

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Kronik Hepatit C hastalarında tanı ve tedavi takibinde HCV kor antijeni,
HCV RNA ve ELİSA yöntemlerinin maliyet, zaman ve etkinlik açısından
karşılaştırılması**

Dr. Müge Toygar Deniz

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Sıla AKHAN

Etik Kurul Onayı: KÜ GOKAEK 2018/212

2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. TEŞEKKÜR	3
2. KISALTMALAR.....	4
3. TABLOLAR DİZİNİ.....	7
4. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	8
5. GRAFİKLER DİZİNİ.....	8
6. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
7. GENEL BİLGİLER.....	10
8. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	42
10. ETİK KURUL ONAYI.....	42
11. BULGULAR.....	43
12.TARTIŞMA.....	49
13.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
14. ÖZET.....	55
15. ABSTRACT.....	56
16. KAYNAKLAR.....	57

1.TEŞEKKÜR

Enfeksiyon asistanlığım süresince benden desteklerini esirgemeyen ve çok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Birsen Mutlu, Dr. Öğretim Üyesi Emel Azak, Dr.Öğretim Üyesi Özlem Güler'e;

Pozitif enerjisi ve desteklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Sıla AKHAN'a;
Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi'nde geçirdiğim asistanlığım boyunca çalışma ahlakıyla her zaman örnek aldığım ve enfeksiyon bölümünü bana sevdiren Uzman Dr. Seyfi Çelik Özyürek'e ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmam sırasında verdiği emeklerden dolayı Prof. Dr. Gülden Sönmez Taner'e ve çalışma disiplini ile bana örnek olan Prof. Dr. Murat Sayan'a;

Beş yılımı güzel kılan uzman arkadaşlarım Uzm. Dr. Burcu Yayla, Uzm. Dr. Salih Çakıroğlu, Uzm. Dr. Seda Kabukcu ve Uzm. Dr. Simge Sarı'ya;

Her gün işe severek gitme sebebim, corona salgınını beraber sırtlandığımız her zaman yanımda olan canım mesai arkadaşlarım Dr. Özenir Kocabıyık, Dr. Emre Bayhan, Dr. Sonay Arslan ve Dr. Melih Esgin'e,

Asistanlığım süresince bir abla gibi bana yardım eden hemşire ve laborant arkadaşlarıma;

Tezimde kullanılan kit ile ilgili kendisini her başım sıkıştığında aradığım Yasemin hanıma;

Bana duyduğu güvenle her şeyi yapabileceğime inanmamı sağlayan eşim Dr. Adnan Deniz'e;

Minicik elleriyle tezimi yazmamı sabote eden en iyi arkadaşım kızıma;

Ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, yaşamımı anlamlı kılan, kızımın gülücük sebepleri biricik annem, babam ve kardeşime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Müge Toygar Deniz

1. KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AFP	:Alfa fetö protein
AHC	:Akut hepatit C
ALT	:Alanin transferaz
ARFP	:Alternatif okuma çerçevesi proteini
AST	:Aspartat aminotransferaz
BOC	:Boceprevir
CD	:Cluster of Differentiation
CDC	:Centers for Disease Control and Prevention
Cdna	:complementary DNA
CLIA	:Kemoluminesan immün assay
CTP	:Child Turcotte Pugh
D	:Domain
DCV	:Daklataşvir
DEA	:Direk etkili antiviral
DM	:Diyabetes mellitus
DNA	:Deoksiribo Nükleik Asit
DSV	:Dasabuvir
EASL	:European Association for the Study of the Liver
EBR	:Elbasvir
EDTA	:Etilendiamin tetraasetik asit
EIA	:Enzim immün assay
ER	:Endoplazmik Retikulum
EVR	:Erken Virolojik Yanıt
F	:Frameshift
FDA	:U.S. Food and Drug Administration
GAG	:Glikozaminoglikan
GLE	:Glekaprevir
gp	:Glikoprotein
GT	:Genotip

GZR	:Grazoprevir
HAI	:Histolojik Aktivite İndeksi
HBV	:Hepatit B virüsü
HCV	:Hepatit C Virüsü
Hcv Ag	:HCV çekirdek antijeni
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	:Human İmmundeficiency Virus
HSK	:Hepatosellüler karsinom
HVR	:Hiper variable region
INF	:İnterferon
INR	:International Normalized Ratio
IRES	:İnternal ribosomal entry site
IRF-3	:İnterferon düzenleyici faktör 3
ISDR	:İnterferon sensitivity determining region
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
kda	:kilo dalton
KHC	:Kronik hepatit C
KVY	:Kalıcı virolojik yanıt
LD	:Lipid damlacığı
LDL-R	:Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü
LDV	:Ledipasvir
LVP	:Lipoviral parçacıklar
MELD	:Model for End-Stage Liver Disease
MHC	:Majör histokompatibilite kompleksi
miRNA	:Mikro RNA
NAT	:Nükleik asit testi
NI	:Nükleozid inhibitörler
NK	:Natural Killer
NLS	:Nükleer localization system
NNI	:Non nükleozid inhibitörler
NTPaz	:Nükleozid trifosfataz
OMV	:Ombitasvir

ORF	:Open reading frame
PCR	:Polimeraz chain reaction
per	:Percentil
PI	:Proteaz inhibitörleri
PİB	:Pibrentasvir
PKR	:Protein Kinaz R
POCT	:Point of care test
PRoD	:Ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir
PTV	:Pariaprevir
r	:Ritonavir
RBV	:Ribavirin
RdRp	:RNA dependent RNA polimeraz
RGT	:Yanıta dayalı tedavi
RIBA	:Rekombinant immünoblot analizi
RIG-I	:Retinoik asit indüklenbilir gen I
RNA	:Ribonükleik asit
SD	:Standart deviasyon
SMV	:Simeprevir
SOF	:Sofosbuvir
SR-BI	:Çöpçü reseptör sınıf B tip I
SUT	:Sağlık uygulama tebliği
TEL	:Telaprevir
TMA	:Transkripsiyon aracılı amplifikasyon
USD	:Amerikan Doları
UTR	:Untranslated region
VEL	:Velpatasvir
VOX	:Voxilaprevir
vRVR	:Çok hızlı virolojik yanıt
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

2. TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: HCV tedavisinde kullanılabilir DEA ilaçlar.....	37
Tablo 2: HCV monoinfekte veya HCV/HIV koinfekte sirozu olmayan tedavi naiv ya da deneyimli hastalarda tedavi seçenekleri.....	38
Tablo 3: HCV monoinfekte ya da HCV/HIV koinfekte, tedavi naiv ya da deneyimli, kompanse sirozlu (Child-Pugh A) hastalarda tedavi seçenekleri.....	39
Tablo 4: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	44
Tablo 5: Hastaların aldıkları tedavilere, daha önceki tedavi öyküsüne ve siroz durumlarına göre dağılımı.....	45
Tablo 6: Hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametleri.....	46
Tablo 7: Siroz ve KVV ilişkisi.....	47
Tablo 8: Yaş ve siroz ilişkisi.....	47
Tablo 9: HCV RNA düzeyi ile siroz ilişkisi.....	47
Tablo 10: Hastaların tedavi öncesi HCV RNA, HCV Ag ve anti HCV değerlerinin karşılaştırılması.....	48

3. ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: HCV' nin Şematik yapısı.....	10
Şekil 2: HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan proteinleri.....	15
Şekil 3: HCV nin yaşam dđngüsü.....	17
Şekil 4: HCV genom dağılımı.....	18
Şekil 5: Hepatit C enfeksiyonun doğal seyri.....	23
Şekil 6: HCV tedavisinin zaman içinde değişimi ve KVY oranları.....	30
Şekil 7: DEA ajanlar ve etki ettikleri bđlgeler.....	32
Şekil 8. Hepatit C virüsü laboratuvar belirleyicilerinin tespit edilme zamanları.....	51

5. GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: HCV RNA ve HCV Ag korelasyon grafiği.....	48
---	----

6. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya çapında yaklaşık 185 milyon kişinin HCV ile enfektidir. Küresel enfeksiyon prevalansı % 2-% 3 olarak bilinmektedir (7,8). Bu hastaların her yıl 350.000'i kronik hepatit C (KHC) ile ilişkili siroz ve HSK gibi komplikasyonlarla yaşamını yitirmektedir (184). Bu nedenle erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Kronik hepatit C tedavisinde pegile interferon ve ribavirin tedavisi yıllarca uygulanmış ancak tedavi sonrası 12. Haftada HCV RNA negatifliği olarak tanımlanan kalıcı viral yanıt oranları (KVY) oranları genotip 1 ve 4 de %50'ye, genotip 2 ve 3'de %80'e ulaşmıştır (45). Ayrıca halsizlik, grip benzeri semptomlar, gastrointestinal bozukluklar, nöropsikiyatrik semptomlar ve anemi gibi tedavi ile ilişkili yan etkilerin fazla olması bu ilaçların diğer bir dezavantajıdır. Günümüzde KHC tedavisinde oral yolla kullanılan, yan etkisi az olan direkt etkili antiviraller kullanılmaktadır. Genotipten, siroz durumundan, daha önceki tedavi öyküsünden bağımsız olarak %90'ın üzerinde KVY ile sonuçlanmaktadır. HCV tedavisindeki bu ilerlemeler ışığında, yeni tedavilere daha çok hastanın erişimini sağlamak amacıyla hastalığın tanısının basitleştirilmesi, taramasının artırılması yararlı olacaktır.

Hepatit C enfeksiyonu tanısı ELİSA ile anti-HCV antikorları saptandıktan sonra moleküler yöntemlerle HCV RNA'nın gösterilmesi ile konur. Kaynak sınırlı yerlerde veya HCV RNA testinin erişilebilir olmadığı durumlarda, HCV kor antijen testi HCV RNA ile korele olduğundan uygun, ucuz bir alternatiftir.

Bu çalışmanın amacı; DEA başlanacak hastaların tedavi öncesi ve sonu hasta plazma örneklerinde çalışılan HCV kor antijen testi ile HCV RNA'nın korelasyon, etkinlik, maliyet açısından karşılaştırmasını yapmak ve kor antijen ölçümünün rutin laboratuvar testi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

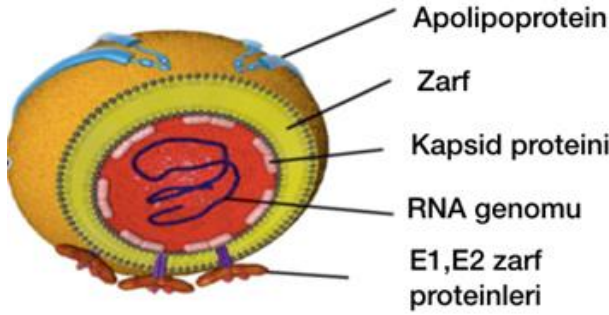
7. GENEL BİLGİLER

7.1. HEPATİT C VİRÜSÜ (HCV)

İnsanlarda akut ve kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kansere yol açabilen HCV; 1975 yılında Hepatit A ve Hepatit B'den farklı bir transfüzyon kaynaklı viral hepatit olarak bilinen 'A ve B dışı hepatitin yaklaşık %90'ının etkeni olarak gösterilmiştir (1). 1989 da virüsün genomu klonlanmış, cDNA(complementary DNA) keşfedilmiş ve hepatit C virüsü ismini almıştır (155).

7.2. HCV VİRİYON YAPISI

Hepatit C virüsü, 40-80 nm çapında, sferik, zarflı, pozitif iplikçikli, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. *Flaviviridae* ailesinin *Hepacivirus* genusuna aittir. İkozaedral simetrisi olan nükleokapsid, genomik RNA ve birçok kor proteini kopyasından oluşmaktadır. Nükleokapsid E1 ve E2 zarf glikoproteinlerinin gömülü olduğu konak hücre kaynaklı çift katmanlı lipid zarf ile çevrilidir (Şekil 1). Kor proteini ve E1 ve E2 zarf glikoproteinleri viriyonun ana protein komponentleridir (34,35).



Şekil 1.HCV' nin şematik yapısı (36)

7.3. HCV GENOMU

Virüsün yaklaşık 9600 nükleotidlik genomundan 3020 aminoasid içeren tek bir öncü protein sentez edilir (37). Genom, yüksek oranda korunan 5'UTR (untranslated region) ve 3'UTR bölgeleri ile çevrili uzun bir açık okuma çerçevesi (ORF) içerir.

7.3.1. 5' UTR

Genomun 5' ucunda bulunmaktadır ve ORF'nin başlama kodonunun hemen proksimalinde yer alır. 341 nükleotidden oluşan ve yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir. Tüm HCV genotipleri arasında yüksek benzerlik göstermekte olup vireminin saptanmasında önemlidir (39). 5' UTR; I'den IV'e kadar sıralanan dört adet bölge (domain, D) içerir. D II, III, IV ve kor bölgesini kodlayan bölgenin ilk 12 ile 30. nükleotidleri, ribozomlara doğrudan bağlanmayı sağlayan "internal ribosomal entry site" (IRES)'ı oluşturur (46). IRES; başka bir translasyon başlatıcı sinyale gerek olmaksızın viral genomun ribozom tarafından okunmasını sağlar. Domain I; IRES'e ait değildir ancak IRES bağımlı translasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (47). Domain III "psödoknot" içerir (48). Domain IV'te translasyon başlangıç kodonu olan AUG kodonu bulunur (49). Son araştırmalar, karaciğere özgü mikro RNA (miRNA) olan miR-122 'nin HCV 5'UTR ye bağlandığını ve viral RNA replikasyonu artırdığını göstermiştir (50).

