, özellikle karaciğer sirozu olan kronik HCV enfeksiyonu hastalarında direk etkili antiviral(DEA) ile tedaviyi tamamladıktan sonra, kalıcı virolojik yanıtı (KVY) olan hastalarda de novo ve tekrarlayan hepatosellüler kanser (HSK) insidansının arttığını göstermiştir(56). Ayrıca yapılan son çalışmalar, hepatit C virüsü (HCV) ile ilişkili siroz ve altta yatan HSK'si olan hastalarda, sadece HCV sirozu olan hastalara kıyasla daha düşük KVY oranları olduğunu düşündürmektedir(57). Hastanemizde DEA'larla tedavi edilen kronik HCV ile enfekte hastalarda KVY oranlarını ve HSK insidansını ve nüksünü değerlendirmek için prospektif bir çalışma hazırladık.

Bu çalışmaya Haziran 2015 ile Mayıs 2019 yılları arasında DEA ile tedavi edilen ve tedavi sonrası en az 1 yıl takip edilen 110 hasta alındı. Hastalar, 1975 tarihli Helsinki Bildirgesi'nin etik kurallarına uygun olarak çalışma için tıbbi kayıtlarının kullanılmasını kabul etmişlerdir. Etik kurul onayı alındıktan sonra, çalışma prospektif olarak hazırlandı.

Daha önceden tedavi almış veya tedavi naif kronik viral hepatit C enfeksiyonu olan hastaların antiviral tedavi öncesi temel laboratuvar parametreleri, HCV RNA düzeyi, genotip tayini ve karaciğer görüntülemesi yapılarak tüm hastalara DEA bazlı bir rejim ile 12 veya 24 hafta boyunca HCV tedavisi uygulandı. Hastalar tedavileri süresince aylık; tedavileri tamamlandıktan sonra 3 ayda bir kontrole çağrıldı. Hastalar sirozu olan ve olmayan hastalar olmak üzere gruplara ayrıldı. Karaciğer sirozu olan hastalar tedavilerinin tamamlanmasının ardından düzenli olarak 3 aylık periyotlarla kontrole çağrılırken nonsirotik hastalar 1. Yılda sonra yılda bir kontrolden geçirildi. Sirotik hastalar antiviral tedavinin ardından periyodik olarak Child-Pugh skoru(CPS), MELD skoru, kronik karaciğer hastalıklarının diğer komplikasyonları ve en önemlisi çalışmanın çatısını da oluşturan HSK gelişim riski açısından takip edildi. Bu amaçla özellikle karaciğer sirozu olan hastaların yıllık olarak gadoksetat kontrast maddesi kullanılarak dinamik karaciğer MRI görüntülemesi ve AFP düzeylerine bakıldı. Hastalara 1. Yılda 3 ayda bir; daha sonra KVY'ye ulaştıktan sonra özellikle sirotik hastalar her kontrole geldiklerinde HCV RNA ölçümü yapılarak viral nüks açısından takip edildi. HCV RNA PCR ile (12 IU / mL, alt tespit limiti) takip edildi. Ayrıca HSK gelişen hastalarla diğer sirotik hastalar arasında antiviral tedavi sonrası karaciğer fonksiyonlarındaki düzelme, dekompanseasyona gidiş, gruplar arasındaki Child-Pugh ve MELD skoru arasındaki farkları inceledik. Bununla birlikte bu hasta grubunda yıllar içerisinde HSK gelişime zemin hazırlayabilecek diğer komorbid faktörleri araştırmayı amaçladık.

Hastalar siroz ve siroz olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Hastalara siroz tanısı; dinamik karaciğer görüntülemeleri, endoskopik inceleme, trombositopeni ($<150 \times 10^3$), biyokimyasal olarak; albumin düşüklüğü, globülin artışı, ALT/AST tersleşmesi ve bazı hastalarda histolojik olarak (METAVIR >F3) kriterlerine dayanılarak konuldu. Analiz, HSK gelişen ve gelişmeyen alt gruplar arasında yapıldı. Daha önceden HSK tanısı olup, HSK için küratif bir tedavi almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalara MR Philips Achieva 3 Tesla MR cihazı ile çekildi. HCV RNA düzeyi COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test (Roche Diagnostics GmbH, D-68298

Mannheim, Germany).HCV genotipi, HCV II, Innogenetics, Belgium, HCV Seroloji, MakroEIA, ELECSYS 2010, Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim.Biyokimyasal analizler Beckman AU5800,Beckman Coulter inc. Brea, CA. Hemogram testleri Abbott Cell-Dyn 4000, ABBOTT LABS, IL, USAile çalışıldı.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kategorik değişkenler frekans olarak, sürekli değişkenler ise medyan olarak belirtildi. Kategorik değişkenler de Ki-kare ve Fisher testleri, sürekli değişkenlerde ise Student t testi, Mann Whitney U testi ve uygunsa Kruskal-Wallis testi uygulandı. Tüm testler çift taraflı olup p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. De novo gelişen ve kümülatif HSK insidansı Kaplan-Meier yöntemine göre hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS25.0 for Windows (SPSSInc.Chicago,IL,USA) paket programı kullanılarak yapıldı.