7.3.2. ORF

5' UTR ile 3' UTR bölgeleri arasında bulunmaktadır. Genotipler arası değişimle birlikte 9024 ile 9111 arasında nükleotid içermektedir (46). Yaklaşık 3000 aminoasit uzunluğunda büyük bir poliprotein kodlar. Bu protein farklı bölgelerinden kırılarak zarf ve kapsid proteinleri gibi yapısal proteinler, proteaz ve polimeraz gibi yapısal olmayan proteinlerin sentezinde rol alır (47). Genomu teşkil eden yapısal proteinler (kor, E1, E2) ve yapısal olmayan proteinler (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) ile birlikte ARFP/F/Core+1 proteininin sentezinde rol almaktadır (Şekil 2).

7.3.3. 3'UTR

Genomun 3' ucunda bulunmaktadır. 3'UTR yaklaşık 225 nükleotid içermektedir. Üç bölgeden oluşmaktadır. 5' tarafından 3' tarafına doğru sıralanan yaklaşık 30-40 nükleotid uzunluğundaki kısa değişken bir bölge, ortalama 80 nükleotid uzunluğunda uzun bir poly (U/UC) bölgesi ve yüksek oranda korunmuş 98 nükleotidden oluşan, üç stem-loop (sap-ilmik) yapısı (SL1, SL2, SL3) içeren 3'X bölgesinden oluşur. 3'X bölgesi ve poly (U/UC)'nin 52 nükleotidi RNA replikasyonu için gereklidir. 3'UTR'nin geri kalan sekansı ise viral replikasyonu artırmaktadır (46).

7.4. HCV PROTEİNLERİ

7.4.1. Yapısal Proteinler

7.4.1.1. Kor Proteini

HCV çekirdek proteini, viral nükleokapsidi oluşturan oldukça temel RNA bağlayıcı bir proteindir ve 23-kDa'nın (P23) bir 191 aa prekürsörü olarak salınır. Çeşitli boyutlardaki proteinler (17 ila 23 kDa) saptanabilmesine rağmen, 21-kDa çekirdek proteinin (P21) baskın form olduğu ortaya çıkmıştır (51). 120 aa'lık bir N-terminal hidrofilik alanı (D1), yaklaşık 50 aa'lık bir C-terminal hidrofobik alanı (D2) ve bir sinyal iletici olarak işlev gören 20 aminoasitlik tek bir peptid alanı (D3) olmak üzere üç farklı bölgesi vardır (52,53,54). D1, üç tahmini çekirdek lokalizasyon sinyali (NLS) olarak görev yapar ve tahmin edildiği gibi RNA bağlama ve nükleer lokalizasyonda rol oynar (55,56). D2, endoplazmik retikulum (ER) membranları, dış mitokondriyal membranlar ve lipid damlacıkları ile çekirdek protein ilişkisinden sorumludur (56,57). Hidrofobik bölge sayesinde kor proteininin LD (lipid damlacığı) ile birleşmesi sağlanır (58). Bunun hepatosteatozda rolü olduğu düşünülmektedir (59). Kor proteini nükleusa da transloke olabilir. Hücresel genlerin (c-myc ve c-fos), protoonkogenlerin (ras) transkripsiyonunu düzenler ve apoptotik, antiapoptotik işlevlere sahiptir (60). Hepatit B virüs (HBV) replikasyonunun baskılanmasında da rolü bulunmaktadır. Kor proteini, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf 1 ekspresyonunu artırarak, doğal öldürücü hücrelerin (NK) inhibisyonuna ve kompleman reseptörü ile etkileşerek kendisine karşı oluşturulacak immün yanıtı olumsuz etki gösterebilir (62). Ayrıca, miR-122 ekspresyonu azaltarak HCV RNA aşırı üretimini engeller (61).

Özetle kor protein birçok biyolojik fonksiyona sahiptir ve özellikle viral replikasyon, olgunlaşma ve patogenez için önemlidir. HCV partikülünün oluşumu, sinyal yollarının düzenlenmesi, hücresel ve viral gen ekspresyonu ve lipid metabolizması dahil birçok süreçte etkin rol almaktadır (63). Ayrıca, enfekte bireylerin serumunda tespit edilen kor proteinin ve antikörünün immunojenik olduğu bilinmektedir (144).

7.4.1.2. Zarf glikoproteinleri

E1 ve E2 glikoproteinleri viriyon zarfının majör bileşenleri olup virüsün hücreye girişi ve füzyonu için gereklidir (64). E1 ve E2, tip I transmembran glikoproteinleri olup membrana tutunma, endoplazmik retikulum yerleşimi ve virüsün paketlenmesi de dahil olmak üzere çok çeşitli işlevlere sahiptir (65,66). E2 zarf glikoproteininin N-terminal bölgesindeki 30 amino asit rezidüsünden oluşan segment HVR-1 olarak adlandırılır. Zarf proteinlerinin genetik olarak en çeşitli olanıdır. Enfekte bireyler sıklıkla HVR-1 sekansına karşı antikor üretir. Değişik subtiplerin farklı derecelerde reaktif HVR-1 antikorları üretimine sebep olduğu düşünülmektedir. Mevcut veriler HVR-1'in bir ya da daha çok nötralizan epitopa sahip olduğunu ve bu epitopların akut ve kronik enfeksiyon sırasında immun kaçıştan sorumlu mutasyonların gerçekleştiği bölgeler olduğunu göstermektedir (152,153,154). Ancak bu bölgenin silinmesiyle virüsün şempanzeleri hala enfekte edebilmesi, virüsün hücreye girişinde ve salınımlarında kritik olmadığını göstermektedir.

7.4.2. Yapısal Olmayan Proteinler

7.4.2.1. p7 Proteini

p7 proteini 63 aminoasitten oluşan çoğalan virüsün etkin şekilde toplanması ve salınımı için gerekli olan kalsiyum iyonu kanalı olarak görev yapan bir integral membran proteindir (76). p7 esansiyeldir çünkü sitoplazmik kısmındaki mutasyonlar veya delesyonlar şempanzelerde HCV cDNA'nın karaciğer içi transfeksiyonunun etkinliğini bastırmıştır (77). Amantadin tarafından in vitro olarak inhibe olması nedeniyle terapötik bir hedeftir (145).

7.4.2.2. NS2 Proteini

NS2, 21–23 kDa ağırlığında yapısal olmayan bir transmembran proteindir. NS2; NS3 proteinin N-terminal ucu ile NS2/3 proteazı oluşturur. NS2/3 proteaz çinko bağımlı metalloproteaz olup virüs tarafından kodlanan ve HCV poliproteininin intramoleküler kesilmesi için gerekli iki proteazdan ilkidir (79). Poliproteini NS2/NS3 bileşkesinden keser ve hem yapısal hem de yapısal olmayan diğer proteinlerle etkileşerek viriyon paketlenmesinde (assembly) rol alır (80,81).

7.4.2.3. NS3 Proteini

NS3; serin proteaz, RNA helikaz ve nükleozid trifosfataz (NTPaz) aktiviteleri gösterir. NS4A; NS3 proteaz aktivitesi için bir kofaktördür. NS3/4A yaşam döngüsü ve enfeksiyonun patogeneğinde önemli olabilecek konakçı hücre yolakları ve proteinler ile etkileşimi yoluyla ek özellikler taşımaktadır, bu nedenle tedavi için kullanılan ajanların ana hedeflerinden biridir (82). Yakın zamanda, viral bir enfeksiyona yanıt olarak interferon indüksiyonunun önemli bir aracı olan dsRNA'ya bağımlı interferon düzenleyici faktör 3 (IRF-3) yolunu antagonize ettiği gösterilmiştir(83). Böylelikle virüsün doğal hücrel antiviral savunma mekanizmalarından kaçışı mümkün olabilmektedir.

7.4.2.4. NS4A Proteini

NS4A proteini 54 aminoasitten oluşan kısa bir polipeptid olup NS3 serin proteazın kofaktörüdür. Yapısında bulunan N-terminal transmembran segmenti aracılığıyla NS3 proteazı intrasellüler membranlara yerleştirir, N-terminal proteaz bölgesine katılarak onun doğru katlanmasına katkıda bulunur, proteolitik yıkıma karşı proteazı stabilize eder ve proteaz etkinliğini aktive eder (8).

7.4.2.5. NS4B Proteini

NS4B en az dört transmembran bölgesi içerdiği tahmin edilen 27kDa ağırlığında olan integral membran proteindir. ER membranları ile bağlantı halindedir. NS4B, HCV replikasyon kompleksi için iskele görevi gören membranöz ağ olarak da adlandırılan özelleşmiş membran katlantılarının oluşumunu indüklemeye yeteneğine sahiptir (85).

7.4.2.6. NS5A Proteini

NS5A proteini 458 aminoasit içeren membran yerleşimli bir fosfoproteindir. NS5A'nın 40 aminoasitten oluşan bir bölgesi interferon duyarlılığını belirleyen bölge (ISDR, interferon sensitivity determining region) olarak adlandırılmış olup bu bölgedeki mutasyonlar interferon direnci ile ilişkilidir (86,87). Hücrel antiviral ve antiproliferatif immün yanıtın önemli bir bileşeni olan interferon tarafından indüklenen, çift iplikçikli RNA ile aktive edilen protein kinaz R (PKR)'yi inhibe ederek interferon direncinde rol oynar (88). NS5A, PKR inaktivasyonu aracılığı ile ayrıca IRES bağımlı replikasyonu da inhibe eder (89).

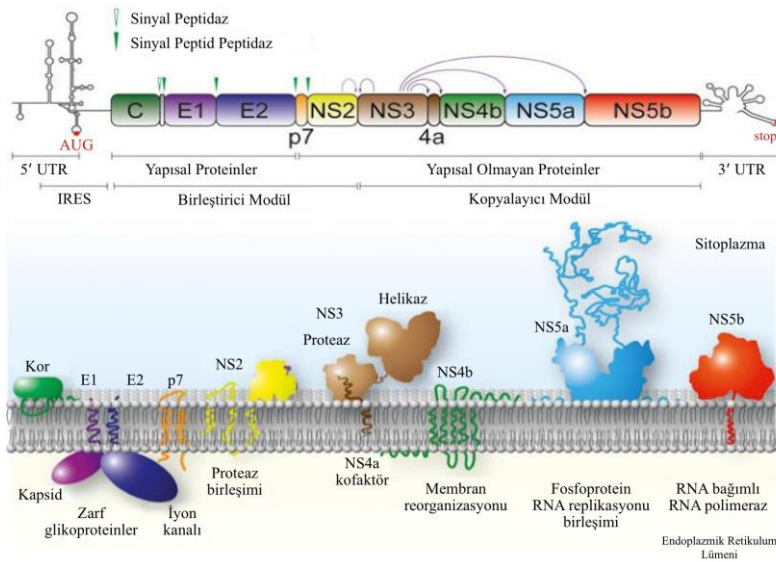
NS5A RNA bağlayıcı bir proteindir. Pozitif ve negatif iplikçikli HCV RNA'nın 3' uçlarına bağlanma kapasitesi bulunmaktadır (90). Ayrıca viral replikasyon, paketlenme ve HCV partiküllerinin salınmasında görev alır.

7.4.2.7. NS5B Proteini

NS5B'nin RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi bulunmaktadır. HCV replikasyonu, HCV'nin pozitif iplikçikli RNA'sından tamamlayıcı negatif iplikçikli RNA'nın sentezi ile başlar. Daha sonra bu negatif iplikçikli RNA'dan pozitif iplikçikli RNA sentezlenir. Bu basamakların ikisinden de sorumlu ana enzim NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'dır (35).

7.4.2.8. ARFP/F/Core+1 proteini

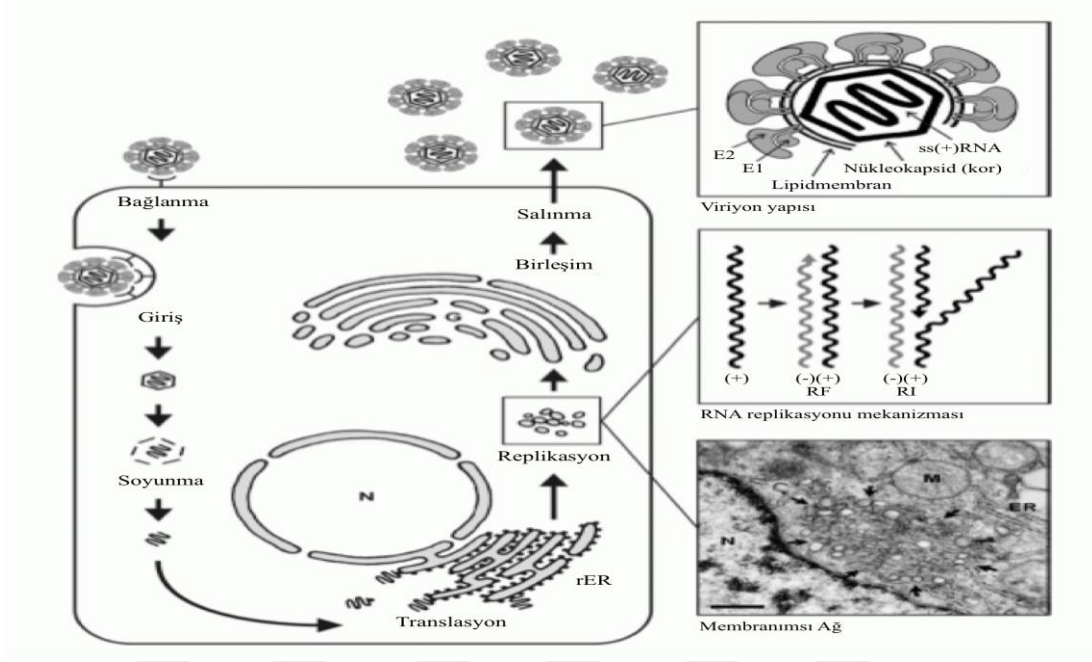
ARFP; alternatif okuma çerçevesi protein , F; frameshift ve Core+1; Kor+1, pozisyonunu belirtmektedir. HCV F/ARFP/Core+1 proteini, muhtemelen diğer viral faktörlerle birlikte RIG-I (Retinoik asit indüklenebilir gen I) sinyal yolağı vasıtasıyla ortaya çıkan tip I ve III interferon indüksiyonunu süprese eder. Konak immünesinin modülasyonunda rol oynamaktadır (74). HSK (hepatosellüler karsinom) patogenenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir (75).



Şekil 2. HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan proteinleri (38)

7.5. HCV REPLİKASYONU

HCV'nin hücreye girişi pH ve klatrin bağımlı bir şekilde gerçekleşir. HCV öncelikle glikozaminoglikanlara (GAG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü (LDL- R) 'ne bağlanır. LDL-R ve GAG'lara bağlanmasını takiben E2 zarf glikoproteininin HVR1 bölgesi aracılığı ile CD81 ve çöpçü reseptör sınıf B tip I (SR-BI)'e bağlanır (93,94). SR-BI ise CD36 ailesine aittir ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) reseptörüdür (95). HCV, CD81 ve SR-BI ile etkileşimi takiben sıkı kavşaklara yönlendirilerek sıkı kavşak proteinleri olan kladin-1 ve okludine bağlanır (96,97,98). Daha sonra virüs klatrin bağımlı endositoza uğrar. Endozomla hücreye giren virüs, endozom içindeki pH'ın düşmesiyle, zarf proteinlerinde meydana gelen konformasyonel değişiklik ve füzyon sonucuyla sitoplazmaya ulaşır. Sitoplazmaya giren zarfsız kapsit açılır ve viral RNA sitoplazmaya salınır. IRES tarafından düz ER membranı üzerinde translasyon başlatılır ve HCV poliproteini, HCV'nin NS2/3 ve NS3/4A proteazları ve konağın hücresel proteazları tarafından translasyonel ve post translasyonel olarak kesilir. Lokal pH değişiklikleri de zarf proteinlerini üç boyutlu şekline dönüştürür. HCV replikasyonu NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz tarafından katalizlenir. Viriyonun endozomal membran ile füzyonu ile replikasyon sonlanır (şekil 3). HCV replikasyonunda yer alan konak kofaktörleri siklofilin A ve karaciğere spesifik konak miR122'dir. Bunlardan siklofilin A, NS5A'ya bağlanır ve viral replikasyon için gereken üç boyutlu değişimleri sağlar (146). RNA'nın replikasyonu olduktan sonra viral partiküller paketlenir, viriyon olgunlaşır ve konak hücreden serbestleşir (150,151). HCV karaciğerin yanı sıra periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve kemik iliğinde de replike olmaktadır (147,148). HCV, serumda çoğunlukla (% 85'den fazlası) lipoproteinler ile aynı sekresyon yollarına sahiptir ve bu yapılar "lipoviral parçacıklar" (LVP) olarak adlandırılır (149). Bu durum konağın kazanılmış immun yanıtı tarafından tanınmasını engelleyebilir ve immün klerensten kaçışını açıklayabilir.



Şekil 3: HCV nin yaşam döngüsü (99)

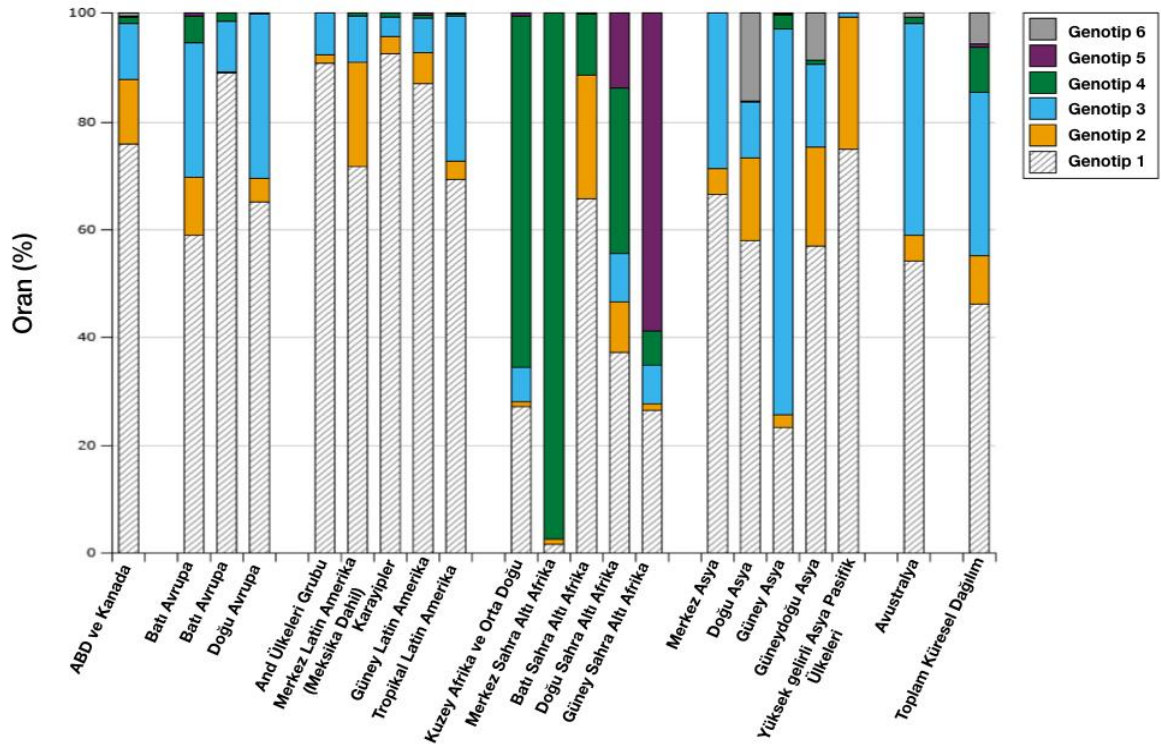
7.6. HCV’NİN TÜRÜMSÜ (QUASISPECIES) YAPISI

HCV’nin enfekte konakta her gün milyarlarca sayıda kendi kopyasını yapması (10^{10} - 10^{12} viriyon/gün) ve NS5B geni tarafından kodlanan RNA-bağımlı RNA polimeraz enziminin (RdRp) doğrulama mekanizmasının olmaması viral replikasyon sırasında yüksek mutasyon sıklığına yol açar. Bu nedenle HCV ile enfekte hastanın dolaşımında aynı viral partiküllere sahip homojen bir HCV popülasyonu bulunmaz. Genetik olarak farklı ama birbirlerine oldukça yakın varyantlardan oluşan bir havuz meydana gelir. Bu varyant virüs havuzu, türümsü (quasispecies) olarak tanımlanır (156,157). HCV türümsüleri virüse önemli derecede sağkalım avantajı sağlamakta, virüsün yeni çevre koşullarına uyumunu kolaylaştırmakta ve antiviral tedavilerde dirence de neden olabilmektedir (158).

7.7. HCV GENOTİPLERİ

HCV’nin 7 genotipi, 67 doğrulanmış subtipi ve 21 tanımlanmamış subtipi olduğunu bilinmektedir (100). Genotipler birbirinden dizilim benzerliğinin %30’dan az olmasıyla, subtipler %20’den az olmasıyla ayrılır. Genotip prognozu, tedavi yanıtını ve süresini belirlemede önemli bir role sahiptir. Ülkemizde %90 oranında genotip 1 görülmektedir ve

interferon tedavisine diğer genotiplere göre daha kötü yanıt verir (4). Dünya çapında da en sık genotip 1 (%46) görülür bunu genotip 3 (%22) izler, en az ise genotip 5 görülmektedir. Bazı genotipler tüm dünyada görülebilirken bazıları coğrafik olarak daha sınırlıdır (şekil 4). Genotip 1,2 ve 3 başlıca Amerika, Avrupa, Avustralya ve Japonya'daki vakaların çoğundan sorumludur. Genotip 3'ün küresel yayılımının, subtip 3a'nın damarici uyuşturucu kullanımı sonrası görülmesine ve Hindistan ile Pakistan gibi subtip 3a'nın baskın olduğu ülkelerden gelen göçe bağlı olduğu düşünülmektedir (159,160,161). Genotip 4 ve 5 esas olarak Afrika ve Orta Doğu'da tanımlanmıştır. Mısır'da genotip 4a yaygındır, genotip 4c ise Orta Afrika'da oldukça yaygındır. Mısır'da genotip 4a'nın baskın olarak görülmesinin nedeninin, geçmişte şistozomiyazise karşı koruma amacıyla uygulanan yoğun aşılama programı esnasında kontamine enjektörlerin kullanılması olduğu belirtilmektedir (162). Genotip 6 çoğunlukla Güneydoğu Asya'da bulunur ve Tayland, Vietnam ve Myanmar'da yeni HCV vakalarının çoğundan sorumludur. Genotip 7 ilgili fazla veri bulunmamakta olup yakın zamanda Orta Afrika ve Tayland'dan gelen hastalarda görülmüştür (8,12,13,14,15).



Şekil 4:HCV genom dağılımı (182,183)

7.8. HCV EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya çapında yaklaşık 185 milyon kişinin HCV ile enfektidir. Küresel enfeksiyon prevalansı % 2-% 3 olarak bilinmektedir (7,8). The HCV causes chronic liver diseases including chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in more than 70% of people infected with HCV [1,2]. (184). HCV prevalansı Afrika ve Orta Doğu'da en yüksektir. Mısır, Kamerun, Suudi Arabistan, Irak ve Suriye çoğunluğu oluşturur ve buralarda yaygınlığı % 2 ile% 15 arasında değişmektedir. Kuzey Amerika, Avustralya, Japonya, Kuzey ve Batı Avrupa' da HCV enfeksiyonunun prevalansı daha düşüktür. Yıllık yeni olgu sayısının 1.75 milyon olduğu tahmin edebilmektedir (185). Ülkemizde ise 2015 yılında yapılan bir çalışmaya göre anti-HCV pozitifliği sıklığı %1 olarak bulunmuş ve 50 yaşından sonra prevalansın arttığı saptanmıştır (166).

7.9. BULAŞ YOLLARI

HCV başlıca parenteral, cinsel ilişki ve perinatal yollarla bulaşır.

7.9.1. Paraenteral bulaş

HCV hastalarının %30-60'ından parenteral bulaş sorumludur (18).

HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların %90'ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişmektedir. Bu nedenle talasemi ve hemofili gibi çoklu transfüzyon yapılan hastalarda bu nedenle HCV enfeksiyon sıklığı artmıştır. Ülkemizde 1996 yılı itibariyle duyarlı tarama testlerinin kullanılması ile bulaşın önüne geçilmeye çalışılmıştır ve HCV nin tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000 dir. HCV, IVIG gibi kontamine kan ürünlerinin intravenöz uygulanmasıyla da bulaşabilmektedir. Ancak son yıllarda çözünür antimikrobiklerin kullanımı ve virüs inaktivasyon işlemlerinde gelişmeler sayesinde bu bulaş da önemli ölçüde azalmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında bulaşma riski fazla olup, ülkemizde hemodiyaliz hastalarının %3,8'inde anti-HCV pozitifliği bildirilmektedir (19). Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu için risk faktörleri; kan transfüzyonu, transfüze edilen kan miktarı ve hemodiyaliz süresidir (20).

Gelişmiş ülkelerde enfeksiyonun primer bulaş yolu damar içi uyandırıcı madde

kullanımıdır. 30 yaş üzerinde damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı bulaş ABD’de %68, Norveç’te % 67, İtalya’da %60 ve Avusturalya’da %80’dir. Uyuşturucu kullanımına başladıktan yaklaşık bir yıl sonra olguların %65’inin HCV ile enfekte olduğu saptanmıştır (21). Ülkemizde ise kronik hepatit C hastalarında damar içi madde kullanım oranı %3.1 bulunmuştur (163).

Dövme ile de HCV bulaşabilir. Tayvan’da yapılan bir çalışmada dövme yaptıran ve başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin %12,6’sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %2,4’tür (22).

İnsan ısırığı ve geleneksel halk tedavileri (örneğin akupunktur ve hacamat ritüelleri) de HCV bulaşı ile ilişkili olabilmektedir (168).

Sağlık çalışanlarında HCV enfeksiyonu olan hastalardan bulaş riski genel popülasyona göre artmıştır (23). İçi delikli ve ya kalın lümenli iğnelerin batması sonucu risk daha yüksektir. Konjunktivaya kan sıçraması ile de bulaş olabileceğine dair vaka raporları mevcuttur ancak sağlam deri ve mukoz membran varlığında HCV bulaşı olmamaktadır. HCV enfekte hastaların iğnesinin kazayla batması sonucu HCV bulaşı %1-2 oranında oluşur (169).

Seronegatif alıcılara anti-HCV pozitif donörlerden yapılan organ transplantasyonu sonucu da bulaş olmaktadır (167). İmmünsüprese organ alıcılarında antikor testleri HCV enfeksiyonunun prevalans ve bulaşını göstermede daha az değerlidir. Bu nedenle bu hastalarda HCV RNA testi gereklidir (178).