4.BULGULAR

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Non-sirotik hastalar, n=62	Sirotik hastalar, n=48	Tüm hastalar, n: 110	p
Yaş, ortalama-medyan	59.1 (Medyan:55)	62.17 (medyan:65)	60.44 (Medyan:62)	
Cinsiyet (E/K)	32/30	31/17	63/47	0.218
Diyabet	9/62	9/48	18/110	0.680
ALT (U/L)	30.11±17.28	43.93±25.75	56.75±24.45	0.014
AST (U/L)	23.98±15.43	55.79±26.42	51.19±28.73	0.017
GGT (U/L)	72.33±45.18	78,24±30,85	72.79±65.31	0.325
Albumin (g/dL)	3,97.±0,72	3.45±0.38	3.66±0.54	0,317
Total bilirubin (mg/dL)	0.82±0.37	0.95±0.62	0.77±0.45	0.515
Platelet x10 ³ mL	261.11±124.9	113.81±58.34	171.9±94.5	0.002
INR ratio	0.91±0.25	1.09±0.26	1.04±0.18	0.112
AFP (ng/ml)	1-13	2-1572	1-1572	0.001
CPT Skor		6.35±1.63		
MELD		8.79±3.59		
HCV RNA (Log10/ml)	5.677	5.741	5.680	0.0567
HCV genotipi				
Genotip 1a	6	2	8	0.005
Genotip 1b	52	45	97	0.45
Genotip 2	3	1	4	0.05
Genotip 4	1	0	1	
Tedavi rejimi				
LED+SOF	3	44	47	0.001
OBV+PTV/r±DSV±RBV	59	4	63	0.001
Tedavi naif / tedavi deneyimli, n	38/24	39/9	77/33	0.005
KVY, n, %	%100	%93.75	%97.3	0.004

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri

Özellikleri	Sonuçlar
Cinsiyet Erkek/Kadın	63/47, (% 57.2/%42.8)
Viral Yanıt KVY/Nüks+Yanıtsız	107/3 %97.3/%2.7
HCV genotip 1A 1B 2 3	8(%7.3) 97(%88.2) 4(%3.6) 1(%0.9)
Tedavinaif/ tedavi deneyimli	77/ 33 %70/ %30
Siroz (KVY 12), 45/48 Siroz olmayan (KVY 12), 62/62	48(%43.6) 62(%56.4)
Kompanse Siroz Dekompanse Siroz	29(%60.4) 19(%39.6)

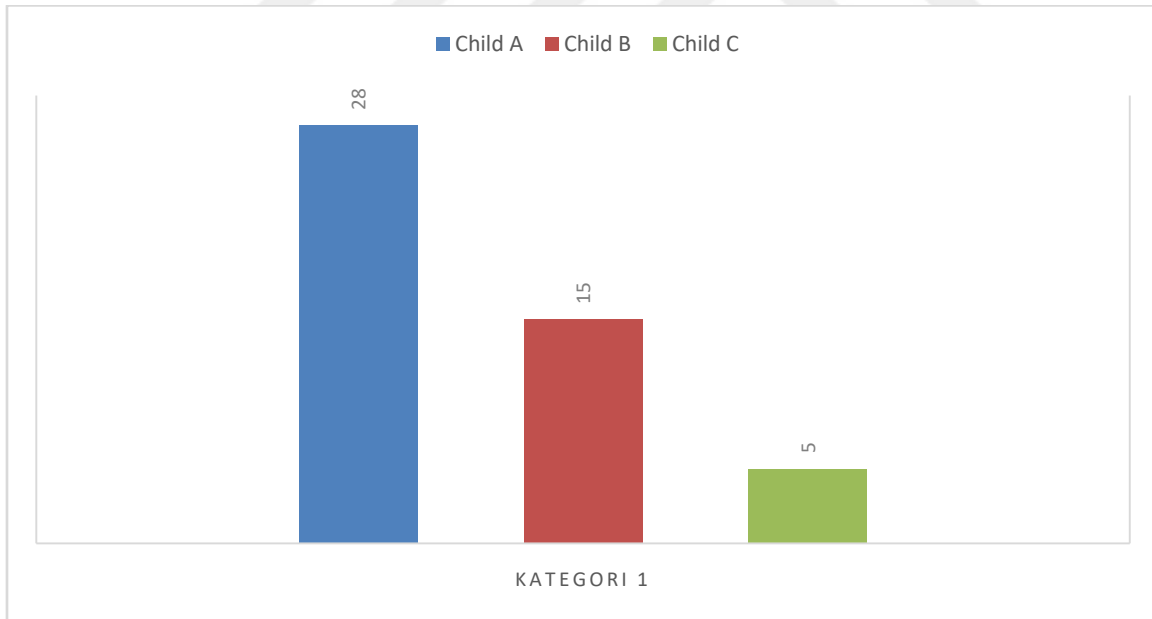
Çalışmaya toplam 110 hasta alınmıştır. Bu hastalar Haziran 2015 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında takip edilmiştir. Hastaların takip süresi 4-45(medyan 28) aydır. Hastaların genel yaş ortalaması 60.44 olup medyan yaş 62 dir. Hastaların %57.2'i (63) erkek, %42.8'i (47) kadındır. Hastaların 62 tanesinde siroz yokken, 48 tanesinde değişik derecelerde karaciğer sirozu tespit edilmiştir. 110 hastadan siroz olmayan hastaların tamamı KVY 12 ye ulaşırken Sirotik hastaların 3 tanesinde (3/48-%6,25) HCV RNA negatifleşmesine rağmen daha sonraki takiplerde viral RNA tekrar tespit edilmeye başlanmıştır.

Tablo 3: Sirozu olan, önceden HSK öyküsü olan ve de novo HSK gelişen hastaların karşılaştırmalı analizi, n= 48.