7.9.2. Cinsel yolla bulaş

Tükrükte ve semende HCV RNA saptanmış olup HCV cinsel temas ile de bulaşabilir. Ancak bu bulaş tüm HCV’li olguların %5’inde sorumlu tutulmuş olup Türkiye’de ise %1,5 oranında bulunmuştur (24). Cinsel partnerin yüksek risk grubunda olması (homoseksüel veya biseksüel yönelim, damar içi uyuşturucu kullanımı), çok eşlilik, cinsel yolla bulaşan başka hastalıkların varlığı gibi etmenler sonucunda HCV’ nin cinsel yolla bulaşma ihtimali artmaktadır (18,24).

7.9.3. Perinatal bulaş

Hepatit C nin perinatal bulaşı anti-HCV pozitif olan annelerden doğan bebeklerin yaklaşık %5-6 sında görülür (164,165). HIV koenfeksiyonu olması ve HCV RNA nın pozitif olması riski artırmaktadır. Maternal HCV antikorlarının fetüse pasif transferi nedeniyle, bebeklerde HCV enfeksiyonu tanısı viral RNA'nın saptanmasıyla veya 18. ayda antikorların persiste etmesiyle konmalıdır. HCV RNA anne sütünde saptanmıştır (170). Ancak birçok çalışmada, HCV bulaş riskinin anne sütüyle ve mamayla beslenen bebeklerde benzer olduğu gösterilmiştir (171,172,173). Bulaşı önlemek amacıyla HCV enfekte annelerin mamayla beslemesini American Academy of Pediatrics önermemektedir (174). Aynı şekilde, bir çalışmada elektif sezaryanın annelerden bebeğe bulaşı azalttığı gösterilse de, bu önlem HCV enfekte annelere rutin olarak önerilmemektedir (175,176,177).

7.10. Maruziyet öncesi korunma

Farklı HCV genotipleri arasında genetik ve muhtemelen antijenik çeşitlilik nedeniyle, HCV aşısı geliştirme çalışmaları çok umut vadetmemektedir.

Post transfüzyon HCV enfeksiyonu, kan bağıışı öncesi HCV antikor taramasıyla çok düşük seviyelere gerilemiştir.

7.11. Maruziyet sonrası korunma

HCV maruziyeti dökümanente edilmiş bireye (örneğin, HCV enfekte olduğu bilinen bir hastanın iğnesini kendine batıran bir sağlık çalışanı), mümkün olan en kısa zamanda daha önceki olası enfeksiyonun dışlamak için anti-HCV taraması yapılmalıdır. Anti-HCV ve ALT en az 6 ay sonra bir kez tekrarlanmalıdır. Birçok otör, maruziyetten 2-4 hafta sonra HCV RNA'yı da test etmektedir, çünkü interferon- α (IFN- α) yıllar sonra kullanmaya göre enfeksiyonun başında erken kullanıldığında daha etkin olmaktadır (195). Ancak günümüzde direk etkili antiviral (DEA) tedavisi verildiğinden acele edilmemesi gerektiği belirtilmektedir.

7.12. DOĞAL SEYİR, KLİNİK VE PATOGENEZ

Hepatit C virüsünün ana hedefi hepatositlerdir. İnkübasyon dönemi ortalama 9 (2-12) haftadır (181). Virüs ile teması takiben kişilerin %20 inde iyileşme (spontan klirens) gözlenirken yaklaşık% 80'inde kronik hepatit oluşmaktadır. Hastaların % 60-70'inde hepatik steatoz veya fibrozis, % 5 -% 20 'sinde siroz gelişir ve % 1 -% 5'inde yaşamı tehdit edicidir (şekil 5). Siroza bağlı komplikasyonlar ve HSK akut enfeksiyondan yaklaşık 20 yıl sonra görülür (25,26). HIV enfeksiyonu, birlikte diğer karaciğer hastalıklarının olması, obezite, genotip 1 ve enfeksiyonun yaşı kronikleşme oranını artıran faktörlerdir (179,180).

7.12.1. Akut Hepatit C (AHC)

AHC, hastaların %75'inde asemptomatik iken %25'inde semptomatiktir. Semptomatik olarak seyreden akut HCV olgularında halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma olabilir. Hepatit C enfeksiyonunun seyrinde akut karaciğer yetmezliği (fulminan hepatit) gelişmesi çok nadirdir (187). AHC' de HCV'nin yol açtığı ekstrahepatik bulgular çok ön planda değildir. Anti-HCV testi olguların %90'ından fazlasında maruziyetten en az 3 ay sonra pozitifdir (187).

7.12.2. Kronik Hepatit C (KHC) ve Siroz

KHC 6 aydan daha uzun süreli HCV RNA pozitifliği olarak tanımlanmaktadır. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde (hızlı fibrotik ilerleme), 1/3'ünde 20-30 yıl içinde (orta düzeyde fibrotik ilerleme) ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra (yavaş fibrotik ilerleme) siroz gelişir.

7.12.3. Sirozun Dekompansasyonu

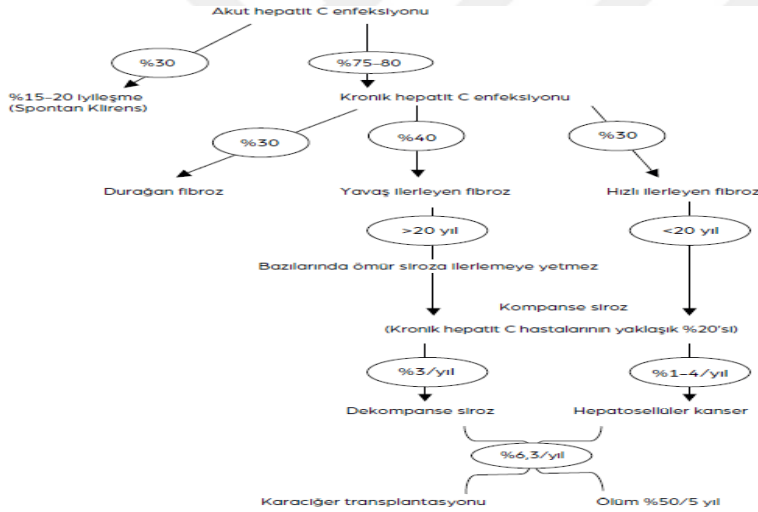
Siroz geliştikten sonra her yıl hastaların %3'ünde asit, sarılık, hepatik ensefalopati, varis kanaması ile karakterize, yaşam beklentisinin kısaltıldığı ve tedavi için artık karaciğer transplantasyonunun gerektiği dekompanse tablosu ortaya çıkmaktadır. Dekompanse sirozlu hastalarda Child Turcotte Pugh (CTP) skorunun 7 ve üzerinde olması, albümin ile trombosit düzeylerinde düşme ve AST/ ALT oranında artış olması dekompanse gelişeceğinin bir göstergesidir (186).

7.12.4. Hepatosellüler karsinom

Hepatosellüler kanserlerin yaklaşık 1/4'ünden HCV enfeksiyonu sorumludur. KHC enfeksiyonu olanların %2.5'inde ortaya çıkar. Genellikle sirotik olgularda görülür. HCV ilişkili sirozlu hastalarda HSK gelişme insidansı her yıl için % 2-5 olarak bildirilmiştir ve oluşma riski HCV enfeksiyonu olmayanlara göre 17 kat artmıştır (22).

7.12.5. Okült HCV

Kronik hepatit C'den daha az agresif seyreder ancak siroza ve HSK'ya neden olabilir. Anti HCV negatif, HCV RNA negatif ancak anormal karaciğer fonksiyon testleri ya da karaciğer enzimleri normal, HCV RNA negatif, anti HCV pozitif olarak iki şekilde görülmektedir. Periferik kan mononükleer hücrelerde HCV RNA pozitifliği ile karakterizedir (196).



Şekil 5. Hepatit C enfeksiyonunun doğal seyri (186)

7.12.6. Ekstrahepatik Bulgular

HCV karaciğerdeki hasara ilaveten virüslerdeki antijen, nükleik asit ve proteinlere karşı oluşan immünitinin çapraz reaksiyonu sonrası multipl ekstrahepatik tutulumlara neden olmaktadır. En sık görülenler esansiyel mixt kriyoglobunemi, otoimmün hastalıklar, porfiriya kutanea tarda ve liken planustur (202). Bunun dışında B hücreli non-Hodgkin lenfoma, monoklonal gamopati, otoimmün hemolitik anemi ve idiyopatik trombositopenik

purpura gibi hematolojik hastalıklarla ve diyabetes mellitus, insülin direnci gibi kronik hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur. Ayrıca; nekrolitik akral eritem, açıklanmayan artrit veya yanlış pozitif romatoid faktör pozitifliği, otoimmün hastalıklar (Sjögren/sicca sendromu, tiroid bozuklukları) membranoproliferatif glomerülonefrit gibi klinik durumlarda HCV serolojisi taranmalıdır.

7.13. HEPATİT C TANI YÖNTEMLERİ

Hepatit C hastalığında tanı için kullanılan testler hepatit C'ye karşı antikorlarını ölçen serolojik testler ve HCV RNA' yı ölçen veya saptayan moleküler analizler olarak ikiye ayrılabilir. Genotip testi, serumda fibrozisi gösteren biyokimyasal parametreler ve karaciğer biyopsisi; tedaviye cevabı ve prognozu gösterdiğinden yapılması gereken diğer tetkiklerdir. EASL(European Association for the Study of the Liver) ve CDC (Centers for Disease Control and Prevention) şu an HCV enfeksiyonu tanısında anti-HCV antikorlarının saptanmasıyla birlikte HCV RNA testinin de yapılmasını önermektedir (30,31).

HCV için tarama yapılması gereken gruplar aşağıda belirtilmiştir (203).

1. 1945-1965 yılları arasında doğanlar
2. Damar içi madde kullananlar
3. HIV enfeksiyonu olanlar
- 4.1987'den önce faktör konsantresi almış olan hemofili hastaları
5. Uzun süre hemodiyaliz tedavisi gören hastalar
6. Transfüzyon veya transplantasyon alıcıları
7. Hepatit C enfeksiyonu tespit edilen donörlerden kan ya da organ alıcıları
8. Hepatit C enfeksiyonu olan anneden doğan çocuklar
9. HCV kontamine iğne batması veya mukozal maruziyeti
10. HCV enfeksiyonu olan cinsel partneri olanlar
11. Ekstrahepatik manifestasyon bulgusu olanlar
12. Anormal karaciğer fonksiyon testleri olanlar

Hepatit C enfeksiyonu tanısı ELİSA ile anti-HCV antikorları saptandıktan sonra moleküler yöntemlerle HCV RNA nın gösterilmesi ile konur. HCV RNA nın kantitatif ölçümü tanıyı doğrulamak için kullanılır ve saptama limiti 25 IU/ml veya daha az

olmalıdır. Kaynak sınırlı yerlerde veya HCV RNA testinin erişilebilir olmadığı durumlarda, HCV kor antijen testi uygun bir alternatiftir. Anti HCV testinin yüksek spesifitesine (>%99) karşın pozitifliği geçirilmiş akut ya da kronik hepatitte görülebilir ve yanlış pozitif sonuçlar nadir değildir. Özellikle hamile kadınlar, immünolojik veya hematolojik hastalık durumlarında yanlış pozitiflik görülebilen hasta gruplarıdır. Aynı zamanda diyaliz hastaları, transplant hastaları, HIV pozitif hastalar, ağır immünyetmezliği olan hastalarda da yanlış negatif sonuç saptanabilir(28,29). Bu gibi durumlarda sonuç HCV RNA testi ile doğrulanmalıdır. Ayrıca akut hepatit C düşünülen hastalarda anti HCV nin maruziyetten 2-6 ay sonra pozitifleştiği göz önünde bulundurulmalı ve tanı için HCV RNA da mutlaka istenmelidir.

Reaktif antikor ve negatif HCV RNA: HCV RNA testinin negatif oluşu kronik HCV olmadığını doğrular. < 50 IU/ml yi ölçebilen duyarlı kalitatif veya kantitatif testler kullanıldığında RNA' nın yanlış negatif sonuçlanması olası değildir. Sonuç olarak bu durum ya teknik nedenlerden dolayı yanlış pozitif antikor testlerinden ya da başarılı bir şekilde tedavi edilmiş kronik hepatit C enfeksiyonundan sonra görülür. Diğer nadir nedenler ise; kan transfüzyonu ile pasif olarak geçen antikorlardan kaynaklanan, HCV'li anneden bebeğine antikor geçişidir.

7.13.1. ANTİ-HCV ANTİKORLARININ SAPTANMASI

HCV'ye karşı antikorlar, laboratuvarda yapılan standart immün testler, hasta başı hızlı immün testler ve hastanın kendi kendine yaptığı ev testleri dahil olmak üzere çeşitli iş modelleri ile saptanabilir.

7.13.1.1. Standart immunassay testi:

Serum ve plazmada anti-HCV antikorlarını tespit etmek için çoğu klinik laboratuvar bir enzimatik reaksiyon (EIA veya ELISA) veya ışık emisyonu (kemoluminesan assay) sonucu pozitif sinyal veren testleri kullanmaktadır. Bu testler, kullanım kolaylığı, düşük değişkenlik, otomasyon kolaylığı ve nispeten düşük masraf dahil olmak üzere birçok avantaj sağlamaktadır. Farklı viral antijenleri hedefleyen ve doğrulukta değişiklik gösteren antikorları tespit eden birkaç immünoassay testi vardır.

Şu an rutin olarak kullanılan üçüncü nesil EIA'lar (EIA-3) genellikle kor, NS3, NS4 ve NS5 proteinlerinden köken alan antijenlere karşı antikorları tespit eder. Bu testler çok

yüksek hassasiyet ve yüksek özgüllüğe sahiptir (101,102). Anti-HCV EIA testleri, maruziyetten sonraki sekiz hafta kadar erken dönemde pozitif hale gelir ve çoğu hasta, maruziyetten iki ila altı ay sonra serokonversiyona uğrar (103,104).

7.13.1.2. POCT (Point of care test), Hızlı immunoassay testleri

Standart laboratuvar bazlı immünolojik testlerle karşılaştırılabilir performansa sahip HCV antikoları için birkaç hızlı test geliştirilmiştir. Bu testler venöz kan, parmak ucu kanı, serum, plazma ve oral sıvı üzerinde uygulanabilir ve sonuçlar genellikle 30 dakikadan daha kısa bir sürede kullanılabilir. Testler, geleneksel klinik ortamların dışında HCV testi için daha fazla fırsat sağlamak için hasta başı testi olarak tasarlanmıştır (111).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, bir hızlı test (OraQuick HCV Hızlı Antikor Testi) FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır. Test venöz kan, parmak ucu kanı, tükürük kullanılarak hızlı bir şekilde sonuç verir. Veriler, testin duyarlılığının ve özgüllüğünün EIA testine eşdeğer olduğunu öne sürmektedir (112).

7.13.1.3. Kendi kendine toplanan testler:

Reçetesiz bir antikor testi kiti (Hepatit C Check) FDA tarafından onaylanmıştır. Laboratuvara bir örnek gönderilir ve sonuçlar 4 ila 10 iş günü içerisinde bildirilir.

7.13.1.4. Rekombinant immünoblot analizi (RIBA)

Rekombinant immünoblot analizi (RIBA), ikinci nesil EIA ile benzer duyarlılığa ancak daha yüksek özgüllüğe sahip HCV antikolarını tespit eden bir testtir. RIBA'nın mevcut olduğu yerlerde, reaktif antikor ve negatif HCV RNA testi olan kişilerde geçirilmiş enfeksiyon (RIBA pozitif) ve yanlış pozitif antikor testi (RIBA negatif) arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir.

7.13.2. HCV RNA ANALİZLERİ

HCV RNA saptaması ve ölçümü, kronik HCV enfeksiyonu olan bireylerin tanı ve yönetiminde temel araçlardır. HCV RNA ölçümleri, enfeksiyonun varlığını veya yokluğunu doğrulamak ve mevcut HCV RNA miktarını ölçmek için kullanılır ve belirli rejimlerle tedavi süresi ile ilgili kararları yönlendirmek için kullanılabilir. HCV RNA'yı tespit etmek ve ölçmek ve çeşitli seviyelerde hassasiyete sahip olmak için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlar arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı yöntemler, transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) ve dallanmış DNA testi yer alır.

7.13.3. HCV ÇEKİRDEK ANTİJEN TESTİ (HCV cAg)

Viral partikülün bir bileşeni olan HCV çekirdeği (HCV cAg) proteinini saptamak için çeşitli immün testler geliştirilmiştir (119,120). Nükleer asit testinin (NAT) bulunmadığı kaynak sınırlı toplumlarda Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kılavuzları viremi onaylamak için bir HCV cAg testinin kullanılmasını önermektedir (121). Özgün monoklonal antikolar kullanılarak HCV'nin kor antijenlerinin tespiti temeline dayanan, ELISA veya kemoluminesan immün assay (CLIA) yöntemiyle çalışan bir testtir (197). Alt saptama limiti HCV genotipine bağlı olarak değişmekle birlikte 500-3000 IU/ml'dir (198,199). HCV RNA testleri, 5-15 IU/mL arasında düşük bir tespit seviyesine sahip olmasına rağmen HCV RNA pozitif numunelerinin yaklaşık % 90'ı 10000 IU/mL'nin üstündedir yani HCV kor antijen testinin duyarlılık aralığındadır. Bu nedenle, anti-HCV pozitif tarama testini izleyen adım HCV kor antijeni tespiti olabilir. Bu testlerin doğruluğunu değerlendiren çalışmaların sistematik bir derlemesinde, en çok çalışılan analizler (Abbott ARCHITECT HCV Ag testi ve Ortho HCV Ag ELISA), HCV viremisini yaklaşık olarak sırasıyla % 93 ve 99 oranında tespit etmiştir (119).

7.13.4. EK TETKİKLER

Karaciğer hasarının derecesini karaciğer biyopsisi ile tespit etmek yeni tanı almış bir kronik HCV hastası için önemlidir. Tedavinin süresini ve tedavi rejimini belirler. Ayrıca hastanın ek hastalıklarını da bilmek tedaviye cevabı, tedavinin aciliyeti ve tedavi komplikasyonlarını tahmin etmek açısından önemlidir. Serum aminotransferazları,

bilirubin, protrombin zamanı, albümin, tam kan sayımı, glukoz, renal fonksiyonlar, idrar analizi, 25 hidroksi vitamin D, gebelik testi gibi bazal laboratuvar tetkikleri istenmelidir. Ek olarak, artmış karaciğer fonksiyon testleri olan hastalarda, otoimmün hepatit, hemokromatozis gibi kronik karaciğer hastalığına ait diğer nedenler de incelenmelidir. Mutlaka hepatit A, B ve HIV serolojisi taranmalı ve gerekiyorsa aşı önerilmelidir.

HCV'de mikst kriyoglobulinemi ve membranoproliferatif glomerülonefrit gibi böbrek hastalıkları görülebileceğinden hastalar proteinüri, hematüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyon testleri yönünden incelenmelidir. Kriyoglobunemi için ek testler, kompleman seviyeleri, romatoid faktör istenmeli önemli derecede proteinüri veya düzelmeyen renal fonksiyonlar görüldüğünde tanı için renal biyopsinin gerekebileceği unutulmamalıdır.

HCV genotipi hangi tedavi rejiminin ne kadar süre, hangi dozda verileceği ve tedaviye cevabı belirlemede önemli olduğundan rutin istenecek diğer bir tetkiktir.

7.14. HCV ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ

HCV'de tedavi yönetimini kolaylaştırmak amacıyla tedavi yanıtları tanımlanmıştır (204).

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

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

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

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

Yanıtsızlık: 12 haftalık tedaviden sonra saptanabilir HCV RNA olmasıdır.

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

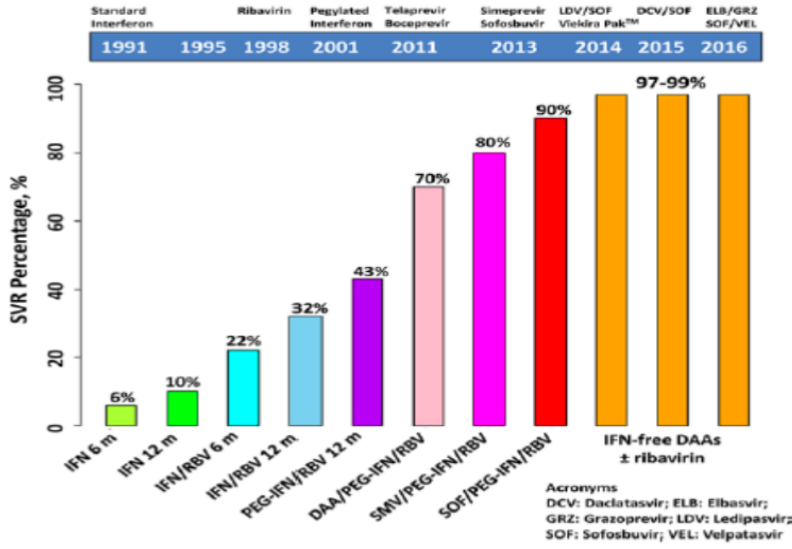
Relaps (Nüks): Tedavi sonunda negatifleşen HCV RNA'nın tedavi bittikten sonra pozitifleşmesi, saptanabilir düzeye yükselmesidir.

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

Kronik hepatit C tedavisinin ana amacı, tedavi tamamlandıktan 12 ya da 24 hafta sonra HCV RNA'nın kanda saptanamaması olarak tanımlanan kalıcı viral yanıtı (KVY) sağlayarak, hepatoselüler karsinom gelişim riskini, bu hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacını azaltmaktır (40). KVY elde edilen hastaların %99'undan fazlasında 5 yıl içinde nüks görülmemiş olup bu durum virolojik kür olarak tanımlanmıştır. KVY, inflamasyon ve fibroziste gerileme, HSK riskinde azalma ve karaciğere bağlı mortalite oranlarında ciddi düşüşle birlikte dir.

HCV'nin keşfinden sonra tedavi ile ilgili çalışmalar başlamıştır. İlk olarak standart IFN tedavisi uygulanmış daha sonra tedaviye guanozin analogu olan ribavirin (RBV) eklenmiş akabinde haftada bir pegile INF alfa enjeksiyonu ile oral ribavirin kombinasyonu uygulanmıştır. Bu tedavi ile KVY oranları genotip 1 ve 4 de %50'ye , genotip 2 ve 3'de %80'e ulaşmıştır (45). Halsizlik, grip benzeri semptomlar, gastrointestinal bozukluklar, nöropsikiyatrik semptomlar ve anemi gibi tedavi ile ilişkili yan etkilerin fazla olması nedeniyle genellikle zor tolere edilmektedir. Hastaların üçte birinden fazlasında doz azaltımı, %10'unda ise tedavinin kesilmesi gerekmektedir (41,42).

HCV, replikasyonu için NS2/3 otoproteaz, NS3 helikaz, NS3/4A serin proteaz ve NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz dahil en az dört enzim kodlar(43). IFN ve RBV gibi hepatit C virüsüne spesifik olmayan moleküllerin aksine DEA'ler bu proteinlere özgüdür ve replikasyonu inhibe eder (44). Bu grupta onaylanan ilk iki ilaç Telaprevir (TEL) ve Boceprevir (BOC) dir. 2015 yılında yeni DEA'lerin tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde devrim yaşanmıştır (şekil 6).



Şekil 6. HCV tedavisinin zaman içinde değişimi ve KVV oranları (201)

Daha önceden tedavi almış olsun ya da olmasın, HCV RNA pozitif KHC olan her hasta ilaçlara bir kontrendikasyon yoksa tedavi adaydır. Herhangi bir nedenle yaşam beklentisi bir yıldan az olanlarda tedavi önerilmemektedir ancak tedavi kararı hastaya göre verilmelidir. MELD skoru 20'den fazla ve transplantasyon planlanan hastalarda, antiviral tedavi transplantasyon sonrasında bırakılabilir. Ancak operasyona 6 ay içinde alınmayacaksa antiviral tedavi verilebilir (188).

7.14.1. İnterferon (IFN)

IFN'lar 1980 yılından beri HCV tedavisinde kullanılmaktadır. PEG-IFN'lar, bir makromolekül olan polietilen glikolün, klasik IFN molekülüne bağlanmasıyla ortaya çıkan PEG alfa 2a ve alfa 2b dir. PEG alfa 2a, 40 kilo dalton büyüklüğünde, vücut sıvılarına sızmadığından sabit dozda kullanılan bir interferondur. 180 mikrogram/hafta, subkutan kullanılır. PEG alfa 2b, 12 kilo dalton büyüklüğünde olup vücut sıvılarına sızabilmektedir. Bu nedenle kiloya ayarlı olarak 1,5 mikrogram/ kg/hafta kullanılır (124). IFN tedavileri esnasında başlıca yan etkiler ; halsizlik, uykusuzluk, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ağrısı, gribal enfeksiyon bulguları, irritabilite, depresyon, konsantrasyon kaybı, libido azalması, alopesi, hipotiroidi, hipertiroidi, hipoglisemi, hiperglisemi, kas ve eklem ağrılarıdır. Bunlardan en sık görüleni gribal enfeksiyon bulgularıdır (125,126).

7.14.2. Ribavirin

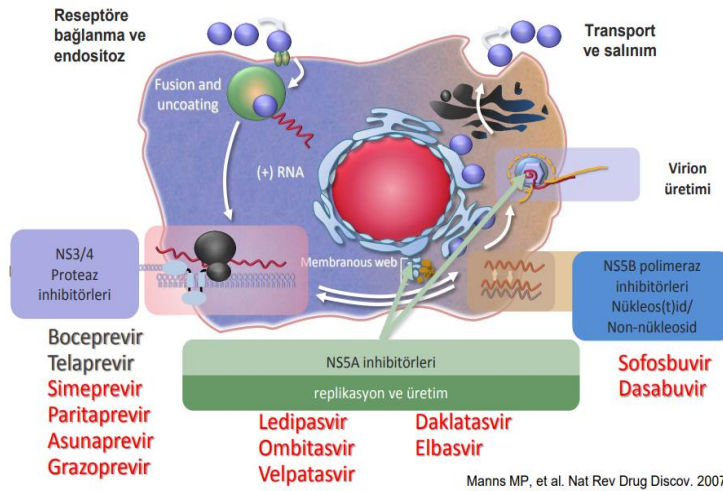
RBV sentetik bir guanozin analogudur. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de virüstatik ve immünmodülatör etkileri olduğu düşünülmektedir (189). 75 kilogram ve üzeri hastalarda 1200 mg/gün, 75 kilogramın altındaki hastalarda 1000 mg/gün ve toplam doz ikiye bölünerek verilir. Metaboliti olan ribavirin trifosfat, eritrositlerde plazma konsantrasyonunun 60 katı birikir bu nedenle hemolize ve hemolitik anemiye yol açar. Hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altına inerse doz yarıya indirilir, 8,5 g/dL'nin altına inerse tedavi kesilir. Ayrıca bulantı, kaşıntı, döküntü, hipotansiyon, bradikardi, depresyon, iştahsızlık, başağrısı, alopesi gibi yan etkileri bulunmaktadır (129,130). Gebede ve gebelik planlayan kadınların eşlerinde kullanımı kontrendikedir. İlaç bıraktıktan 6 ay sonraya kadar da gebe kalmaları önerilmemektedir.