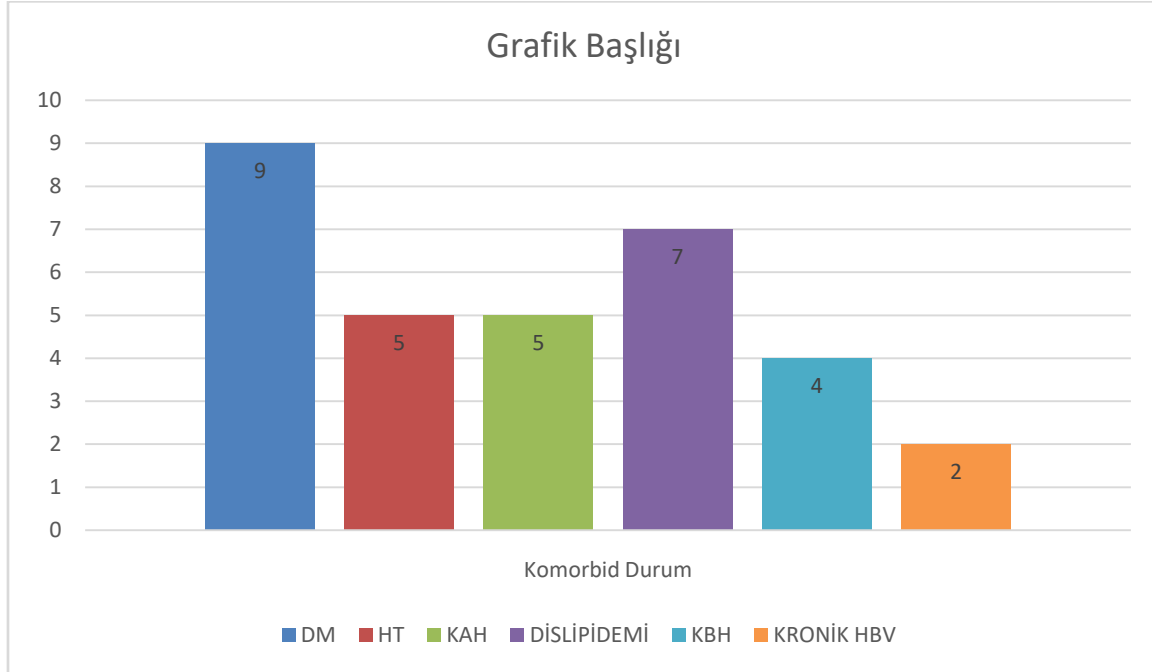
	Sirotik hastalar, n=41,%85, (HSK olmayan)	Önceden HSK tanısı olan, n=4, %8	De novo HSK, n=3(3/44,%6,8)
Yaş, ortalama	62.50	65 (50-79)	70.66 (61-82)
Cinsiyet (E/K)	26/15	3/1	2/1
HCV RNA(Log10/ml)	5.50105(3,88138- 6,99122)	5.42651(4,9947, 5,82607)	5.64640(3,88138- 7,0569)
ALT (U/L)	16.85± 7,94 (6-48)	78.66±34.03 (52- 117)	55.28 ± 38.14(28-211)
AST (U/L)	22.59± 12.01 (7-81)	48±17.43 (36-68)	50.61 ± 28.02 (15-152)
GGT (U/L)	31.4± 29.1(12-229)	82±31.04 (50-112)	92.5±59.9(12-339)
Albumin (g/dL)	3.58±0,34 (2.7-4.0)	2.43±0.25 (2.2-2.7)	3.32±0.55 (2.3-4.0)
T.Bilirubin (mg/dL)	0.74±0.38 (0.4-1.5)	2.56±1.03 (1.8-3.8)	1.1±0.62 (0.6-2.9)
INR ratio	0.94 (0.8-1.3)	1.43 (1.1-1.9)	1.33 (0.9-2.0)
AFP (ng/Ml)	6.2 (2-41)	96.6 (5-252)	228.3(6-1572)
Platelet x10³ mL	131±96.72 (41-370)	74±27.62 (48-110)	118±84.94 (37-243)
CPT Skor	6.12±1.17 (5-12)	10.66±2.08 (9-13)	10.16±0.90 (5-13)
MELD	8.22 (6-20)	15.66(14-17)	11.83(6-28)
KVY 12	40/41	3/4	2/3
Diyabet	7/41 (%17.07)	1/4 (%25)	1/3 (%33)

Hastalardan 4'ünde önceden bilinen HSK vardı. Bu hastaların 4'üne de RF yapılmıştı. Bu hastalardan bir tanesi KVV 12 ye ulaşamadı. HCV RNA değeri negatifleştikten yaklaşık 6 ay sonra HCV RNA pozitifleşti ve HSK progresyonu gelişerek karaciğerinde yeni kitleler oluştu. Yaşı ve komorbid durumları nedeniyle KC TX yapılamayan hasta bir süre sonra hayatını kaybetti. DEA tedavi başlarken çekilen dinamik görüntüleme de HSK lehine herhangi bir bulgu saptanmayan hastaların 3 tanesinde (3/44, %6,8; 2,91/yıl) 3 yıllık takip sonunda HSK geliştiği görüldü. Bu hastalar takip altında oldukları için 1 tanesi BCLC ye göre stage 0, 1 tanesi BCLC ye göre stage A idi. Yalnızca bir hasta bir yıl önceki dinamik görüntülemesinde herhangi bir lezyon mevcut değilken ve normal AFP seviyesine rağmen bir yıl sonra ileri evre HSK ile karşımıza geldi. Hastanın dinamik görüntüleme washout gösteren ve portal ven tutulumu olan lezyonlarının yanı sıra yüksek AFP değeri de mevcuttu. Progresif ilerleyen HSK nedeniyle kısa sürede hasta öldü. Diğer hastalardan birine karaciğer tx yapılırken diğer hastaya RF tedavisi uygulandı. Hastaların halen takipleri devam etmektedir.