HCV tedavisine başlanılan 1991 yılından bu yana klasik IFN ile 6 aylık tedaviler sonucunda %6, 48 haftalık klasik IFN tedavileri sonucunda %16, PEG-IFN ile %25, klasik IFN + RBV kombinasyonu ile %41, PEG-IFN + RBV kombinasyonu ile %54 KVV elde edilmiştir (131,132). KVV oranları HCV genotipine göre belirgin farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda KVV oranları genotip 1'de %38-41, genotip 2'de %93, genotip 3'de %79, genotip 4'de %69 bulunmuştur (133).

7.14.3. DİREK ETKİLİ ANTİVİRALLER (DEA)

DEA ilaçlar genel olarak etki ettikleri genom bölgesine göre gruplandırılır (şekil 7). NS3/4 gen bölgesi proteinlerini etkileyen proteaz inhibitörleri, NS5A gen bölgesi inhibitörleri ve NS5B gen bölgesinde kodlanan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri ve siklofilin inhibitörleri olmak üzere dört grupta toplanır (134).

DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER (DEA) İÇİN HEDEFLER



Şekil 7. DEA ajanlar ve etki ettikleri bölgeler

7.14.3.1. PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ (Pİ)

NS3/4A proteaz; HCV hücre siklusundaki önemli rolü nedeni ile HCV tedavisinde önemli bir yer edinmiştir (133). Pİ grubu ilaçlar genotip 1 HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılacak oral antiviral rejimlerin önemli bir bileşenidirler.

Boceprevir (BOC) ve telaprevir (TEL) 2011 yılında onaylanmıştır ancak antiviral direnç majör sorunlarıdır ve tek başına kullanımda 4 gün gibi kısa sürelerde oluşabilmektedir (193). IFN ve RBV ile kombinasyon şeklinde kullanılmaları bu rejimin diğer bir dezavantajıdır.

Telaprevir (TEL)

TEL; HCV NS3/4A serin proteaz enziminin selektif alfa ketoamid peptidomimetik inhibitörüdür. Genotip 1a ve 1b'ye karşı mükemmel antiviral etkiye sahip iken genotip 3 ve 4 de etkin değildir. Ancak yan etki oranları % 50'nin üzerindedir (135). Bu rejimde döküntü ve anemi ön plandadır. TEL bazlı rejim 12 haftalık üçlü tedavi ile başlar, ikili tedavi ile devam eder. İkili tedavinin süresi daha önceki tedavi durumu ile 4.ve 12. haftalardaki HCV-RNA düzeyine göre belirlenir. Buna yanıtı dayalı tedavi (RGT) adı verilir.Orta ve ağır böbrek yetmezliği olanlarda kullanımına ilişkin veri olmamakla beraber CTP B ve C karaciğer hastalarında kullanılmaz (192,193).

Bocepravir (BOC)

BOC; peptidomimetik ketoamid yapısında olan NS3/4A proteaz inhibitörüdür. Genotip 1,2,5,6 ya karşı etkin iken, genotip 3'e karşı etkin bulunmamıştır (136). TEL'e göre daha iyi tolere edilir. Bu rejimde yan etki olarak anemi ve tat bozukluğu daha sık görülmektedir. BOC bazlı rejim 4 haftalık ikili tedavi ardından üçlü tedavi şeklinde uygulanır. Bazı vakalarda ikili tedavinin süresi 4, 8.ve 24. hafta yanıtlarına göre uzatılabilir (190).

Sonuç olarak yan etkilerinin çok fazla olması, dozlama rejimlerinin kompleks olması, sadece genotip 1 hastalara etki edebilmesi, ileri fibrozisi ve sirozu olanlarda düşük KVV oranları nedeniyle daha etkin tedaviler geliştirilmiştir.

2. Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri

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

Simeprevir (SMV)

150 mg kapsül tek doz olarak alınmaktadır. GT1a hastalarında NS3 Q80K polimorfizmi simeprevir ve asunaprevire duyarlılığı azaltmaktadır (142). Bu, proteaz inhibitörlerinin azalmış aktivitesiyle ilişkili olarak HCV genomunun NS3 proteaz bölgesinde doğal olarak oluşan bir polimorfizmdir (191). Genotip 1a ile infekte olan hastalarda bu mutasyon %22-30 sıklıkta görülebilir. En sık yan etki döküntü (fotosensitive), kaşıntı ve bulantı olup %19 olguda hafif düzeyde geçici indirekt bilirubin artışı yapabilir. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilirken, CTP B karaciğer yetmezliğinde önerilmemekte, CTP C de ise kullanımı kontraendikedir.

Asunaprevir günde iki kez alınmaktadır. Paritaprevir farmakolojik olarak booster etkisinden yararlanılmak için ritonavir ile birlikte kullanılmaktadır. Grazoprevir pangenotipik etkili bir Pİ'dir.

7.14.3.2. NS5B İNHİBİTÖRLERİ

Bu ilaçların hedefi konak hücrelere entegre olmayan viral proteinlerdir. NS5B bölgesinden RNA bağımlı RNA polimeraz kodlanır. Polimeraz inhibitörleri nükleozid inhibitörler (Nİ) ve nonnükleozid inhibitörler (NNİ) olarak ikiye ayrılır. Nİ'ler viral polimerazlar için alternatif substratlar olarak davranırken, NNİ'ler polimerazın alosterik inhibitörü gibi davranırlar. İn vitro çalışmalar Nİ'lerin, NNİ'lere oranla ilaç direncine karşı daha yüksek bariyere sahip olduğunu göstermiştir (137). HCV genotiplerinin hepsinde aktif alan yüksek düzeyde korunduğu için pangenotipik etkilidirler.

Valositabin klinik denemelerde kullanılan ilk polimeraz inhibitörüdür, fakat risk/fayda profili nedeniyle artık üzerinde çalışılmamaktadır.

7.14.3.2.1. Nükleozid Polimeraz İnhibitörleri

Sofosbuvir (SOF)

SOF, HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin pangenotipik inhibitörüdür. Oral yoldan 400 mg/gün dozunda kullanılır. Emilimi yiyeceklerden etkilenmez. Büyük çoğunluğu vücutta defosforile edilerek GS-331007 nükleozid metaboliti şeklinde atılır. Atılımı %80 oranında böbreklerden, %15 dışkı yoluylaadır . Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Ancak ağır böbrek yetmezliği olan, glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dak olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Bu durumda serumda SOF düzeyi çok yüksek düzeylere çıkabilir. Diyaliz gereksinimi olan böbrek yetmezlikli hastalarda güvenilirliği ve uygun dozu belirlenmemiştir (138,139). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan düzeyi değişmezken, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda serum düzeyi 2,3 kat artmaktadır (140). Yan etkisi özellikle RBV ile kombine kullanımlarda belirgin olan yorgunluk ve baş ağrısı olup %20 oranında gözlenir. Ayrıca kreatin kinaz, amilaz ve lipaz enzimlerinde hafif yükselmeler de gözlenmiştir (138, 140, 141). SOF sitokrom p450 ile metabolize edilmez; ancak P-gp tarafından taşınır. Güçlü P-gp indükleyici ilaçlar SOF'un plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürür ve tedavi edici etkinliğinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle SOF, rifampisin, karbamazepin, fenitoin veya sarı kantaron otu gibi P-gp'nin bilinen indükleyicileriyle birlikte kullanılmamalıdır. Diğer potansiyel

etkileşimler rifabutin, rifapentin ve modafinille ortaya çıkabilir. Antiretroviral ilaçlarla önemli ilaç- ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir. SOF içeren tedavi rejimleri aritmi tedavisi için amiodaron kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden aritmilere neden olabileceği için kontrendikedir. Amiodoron kesilmesinden en az 3 ay sonra sofosbuvir içeren rejimler kullanılabilir. Merisitabin oral bir sitidin nükleozid analogu olup, HCV NS5B polimerazın potent ve selektif bir inhibitörüdür. Ülkemizde kullanılamamaktadır.

7.14.3.2.2. Nonnükleozid Analogları

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

7.14.3.3. NS5A İNHİBİTÖRLERİ

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

7.14.3.4. SIKLOFİLİN BAĞLAYAN MOLEKÜLLER

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

7.14.4. DEA KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

DEA ilaçlar tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişmesi gözlenir. Bu nedenle IFN'siz tedavilerde en az iki farklı genom bölgesine etki eden DEA ilaç kombine olarak kullanılmalıdır (194). Tedavi süreleri 8-24 hafta arasında değişmektedir ve KVV oranları %100'lere yaklaşmaktadır. Güncel tedavide kullanılan ilaçlar tablo 1'de özetlenmiştir.

Çok fazla ilaç etkileşimi bulunmaktadır. Bu nedenle hasta tedaviye başlamadan ya da tedavi sırasında başka bir ilaç kullanılacaksa mutlaka ilaç etkileşimi kontrol edilmelidir. Bu amaçla www.hep-druginteractions.org kullanılabilir.

Sofosbuvir+ledipasvir

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

inhibitörleri de etkisini azaltır (200). Karaciğer yetmezliğinde kullanılırken, GFR<30 ml/dk olan böbrek hastalarında kullanılmamalıdır.

Sofosbuvir+ velpatasvir

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

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

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

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

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

Grazoprevir (100mg) + elbasvir (50 mg)

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

Glekaprevir (100mg) + pibrentasvir (40 mg)

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

Tablo 1. HCV tedavisinde kullanılabilecek DEA ilaçlar (205)

	İçeriği	Kullanım şekli	Türkiye'deki durumu
Sovaldi	Sofosbuvir 400 mg	Günde 1 (sabah)	*
Harvoni	Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg	Günde 1 (sabah)	*
Viekirax	Paritaprevir 75 mg+ritonavir 50 mg+Ombitasvir 12.5 mg	Günde 2 tablet birden (sabah)	*
Exviera	Dasabuvir 250 mg	Günde 2 (sabah 1, akşam 1)	*
Daklinza	Daclatasvir 30 mg veya 60 mg	Günde 1 (sabah)	†
Olysio	Simeprevir 150 mg	Günde 1 (sabah)	‡
Zepatier	Grazoprevir 100 mg+Elbasvir 50 mg	Günde 1 (sabah)	*
Epclusa	Sofosbuvir 400 mg+Velpatasvir 100 mg	Günde 1 (sabah)	§
Vosevi	Sofosbuvir 400 mg+Velpatasvir 100 mg + Voxilaprevir 100 mg	Günde 1	*
Maviret	Glecaprevir 100 mg+Pibrentasvir 40 mg	Günde 3 tablet 1 defada(yemekten sonra)	*
*: Ruhsatları var; †: Ruhsatı iptal edildi; ‡: Ruhsatı askıda; §: Türkiye'de yok			

EASL kılavuzuna göre HCV tedavisinde genotipe, siroz durumuna, tedavi naiv ya da deneyimli olan hastalara göre tedavi seçenekleri tablo 2 ve 3 te gösterilmiştir.

Tablo 2. HCV monoinfekte veya HCV/HIV koinfekte sirozu olmayan tedavi naiv ya da deneyimli hastalarda tedavi seçenekleri

Genotip	Tedavi deneyimi	Sof / Vel	Gle / Pib	Sof / Vel / Vox	Sof / Ldv	Gzr / Ebr	Obv/Ptv/r+Dsv
1a	naiv	12 hft	8 hft	-	8-12 hft	12 hft*	-
	deneyimli	12 hft	8 hft	-	-	12 hft*	-
1b	naiv	12 hft	8 hft	-	8-12 hft	8 hft (F0-F2) 12 hft (F3)	8hft (F0-F2) 12hft (F3)
	deneyimli	12 hft	8 hft	-	12 hft	12 hft	12 hft
2	naiv	12 hft	8 hft	-	-	-	-
	deneyimli	12 hft	8 hft	-	-	-	-
3	naiv	12 hft	8 hft	-	-	-	-
	deneyimli	12 hft	12 hft	-	-	-	-
4	naiv	12 hft	8 hft	-	12 hft	12 hft*	-
	deneyimli	12 hft	8 hft	-	-	-	-
5	naiv	12 hft	8 hft	-	12 hft	-	-
	deneyimli	12 hft	8 hft	-	-	-	-
6	naiv	12 hft	8 hft	-	12 hft	-	-
	deneyimli	12 hft	8 hft	-	-	-	-

*HCV RNA \leq 800.000 IU/ml DSV:dasabuvir, EBR: elbasvir, GLE: glekaprevir, GZR: grazoprevir, LDV: ledipasvir, OBV: ombitasvir, PIB: pibrentasvir, PTV: paritaprevir, r: ritonavir
SOF:sofosbuvir,VEL:velpatasvir,VOX:voksilaprevir, HIV:human immunodeficiency virüs

Tablo 3. HCV monoinfekte ya da HCV/HIV koenfekte, tedavi naiv ya da deneyimli, kompense sirozlu(Child-Pugh A) hastalarda tedavi seçenekleri

Genotip	Tedavi deneyimi	Sof / Vel	Gle / Pib	Sof / Vel / Vox	Sof / Ldv	Gzr / Ebr	Obv/Ptv/r+Dsv
1a	naiv	12 hft	12 hft	-	12 hft	12 hft*	-
	deneyimli	12 hft	12 hft	-	-	12 hft*	-
1b	naiv	12 hft	12 hft	-	12 hft	12 hft	12 hft
	deneyimli	12 hft	12 hft	-	12 hft	12 hft	12 hft
2	naiv	12 hft	12 hft	-	-	-	-
	deneyimli	12 hft	12 hft	-	-	-	-
3	naiv	-	12 hft	12 hft	-	-	-
	deneyimli	-	12 hft	12 hft	-	-	-
4	naiv	12 hft	12 hft	-	12 hft	12 hft*	-
	deneyimli	12 hft	12 hft	-	-	-	-
5	naiv	12 hft	12 hft	-	12 hft	-	-
	deneyimli	12 hft	12 hft	-	-	-	-
6	naiv	12 hft	12 hft	-	12 hft	-	-
	deneyimli	12 hft	12 hft	-	-	-	-
*HCV RNA \leq 800.000 IU/ml							

Tedavi yanıtı izleminde HCV RNA kullanılır, saptama alt sınırı ≤ 15 IU/mL olmalıdır. HCV core Ag düzeyinin EIA ile ölçümü ise bir alternatiftir. HCV RNA /HCV core Ag; tedavi öncesi, tedavinin ikinci ve dördüncü haftasında, tedavi sonu ve tedavi sonrası 12. ve 24. haftalarda bakılmalıdır.

Ülkemizde sağlık uygulama tebliği (SUT) doğrultusunda tedavi başlanmaktadır. 2019'da güncellenen şartlara göre;

1) HCV genotip 1b ile infekte nonsirotik hastalarda PrOD rejimi toplam 12 hafta tedavisi ya da 8 hafta Glekaprevir + Pibrentasvir tedavisi geri ödemeye girmiştir.

2) HCV genotip 1a ve 1b ile enfekte sirotik (Child A, B ve C) hastalarda, 24 hafta SOF/LDV + RBV ve 12 hafta SOF/LDV tedavilerine ek olarak 12 hafta Glekaprevir + Pibrentasvir tedavisi de geri ödemeye girmiştir.

3) HCV genotip 4 ile infekte nonsirotik ve sirotik Child A hastalarda 12 haftalık (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin tedavisine ek olarak 8 hafta Glekaprevir + Pibrentasvir tedavisi; sirotik Child B ve C hastalarda ise 24 hafta SOF/LDV + RBV ve 12 hafta SOF/LDV tedavilerine ek olarak 12 hafta Glekaprevir + Pibrentasvir tedavisi de geri ödemeye girmiştir.

4) Tedavi deneyimli HCV genotip 1 ve 4 ile infekte hastalarda, daha önceki SUT ile geri ödemedeki olan tedavilere ek olarak nonsirotik hastalarda NS5A inhibitörü naiv olan hastalar için 8 hafta Glekaprevir+Pibrentasvir, NS5A inhibitörü deneyimli iseler 16 hafta Glekaprevir+Pibrentasvir tedavisi de geri ödemeye girmiştir.

5) Tedavi deneyimli HCV genotip 1 ve 4 ile infekte hastalarda, daha önceki SUT ile geri ödemedeki olan tedavilere ek olarak sirotik hastalarda NS5A inhibitörü naiv olan hastalar için 12 hafta Glekaprevir+Pibrentasvir, NS5A inhibitörü deneyimli iseler 16 hafta Glekaprevir+Pibrentasvir tedavisi de geri ödemeye girmiştir.

Tedaviye başlamak için karaciğer biyopsi şartı ise kaldırılmıştır.

8. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya enfeksiyon hastalıkları polikliğine başvurmuş 76 kronik HCV enfeksiyonu olan hasta alındı. HCV RNA pozitif, 18 yaşın üstü ve DEA ile tedavi başlanacak hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve virolojik değişkenlere ait özellikleri hastane elektronik veri sisteminden taranarak elde edildi. Hastaların siroz olup olmama durumu takiplerindeki görüntüleme kayıtlarından veya biyopsi raporlarından elde edildi. Sirozun patolojik tanısı için ISHAK Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ) skorumu sistemi kullanıldı. Hastalara, Sağlık Uygulama Tebliğinin belirlediği koşullara ve klinik durumlarına göre karar verilerek kılavuzlar ışığında HCV tedavisi başlandı. Tedavi başlamadan hastalardan onam alınarak 1 tüp EDTA'lı hemogram tüpüne kan alındı, alınır alınmaz santrifüj işlemi yapıldı ve plazmaları ayrıldı. Aynı hastaların tedavi sonu da kanları alınarak plazmaları elde edildi. Test için gerekli olana kadar hastaların plazmaları -80°C 'de saklandı. Daha sonra tüm numunelerde ARCHITECT kor antijen ölçümü Abbott yöntemi kullanılarak HCV Ag düzeyi çalışıldı. Eş zamanlı hastaların hastanemizde rutin olarak çalışılan tedavi öncesi ve sonrası HCV RNA ve anti-HCV düzeyleri hastane veri sistemi kullanılarak elde edildi ve HCV Ag düzeyleri ile karşılaştırıldı. HCV RNA ve HCV Ag düzeyi için alt saptama limiti sırasıyla 15 IU/mL ve 3 fmol/L idi. Ayrıca, HCV genotipi tipe özgü real time PCR kullanılarak saptandı. Tedavi sonu HCV-RNA düzeyleri sıfır olan veya ölçüm alt limitinin altında olan hastalar tedavi sonu yanıtı ulaşılmış kabul edildi. Tedavi sonrası 12. haftada HCV-RNA düzeyleri 0 IU/mL veya ölçüm alt limitinin altında olan hastalar ise kalıcı viral yanıt (KVY) sağlamış olarak tanımlandı. Maliyet açısından karşılaştırılırken HCV Ag kitinin çalışıldığı dönem ile bugünkü PCR ve ARCHITECT yöntemlerinin dolar cinsinden maliyetinin karşılaştırılması yapıldı.

9. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (25.-75. persentil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırmalar normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin analizi için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ yeterli kabul edildi.

10. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11.7.2018 tarih, KÜ GOKAEK 2018/ 12.4 sayılı ve 2018/212 proje numaralı onay alındı.

11. BULGULAR

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle başvuran ve tedavi alan 18 yaş ve üstü 76 hasta değerlendirildi.

Hastaların 44'ü erkek (%57,9) ve 32'si (% 42,1) kadın idi. Yaş ortalamaları $56,97 \pm 13,56$ olarak saptandı. Hastaların 28'i tedavi naif, 48'i tedavi deneyimli idi. Hastaların 46'sına karaciğer biyopsisi yapıldığı ve 30 hastaya ise karaciğer biyopsisi yapılmadığı saptandı. Bu hastaların 19'una tedavi deneyimli olması nedeniyle, 11'ine ise kronik böbrek yetmezliği olması nedeniyle biyopsi yapılmamıştı. Biyopsi sonucu fibrozis 3 ve üstü olan hastalar siroz kabul edildi. Toplam 21 hastada siroz mevcuttu. Bu hastalardan 17 hasta biyopsi, 2 hasta karaciğer görüntülemesi, 2 hastada fibroscanda fibrozis skoru 4 saptanması sonucu siroz olarak kabul edildi. Tedavi öncesi medyan HCV RNA düzeyi $1.87 + EU8 IU/ml$ tespit edildi. Genotiplere göre dağılıma bakıldığında 76 hastanın 10'u GT-1 (tiplendirme yapılmamış), 13'ü GT-1a ve 45'i GT-1b saptandı. Bir hastada GT-2, beşinde GT-3, ikisinde GT-4 saptandı. Hastalarımızda en yaygın görülen genotip, GT-1b (45,%59) idi. Hastaların altta yatan hastalıkları değerlendirildiğinde, 7'si hemodiyalize giren toplam 11 hastada kronik böbrek yetmezliği ve sekiz hastada tip 2 DM olduğu görüldü. Ayrıca bir hastada karaciğer, bir hastada ise böbrek transplantasyonu öyküsü mevcuttu. Hastaların beşi (%6,6) hepatit B virusu ile koenfekte olup bu hastalar tedavi altında ve güncel HBV DNA düzeyleri negatifti.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

Özellik	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	32 (42,1)
Erkek	44 (57,9)
Yaş	
≥ 65 yaş	52 (68,4)
< 65 yaş	24 (31,6)
Tedavi öyküsü	
Naiv	28 (36,8)
Deneyimli	48 (63,1)
Siroz	
Var	21 (27,6)
Yok	57 (72,3)
Tedavi öncesi HCV RNA, IU/ml	
≥ 1.000.000 IU/ml	55 (72,4)
<1.000.000 IU/ml	21 (27,6)
Genotip	
1a	13 (17,1)
1b	45 (59,2)
1 (tiplendirilemeyen)	10 (13,2)
2	1 (1,3)
3	5 (6,6)
4	2 (2,6)
Ek hastalık	
KBY	11 (14,7)
DM	8 (10,7)

KBY: Kronik böbrek yetmezliği, DM: Diyabetes mellitus

Hastalara SUT'un belirlediği koşullara ve klinik durumlarına göre karar verilerek kılavuzlar ışığında başlanan tedaviler tablo 5'de özetlendi.

Tablo 5. Hastaların aldıkları tedavilere, daha önceki tedavi öyküsüne ve siroz durumlarına göre dağılımı

Tedavirejimi	ÖncekiTedavi	Non sirotik	Sirotik	Toplam
PrOD	Naif	9	2	11
	Deneyimli	3	0	3
SOF+LDV	Naif	8	3	11
	Deneyimli	3	8	11
PrOD + RBV	Naif	7	0	7
	Deneyimli	0	1	1
SOF + LDV + RBV	Naif	1	0	1
	Deneyimli	1	1	2
SOF + RBV	Naif	3	0	3
	Deneyimli	0	0	0
PrO+ RBV	Naif	1	0	1
	Deneyimli	0	0	0
TEL	Naif	1	0	1
	Deneyimli	10	4	14
BOC	Naif	1	0	1
	Deneyimli	8	2	10

ProD: ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir,
SOF+LDV: sofosbuvir+ledipasvir, **RBV:** ribavirin, **TEL:**telaprevir,
BOC:boceprevir

Tedavi öncesi ve sonu karşılaştırıldığında HCV RNA düzeyi, HCV Ag düzeyi, AST, ALT ve AFP parametreleri anlamlı olarak ($p<0,001$) farklı bulundu. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonu laboratuvar parametreleri karşılaştırılması tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri

Laboratuvar parametresi	Tedavi öncesi	Tedavi sonu	P değeri
	mean ± SD median (IQR)	mean ± SD median (IQR)	
Anti HCV	14,9 ± 7,02 14,5 (12,9-15,6)	13,8 ± 2,32 14,1 (13,3-14,78)	0,140
HCV RNA	12914540,79 ± 29517479,42 1.87+ EU8 (73.75+EU6- 10.435+EU8)	0	<0,001
HCV Ag	3647,6281 ± 5092,5 1627,3 (493,1-4467,8)	0,07 ± 0,31 0 (0-0)	<0,001
ALT	39,8 ± 27,09 35 (21,5-50)	18,58 ± 13,09 16 (11,75-21)	<0,001
AST	39,6 ± 33,3 34 (23-46)	21,9 ± 14,2 20 (14,2-24)	<0,001
INR	1,0025 ± 0,11 1(0,9-1,05)	1,03 ± 0,17 1 (0,9-1,08)	0,156
AFP	7,3 ± 12,7 3,9 (2,8-6,3)	3,3 ± 2,4 2,9 (1,8-4,08)	<0,001

SD: Standart deviation, **per:** percentil, **ALT:** alanine aminotransferaz, **AST:** aspartat aminotransferaz, **INR:** International normalized ratio, **AFP:** alfafeto protein

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda tedavi sonu yanıt gözlendi. Takiben 73 hastamızda (%96,1) KVVY sağlanmış olup 3 hastada (%3,9) tedavi sonu 12. haftada HCV RNA pozitif saptandı. KVVY sağlamayan hastaların tamamının telaprevirli rejim aldığı tespit edildi. Siroz ve KVVY ilişkisine bakıldığında arada anlamlı fark bulunamadı (p=0,567) (tablo 7).

Tablo 7. Siroz ve KVV ilişkisi

	KVV var	KVV yok	p değeri
Sirotik	17	1	0,567
Non Sirotik	55	2	

Yaş ile siroz ilişkisi incelendiğinde sirotik ve non sirotik gruplar arasında da anlamlı fark bulunamamıştır (p:0,566) (tablo 8).

Tablo 8. Yaş ve siroz ilişkisi

Yaş	Sirotik	Non Sirotik	p değeri
≥65 yaş	7	16	0,566
<65 yaş	11	41	

Tedavi öncesi HCV RNA düzeyi 1.000.000 IU/ ml ve üstünde olan hastalar ile siroz ilişkisine bakıldığında bu gruplar arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,126) (tablo 9).