Şekil 5: Sirozu olan hastaların Child-Pugh Dağılımı-Grafik



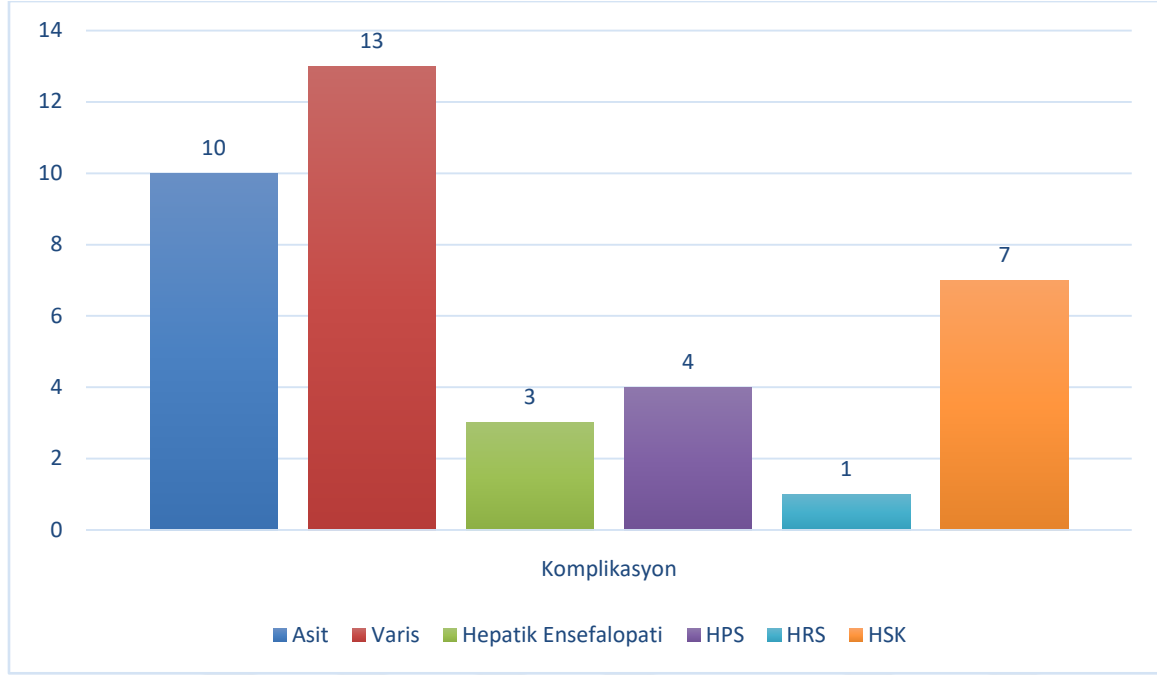
Şekil 6:Karaciğer sirozu olan hastalardaki komorbid durumlar



DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Karaciğer Sirozu olan 48 hastanın 28 tanesi kompanse karaciğer hastalığına sahipken 20 tanesinde dekompanse karaciğer hastalığı mevcuttu. Hastalarda kronik karaciğer hastalığına ilave olarak en sık gözlenen komorbid durum diyabet (%20.8) idi. Özellikle dekompanse hastalarda kronik karaciğer hastalığına bağlı en sık görülen komplikasyonlar ise özofagus ve fundik varisler ile asit idi. Bu hastalarında komplikasyonlarına yönelik band ligasyonu, sklerozan madde enjeksiyonu, beta bloker ve diüretik tedavilerin yanı sıra diğer komplikasyonlara yönelik tedavilere ihtiyaç duyulduğunda takipler sırasında başlandı.

Şekil 7: Karaciğer Sirozu olan hastalardaki komplikasyonlar



HPS: Hepatopulmoner Sendrom, HRS: Hepatorenal Sendrom, HSK: Hepatosellüler Kanser

Tablo 4: Karaciğer sirozlu ve HSK li hastalarda tedaviye başlarken ve tedaviden 1 yıl sonraki Ortalama Child-Pugh skorlarındaki değişim(Not: HSK nedeniyle ölen 2 hasta değerlendirilmeye alınmamıştır.

	Sirotik Hastalar n=41		HSK'li hastalar n=5 Önceden HSKn=3 De-Novo HSKn=2	
Child-Pugh Skoru	TedaviBaşlangıç	Tedavi sonrası 12. Ay	Tedavi Başlangıç	Tedavi sonrası 12. Ay
Ortalama	6.12	5.27	9.14	10.22
Standart Deviation	1.17	0.92	0.84	1.7
P değeri	<0.05		<0.05	

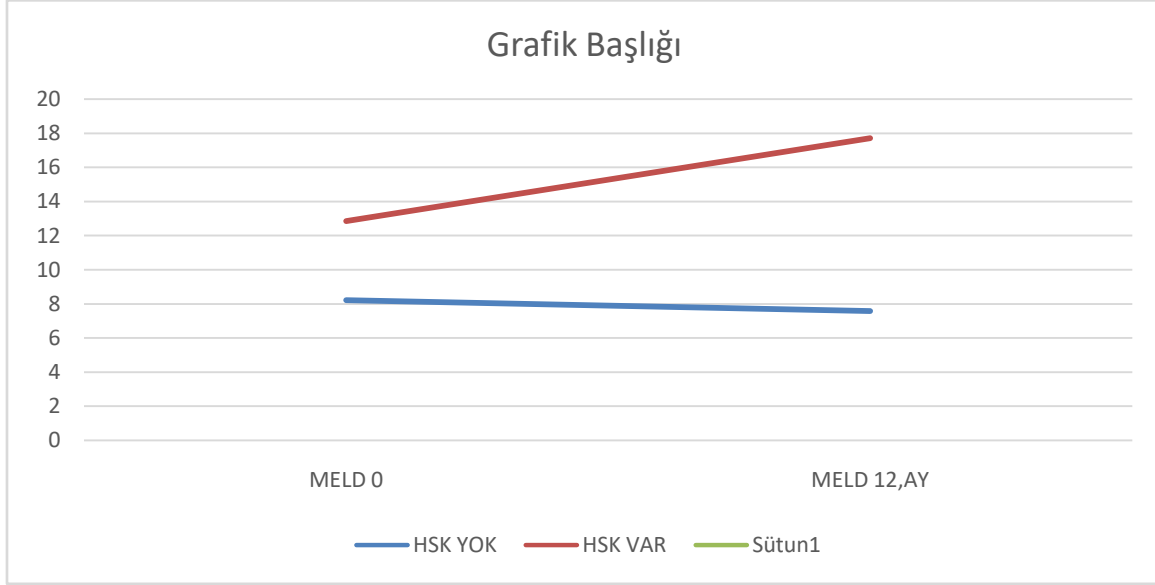
Karaciğer sirozu olan hastalar DEA ile tedaviden sonra KVV 12 ye ulaştıklarında Child-Pugh ve MELD skorlarında anlamlı düzelmeler olduğu görülüyor. Fakat aynı durum De Novo HSK gelişen grup için söz konusu değil.

Tablo 5: Karaciğer sirozlu ve HSK li hastalarda tedaviye başlarken ve tedaviden 1 yıl sonraki Ortalama MELD skorlarındaki değişim(Not: HSK nedeniyle ölen 2 hasta değerlendirilmeye alınmamıştır.)

	Sirotik Hastalar n=41		HSK li hastalar n=5	
MELD Skoru	Tedavi Başlangıç	Tedavi sonrası 12. Ay	Tedavi Başlangıç	Tedavi sonrası 12. Ay
Ortalama	8,22	7,58	12,85	17,71
Standart Deviation	3,80	3,59	5,18	4,86
P değeri	P<0.005		P<0.05	

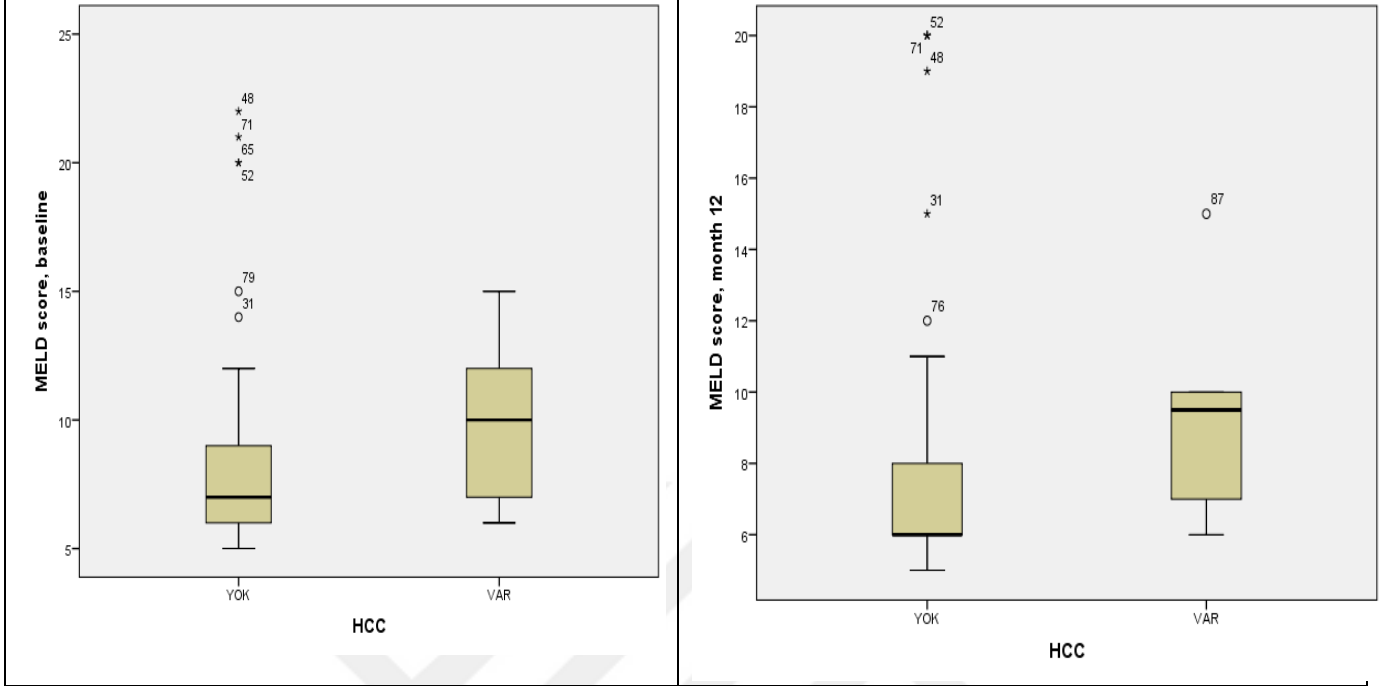
Karaciğer sirozu olan 41 hastanın 7 tanesinde tedavi öncesi MELD skoru 15 ve üzerinde iken tedavi sonrasında 4 hastada MELD skoru 15 in altına geriledi, klinik ve laboratuvar parametreleri düzelen hastalar transplantasyon listesinden çıkarıldı. 2 hastaya tedavi sonrası karaciğer nakli yapıldı. Bu 2 hastada da MELD skorlarında gerileme olmasına rağmen halen transplantasyon endikasyonu mevcuttu.

Şekil 8: Karaciğer sirozlu ve HSK li hastalarda tedaviye başlarken ve tedaviden 1 yıl sonraki Ortalama MELD skorlarındaki değişim(Not: HSK nedeniyle ölen 2 hasta değerlendirilmeye alınmamıştır.)



HSK: Hepatosellüler Kanser

Şekil 9:Karaciğer sirozlu ve HSK'li hastalarda tedaviye başlarken ve tedaviden 1 yıl sonraki Ortalama MELD skorlarındaki değişimi gösteren histogram



Karaciğer Sirozu olan hastalar DEA ile tedavi edildikten ve KVY 12 ye ulaştıktan sonra karaciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler oluşurken bu hastaların dekompansemana gidişleri oldukça yavaşladı. Ayrıca bu grup hastalarda transplantasyon yapılma oranında kaydadeğer düşüşler dikkati çekti. Bu hastaların hem Child-Pugh hemde MELD skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler tespit edildi. (Tablo3-4) Fakat DEA ile tedaviden sonra De novo HSK gelişen grupta KVY 12 ye ulaşsalar bile bu hastalarda sadece siroz olan hastalara göre karaciğer fonksiyonları ve dekompanseman açısından beklenen iyileşmeler gözlenmedi. Hatta bu hastalar HSK tanısı aldıktan kısa süre içerisinde klinik ve laboratuvar parametrelerinde anlamlı bozulmalar gelişti. Karaciğer sirozu olan hastaların DEA ile tedavi edildikten sonra bu hastalarda HSK gelişme riskinin azalmadığı sonucuna vardık. Buna karşın sadece kronik hepatit C(nonsirotik) infeksiyonu olan ve KVY 12 ye ulaşan hastalarda böyle bir riskin olmadığı görüldü. Bu grup hastalarda HSK gelişme riskinin normal sağlıklı toplumdan farklı olmadığını düşünüyoruz.

5.TARTIŞMA

Hepatosellüler kanser, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde giderek artan bir etyolojik faktör olmuştur(58,59,60). HCV ile infekte siroz hastalarında yıllık % 2-4 oranında HSK riski mevcuttur(61). Son yıllarda, DEA'lar, daha yüksek KVV oranı ve daha düşük yan etki insidansı nedeniyle HCV enfeksiyonu için standart olarak IFN bazlı tedavinin yerini almıştır. Halen onaylanmış DEA rejimleri kullanılarak, hastalık şiddetine bakılmaksızın infekte olmuş konakçıların %95'inden fazlasında kalıcı yanıt elde edilebilmektedir. Fakat 2016 yılından beri yapılan bazı çalışmalarda DEA alan hastalarda de novo HSK oluşumu veya HSK nüks riski ile ilgili beklenmedik yüksek oranların rapor edilmesi bu konuda tartışmalara yol açmıştır(62).

Daha önceki çalışmalarda IFN bazlı tedavinin, HCV enfeksiyonu olan hastalar da kalıcı virolojik yanıt elde edildikten sonra HSK gelişimini azalttığı gösterilmiş olsa da, IFN bazlı tedavilerin yan etkileri ve kullanımlarının sınırlı olması nedeniyle kronik HCV enfeksiyonu hastalarında istenilen başarı elde edilememiştir(62). Ancak son yıllarda geliştirilen DEA'lar kronik HCV enfeksiyonunda % 100'e varan tedavi başarısıyla çığır açmıştır.

DEA tedavisinden sonra HSK gelişim riski ile ilgili birtakım hipotezler ortaya atılmıştır. Bunlardan başlıcaları immün sistem ve sitokin ağında meydana gelen değişiklikler, T hücre fonksiyon bozukluğu(63), DEA tedavisinden sonra hızlı HCV baskılanmasının sitotoksik T lenfositleri ve NK hücreleri deprese ederek geçici immunsupresyona neden olması ve DEA tedavisinin vücutta TNF- α düzeyinde azalmaya sebep olması gibi patofizyolojik mekanizmalar ortaya atılmıştır(63).

Bu patofizyolojiye yönelik hipotezlere rağmen, beş çalışma DEA ile tedavi edilen ve tedavi edilmeyen hastalar arasında HSK rekürrensinde anlamlı bir fark bildirilmezken, 2 çalışma DEA ile tedavi edilen hastalar arasında HSK rekürrensini anlamlı derecede düşük bulmuştur. DEA ile tedavi edilen ve IFN ile tedavi edilen hastaları karşılaştıran 3 çalışmanın tümü, 2 grup arasında HSK rekürrensinde bir fark bildirmemiştir(64). Bu meta-analizden bu yana, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'dan yapılan büyük bir çok merkezli retrospektif kohort çalışması da, HSK tedavisine tam yanıt verdikten sonra DEA tedavisi alan 304 hasta ile DEA almayan 489 hasta arasında genel veya erken HSK rekürrensinde anlamlı bir fark bulunamamıştır(65).

HCV tedavisinde, günümüzde DEA'lar ile yüksek KVV oranları elde edilmektedir. Sirotik ve non-sirotik hastalardan oluşan grupta yaptığımız çalışmada KVV oranları oldukça yüksek bulunmuştur. Bu oran nonsirotiklerde %100 iken, sirotik grupta bu oran %93.75 olmuştur. Kronik hepatit C virus enfeksiyonlu hastalarda direkt etkili antiviral ajanlar emniyetli ve güvenlidir. DEA'ya bağlı yan etkiler historik olarak konvansiyonel HCV tedavisine göre oldukça az olmaktadır. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalarla da uyumlu olduğu görülmüştür (58,59,60).

Nonsirotik grupta hiçbir hastada HCC gelişmezken, 44 sirotik hastanın 3'ünde (%6.8) novo HCC geliştiği saptandı. Bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan sirotik hastalarda

hepatosellüler kanser gelişimi yıllık %2.9 oranında bulunmuştur. Ayrıca tedavi öncesi HSK'sı olan 4 hastanın 3'ünde hastalık stabil kalırken, 1 hastada ise progresyon gözlemlendi. HCC progresyonu gözlenmeyen 3 hastada kalıcı viral yanıt mevcutken, progresyon gösteren bir hastada aynı zamanda viral nüks izlendi. Her ne kadar sayı yetersizliği mevcutsa da kalıcı viral yanıtın HCC progresyonu üzerinde kısmi etkisi olduğu ileri sürebilir. Literatürde de HCV enfeksiyonu için antiviral tedaviyle KVV virolojik yanıt sağlamanın HCV ile ilişkili sirozlu hastalarda karaciğerle ilişkili komplikasyonları önlediği gösterilmiştir(66).

Ancak karaciğer sirozu olan kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda direkt etkili antiviral ile tedaviden sonra kalıcı viral yanıt gelişse bile bu hastalarda hepatosellüler kanser nüksü veya de novo hepatosellüler kanser gelişim riski açısından bu hastalar periyodik olarak takibe devam edilmelidir.

E. Degasper ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan büyük bir kohort çalışmasında 505 sirotik kronik HCV enfeksiyonu tanılı hasta ortalama 25 ay takip edilmiş ve bu hastaların 28 tanesinde(%6) de novo HSK geliştiği rapor edilmiştir. Ayrıca bu hastalarda erkek cinsiyet ve diyabet varlığının HSK nüksü ve yeni HSK gelişimi ile ilgili bağımsız bir prediktör olduğu vurgulanmıştır.

Hastaları medyan 28 ay takip ettiğimiz araştırmamızda %6,8 oranında de novo HSK vakası tespit ettik. Bu oran ilk etapta yüksek gibi görünse de araştırmalar kronik HCV enfeksiyonu sirotik hastalarda yıllık HSK gelişim riski için %3'lük (%2-9,1) bir oran vermektedir(67,68,69,70,71,72). Bu da sonuçta yaklaşık 3 yıl takip edilen bu hasta grubunda yıllık %2,91 oranında HSK gelişmesi literatür ile uyumlu bir sonuç olarak görünmektedir. Bu sonuç DEA ile tedaviden sonra gelişen HSK vakalarının DEA'nın kendisine bağlı olmayıp tamamıyla karaciğer sirozunun kendi tabiatıyla ilgili olduğunu göstermektedir. Özellikle CPS ve MELD skoru yüksek olan hastalarda daha fazla HSK görülmesi bu görüşü daha da güçlendirmektedir.

Bizim araştırmamızın önemli yönü, uzun süreli ve düzenli hasta takibinin yapılması, DEA'lar ile tedaviye başlanırken prospektif olarak tasarlanması, bunun yanı sıra HSK taramasının tüm hastalara zamanında yapılması ve bu hasta grubunun tüm diğer komorbid faktörlerle birlikte takip edilmesidir. Hasta sayımızın rölatif olarak az olmasına karşı bu çalışmanın tek merkezli olması çalışmanın güçlü yanı olmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmamızla DEA ile tedavi edilen HCV enfeksiyonu olan sirotik hastalarda düşük oranda (%2.9/yıl) de novo HSK gelişme riskinin olduğunu saptadık. Bu oran bu hastaların daha önceden literatürde yayınlanan tedavili veya tedavisiz HCC gelişim riskinden farklı değildir (71). Ayrıca yine literatürde bu tartışmadan sonra yapılan prospektif analizlerde de HCC gelişim riskinin DEA tedavisi ile artmadığı gösterilmiştir (67,68,69,70,71). Bu çalışmada ayrıca bu ilaçlarla HCV tedavisinin başarısının yüksek olduğunu ve KVV'ye ulaşan hastalarda karaciğer sirozu ile ilgili komplikasyonların azaldığını ve bu hastaların CPS ve MELD skorlarında anlamlı düzeltilmeler olduğu saptandı. Buna rağmen bu hastalarda KVV'ye ulaştıktan sonra HSK riski halen mevcut olduğundan bu hastaların takipten çıkarılmaması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

6.KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Web Annex B. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015. In: Global hepatitis report 2017.
2. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:923.
3. Backus L, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Impact of sustained virologic response to pegylated interferon/ribavirin on all-cause mortality by HCV genotype in a large real-world cohort: The US Department of Veterans Affairs' experience. *Hepatology* 2010; 52:428A.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-borne non-A, non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*. 1989; 244:359.
5. Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T et al. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *Journal of General Virology*. 2017;98:2- 3, doi: 10.1099/jgv.0.000672
6. Catanese MT, Uryu K, Kopp M, Edwards TJ, Andrus L, Rice WJ, et al. Ultrastructural Analysis of Hepatitis C Virus Particles. *Proc Natl AcadSci U S A*. 2013;110:9505–9510.
7. Vieyres G, Dubuisson J, Pietschmann T. Incorporation of Hepatitis C Virus E1 and E2 Glycoproteins: The Keystones on a Peculiar Virion. *Viruses*. 2014;6:1149–1187
8. Dubuisson, J, Cosset, FL. Virology and Cell Biology of the Hepatitis C Virus Life Cycle – An update. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):3-13. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.031
9. Lohmann V. Hepatitis C Virus RNA replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:167–198.
10. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C Virus Proteins: from Structure to Function. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:113–142.
11. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Ashfaq SR et al. An Overview of HCV Molecular Biology, Replication and Immune Responses. *Virol J*. 2011;8:161.
12. Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in Viral Persistence and Pathogenesis of Hepatitis C Virus. *Trends in Microbiology*. 1999;7:402- 410.
13. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *Journal of General Virology*. 2000;81:1631–1648.

14. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff S, rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-327.
15. Clinical Practice Guidelines Journal of Hepatology EASL (European Association for the Study of the Liver). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018.
16. Tozun N, Ozdagan O, Cakaloglu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakamoglu S et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C Virus Infections and Risk Factors in Turkey: A Fieldwork TURHEP Study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020-6.
17. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY et al. Hepatitis C Virus Genotype 1b Increases Cumulative Lifetime Risk of Hepatocellular Carcinoma. Lee MH1, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, L'Italien G, Chen CJ, Yuan Y; REVEAL-HCV Study Group. *Int J Cancer*. 2014;135(5):1119-26. doi: 10.1002/ijc.28753
18. Gower E, Estes C, Blash S, Ravazi-Shearer K, Razavi H. Global Epidemiology and Genotype Distribution of the Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):45-57.
19. Global, Regional, and National Age–Sex Specific All-Cause and Cause- Specific Mortality for 240 Causes of Death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;385(9963): 117-171. DOI:10.1016/s0140-6736(14)61682-2.
20. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of Acute Hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2010;14:169-76 doi: 10.1016/j.cld.2009.11.007.
- 21.Engle RE, Bukh J, Alter HJ., Emerson SU, Trenbeath JL, Nguyen HT et al. Transfusion-associated Hepatitis Before the Screening of Blood for Hepatitis Risk Factors. *Transfusion*. 2014;54(11):2833-2841. Doi:/10.1111/trf.12682
22. Prati D. Transmission of Hepatitis C Virus by Blood Transfusions and Other Medical Procedures: a global review. *Journal of Hepatology*. 2006;45(4):607-16.
23. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Jarlais DD, Horyniak D et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*. 2011;378(9791):571-583.
24. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs*. 2015;38(9):471-80. doi: 10.5301/ijao.5000437.

25. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents. *KidneyInt.* 2004;65(6):2335.
26. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325(7):454.
27. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1.
28. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:765.
29. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192:1880-1889.
30. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol.* 2009;81:836-843.
31. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology.* 2010;52(4):1497.
32. Lock G, Dirscherl M, Obermeier F, Gelbmann CM, Hellerbrand C, Knöll A et al. Hepatitis C – contamination of toothbrushes: myth or reality? *J Viral Hepat.* 2006;13(9):571-3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2006.00735>
33. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and metaanalysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010;14(11):e928-e940.
34. Chen S L, Morgan T R Review The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection *International Journal of Medical Sciences* 2006; 3(2): 47–52.
35. McCaughan GW, McGuinness PH, Bishop GA, Painter DM, Lien AS, Tulloch R et al Clinical assessment and incidence of hepatitis C RNA in 50 consecutive RIBA-positive volunteer blood donors. *Med J Aust.* 1992. 157(4): 231-3.
36. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:9.
37. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC et al Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1996. 335(9): 631-

38. Chevaliez S, Pawlotsky J M, McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL et al. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: Antigens, antibodies and viral genomes Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1051.
39. McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL, Nagami EH, Chung RT, Kim AY. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1051
40. Thomas D.L Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai Net al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *Jama*, 2000. 284(4): 450-6.
41. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley A J, Innes H, Mills P R, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 65(2), 266– 272.doi:10.1016/j.jhep.2016.04.030
42. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:871401
43. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592–599.
44. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, et al. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007;166:196-203.
45. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitisC. *Hepatology* 2002;35:440-446.
46. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584- 2593.
47. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski M S, Feld J J, Manns M P Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C *Gastroenterology* 2015;149:1345–1360
48. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *ClinPharmacokinetics* 2015;54:67

49. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;65:40–47.
50. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology* 2016;151:1131–1140,e1135.
51. Lawitz E, Reau N, Hineostroza F, Rabinovitz M, Schiff E, Sheikh A, et al. Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in an Open-Label, Phase 2 Trial. *Gastroenterology*,151(5),893–901.e1.doi:10.1053/j.gastro.2016.07.039
52. Feld J J, Kowdley K V, Coakley E, Sigal S, Nelson D R, Crawford D et al Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1594-603. doi: 10.1056/NEJMoA1315722.
53. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, et al. Novel treatment of hepatitis C virus infection for patients with renal impairment. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016;4(4):320.
54. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1448– 455. doi:10.1056/nejmoa1704053
55. EASL CPG HCV. *J Hepatol* 2018;69:461–511.
56. *De novo* hepatocellular carcinoma occurrence in hepatitis C cirrhotics treated with direct-acting antiviral agents Gabriela Kuftinec, Thomas Loehfelm, Michael Corwin, Blythe Durbin-Johnson, MarieChristi Candido⁴, Rebecca Hluhanich, & Souvik Sarkar, *Hepat. Oncol.* (2018) 5(1), HEP06 10.2217/hep-2018-0003 C _ 2018 Souvik Sarkar
57. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA* 312(6), 631–640 (2014).
58. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018;124:2785–2800.
59. Beste LA, Leipertz SL, Green PK, et al. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001-2013. *Gastroenterology* 2015;149:1471–1482.

60. White DL, Thrift A, Kanwal F, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 through 2012. *Gastroenterology* 2017;152:812–820.
61. Njei B, Rotman Y, Ditah I, et al. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology* 2015;61:191–199.
62. Risk of hepatocellular carcinoma development after hepatitis C virus eradicated by direct-acting antivirals: Fact or fiction? Shih-Jer Hsu ,Sheng-Shun Yang ,Jia-Horng Kao <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.09.006> ScienceDirect
63. Villani R, Vendemiale G, Serviddio G. Molecular mechanisms involved in HCC recurrence after direct-acting antiviral therapy. *Int J Mol Sci* 2018;20.
64. Debes JD, van Tilborg M, Groothuisink ZMA, Hansen BE, Schulze Zur Wiesch J, von Felden J, et al. Levels of cytokines in serum associate with development of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection treated with direct-acting antivirals. *Gastroenterology* 2018;154: 515e7. e3
65. Reddy KR, Lim JK, Kuo A, et al. All-oral direct-acting antiviral therapy in HCV-advanced liver disease is effective in real-world practice: observations through HCV-TARGET database. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:115–126.
66. Singal AG, Rich NE, Mehta N, et al. Direct acting antiviral therapy is not associated with recurrence of hepatocellular carcinoma: a multi-center North American Cohort Study. *Gastroenterology* 2019;156:1683–1692.e1.
67. Factors Associated With Increased Risk of De Novo or Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antivirals for HCV Infection Elisabetta Degasper, Roberta D'Ambrosio, Massimo Iavarone, Angelo Sangiovanni,Alessio Aghemo, Roberta Soffredini, Marta Borghi,* Giovanna Lunghi,k Massimo Colombo,§ and Pietro Lampertico, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:1183–1191
68. Reig M, Marino Z, Perello C *et al.* Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J. Hepatol.* 65(4), 719–726 (2016).
69. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S *et al.* High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J. Hepatol.* 65(5), 1070–1071 (2016).
70. Ravi S, Axley P, Jones D *et al.* Unusually high rates of hepatocellular carcinoma after treatment with direct-acting antiviral therapy for hepatitis C related cirrhosis. *Gastroenterology* 152(4), 911–912 (2017).

71. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV. *Hepatology* 64(5), 1818–1819 (2016).

72. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A *et al.* Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J. Hepatol.* 65(4), 727–733 (2016).