Tablo 9. HCV RNA düzeyi ile siroz ilişkisi

HCV RNA (IU/ ml)	Sirotik	Non Sirotik	p değeri
≥ 1.000.000	16	38	0,126
< 1.000.000	2	19	

Maliyet açısından bakıldığında çalışmamıza dahil edilen 76 hastanın tedavi öncesi ve sonrası toplam 152 adet serumu ARCHITECT HCV analiz sistemi ile ölçülmüştür. Serum başına kit maliyeti çalışma yapıldığı zaman itibariyle (2 yıl önce) 8 USD (Amerikan doları)'dir. Bir serum için PCR cihazında HCV RNA saptanması ise üründen ürüne

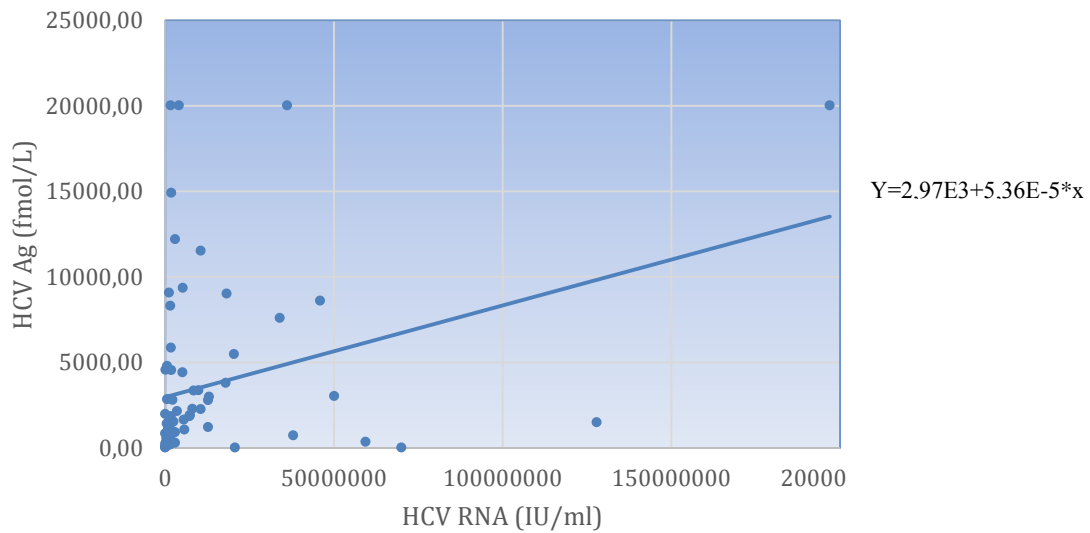
değişmekle beraber 25 USD'dir. Şu an da ise bir serum için PCR saptanması 14 USD iken HCV Ag 5,6 USD'dir.

Ayrıca tedavi öncesi HCV RNA, HCV Ag ve anti-HCV değerleri karşılaştırılmış ve HCV Ag ile HCV RNA arasında anlamlı ilişki fark bulunmuştur ($p < 0,001$) (tablo 10).

Tablo 10. Hastaların tedavi öncesi HCV RNA, HCV Ag ve anti HCV değerlerinin karşılaştırılması

	HCV RNA		HCV Ag		anti-HCV	
	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri
HCV RNA	-	-	0,419	<0,001	0,029	0,805
HCV Ag	0,419	<0,001	-	-	0,122	0,302
anti-HCV	0,029	0,805	0,122	0,302	-	-

Sonuç olarak hastaların tedavi öncesi HCV RNA ve HCV Ag düzeyinin pozitif korele olduğu görüldü (korelasyon katsayısı (r): 0,419, $p < 0,001$) (grafik 1).



Grafik 1. HCV RNA ve HCV Ag korelasyon grafiği

12. TARTIŞMA

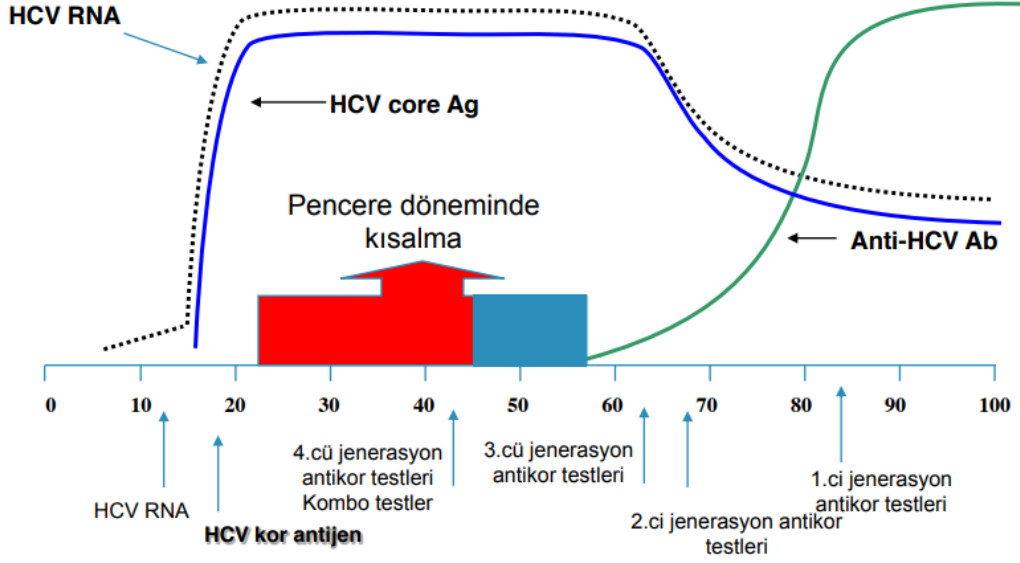
Hepatit C enfeksiyonu kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun önemli bir nedenidir.

Çalışmamızda yaş ortalaması 56,97 saptanmıştır. Literatürde 2015 yılında yapılan bir çalışmaya göre ülkemizde anti-HCV pozitifliği sıklığı %1 olarak bulunmuş ve 50 yaşından sonra prevalansın arttığı saptanmıştır (166). Tüm dünyada sık olarak görülen HCV genotipleri, genotip 1, 2 ve 3 iken Türkiye’de yapılan çalışmalarda bulgularımızda olduğu gibi en baskın genotipin 1b olduğu saptanmıştır (%68-94) (230) Genotip tip 1b; tedavi sonrası düşük KVV oranlarının görüldüğü bir genotiptir ancak son yıllarda kullanıma giren DEA ile bu sorun aşılmıştır. Siroz ile KVV ilişkisine bakıldığında bulgularımıza göre anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak Miotto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nonsirotik hastalar daha yüksek KVV oranları ile ilişkilendirilmiştir (233).

Kronik hepatit C enfeksiyonunun direk etkili antiviraller ile tedavisi bulgularımıza göre genotipten, siroz durumundan, daha önceki tedavi öyküsünden bağımsız olarak %90’ın üzerinde KVV ile sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda %96,1 oranında KVV görülmüş olup tedavi sonrası nüks olan 3 hastanın da telaprevirli rejim almakta olduğu görülmüştür. Ahmet ve ark. larının, telaprevir bazlı üçlü tedavi alan 53 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdiği bir çalışmada KVV oranı %58.5 saptanmıştır (231). Yine literatürde 32 kronik HCV genotip 1 hastasına 6 farklı (GZR-ELB, PrOD, SİM+SOF, DAC+SOF, LED+SOF, VEL+SOF) direk etkili antiviral verilmiş ve %95 üstünde KVV oranları görülmüştür (232).

HCV tedavisindeki bu ilerlemeler ışığında, yeni tedavilere daha çok hastanın erişimini sağlamak amacıyla hastalığın tanısının basitleştirilmesi, taramasının artırılması yararlı olacaktır. Son yıllarda hastaların konforunu büyük ölçüde arttıran ve oral yolla kullanılabilen direk etkili antiviraller ile tedavi başarısı artmıştır. Ayrıca, son yıllarda geliştirilen bu güçlü terapilerin uygulanması, yanıt güdümlü tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmış ve kantitatif HCV RNA testleri ile tedavi izlemenin rolünü azaltmıştır (206). Öte yandan HCV RNA ölçümü tanıyı doğrulamak, virolojik yanıtı özellikle KVV’nin sağlandığını görmek açısından rutin olarak kullanılmaktadır.

HCV ile enfekte hücrelerde viral bağlanma sırasında öncelikle nükleokapsid plazmaya salınır ve antikordardan daha erken dönemde ve enfeksiyon boyunca kanda HCV kor antijeni tespit edilebilir. Bu nedenle hastada anti-HCV antikoru oluşmadan önce kanda tespit edilebilir ve HCV RNA'ya alternatif bir yöntem olarak geliştirilen birçok ticari kiti mevcuttur (226). HCV Ag ölçümü ticari testlerine kronolojik olarak bakıldığında ilk önce birinci jenerasyon HCV Ag ölçüm testi Ortho Klinikleri tarafından geliştirilmiştir. Bu test 96 çukurlu ELISA formatında olup kalitatif ölçüm yapar ve 2 farklı monoklonal antikor kullanımını gerektirir. Ancak anti-HCV varlığında pozitif saptanabilmesi yani erken dönemdeki hastaları saptayamaması en büyük dezavantajıdır (226). Bu nedenle ikinci jenerasyon total HCV kor antijen ELISA TEST sistemi (Trak-C Assay) geliştirilmiştir. Ancak bu sistemde de çekirdek antijen anti-çekirdek antikor kompleksinin ayrışmasını sağlayan ön işlem prosedürünün olması, dört monoklonal antikor gerektirmesi gibi dezavantajlar mevcuttur (222,223). Daha sonra Japonya Eiken Kimyasal Tanı Kliniği tarafından Lumispot Eiken HCV antijen ölçümü adı altında otomatize bir sistem geliştirilmiştir. Son olarak bizim çalışmamızda da kullanılan ABD'de bulunan Abbott Laboratuvarlarında araştırmacılar, insan serumu ve plazmasındaki HCV çekirdek antijeninin kalitatif otomatize olarak tespiti için ARCHITECT HCV ölçümü sistemini piyasaya çıkarmıştır. Bu test mikropartikül bazlı kemoluminesan analiz yaparak insan serumu ve plazmasındaki HCV çekirdek antijeni ve anti-HCV'nin eşzamanlı olarak belirlenmesini sağlar (224,225). Genel olarak bakıldığında bir hasta HCV ile enfekte olduğunda kanda ilk saptanan HCV RNA olmakta, 1-2 gün sonra da kor antijen saptanabilmektedir (Şekil 8). Dolayısı ile bu hastaların yönetiminde HCV RNA ve HCV Ag ölçümünün zaman açısından bir üstünlüğü pratikte yoktur. Her iki yöntem anti HCV oluşmadan çok daha önce pozitifleştiğinden kan bankasında transfüzyon öncesi ve riskli grupların taramasında maliyet etkin olarak HCV Ag yönteminin kullanılması akılcı görünebilir.



Şekil 8. Hepatit C virüsü laboratuvar belirleyicilerinin tespit edilme zamanları

Abbott ARCHITECT HCV çekirdek antijen testi (HCV Ag) tespiti iki aşamalı bir immüno analiz temeline dayanır. Yaklaşık 60 dakika içinde sonuç veren hızlı bir test olması ve HCV RNA yöntemlerinden daha ucuz olması en büyük avantajlarıdır. Nitekim literatürde de daha ucuz ve HCV RNA ile korele olması sebebiyle kan bankasında tarama amacıyla HCV kor antijenin kullanılmasını önerilmektedir (234). Kandaki HCV kor antijen miktarı HCV RNA düzeyi ile koreledir bu nedenle HCV replikasyonunu göstermek ve enfekte bireyleri tespit etmek için de kullanılabilen bir testtir (208-215). Chevaliez ve arkadaşları HCV Ag düzeyinin viremi olan hastaları saptamak ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için iyi bir seçenek olduğunu SAPPHERE I çalışmasında göstermiştir (198). Bizim çalışmamızda benzer şekilde HCV enfekte hastaların tanısında ve tedavi başarısını izlemede HCV RNA yerine HCV Ag testinin güvenle kullanılacağı görülmektedir. Literatürde toplam 4534 numune ile yapılan 19 çalışmanın verileri plazmada HCV Ag alt saptama limiti 3 fmol/l olarak kullanıldığında RNA düzeyi ile HCV Ag düzeyinin %92,9 korele olduğunu gösterilmiştir. Wang ve arkadaşları, HCV-c-Ag testinin, % 100 özgüllük ve % 94.82 duyarlılık ile HCV RNA ve HCV-c-Ag (r^2 0.834) logaritmik değerleri arasında iyi bir korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (235). EASL kılavuzunun 2016 güncellemesinde artık alternatif olarak akut ve kronik hepatit C tanısında kor antijen düzeyi ölçümü önerilmektedir (221).

Buna karşın HCV kor antigen ölçümünün en büyük dezavantajı ise HCV genotipine göre 500 IU-3000 IU/ml arası HCV RNA düzeyi olan hastaları saptayabilmektedir (217,218,219,220). Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi çoğu HCV hastası tanı anında bu limitlerin çok üstünde HCV RNA düzeyine sahiptir. Bu da HCV kor antijen ölçümünün yanlış negatif saptanma olasılığının çok düşük olduğunu gösterebilir. Yine de Freiman ve arkadaşları HCV Ag tespitinin negatiflik ile sonuçlandığında HCV RNA düşük viremisi devam edebileceğinden yanlış negatifliği dışlamak için HCV RNA düzeyi tespitini önermiştir (119).

Diğer bir önemli nokta HCV antijeni, protein yapısında bir molekül olduğundan daha dayanıklı olup daha az preanalitik ve postanalitik süreçler gerektirir (216). Genel olarak NAT testlerinin çevresel kontaminasyona duyarlı özel laboratuvar ve personel gerektiren bir test olmasına karşın HCV Ag çoğu mikrobiyoloji laboratuvarında yapılabilecek daha az donanım gerektiren basit bir metodolojiye dayanan bir testtir. HCV kor antijeninin protein yapısı nedeniyle daha stabil ve çevresel şartlarda daha dayanıklı olması kullanım açısından bir avantaj oluşturmaktadır. Nakamuta ve ark. serumdaki HCV RNA seviyelerinin 24 saat boyunca 37 ° C'de inkübasyondan sonra hızla ilk yükün % 6.8 ± 13.1'ine düştüğünü, HCV çekirdek antijeni seviyelerinin ise % 98.7 ± 12.2'de kaldığını göstermiştir (227). Benzer şekilde Tanaka ve ark. HCV çekirdek antijen seviyelerinin, serumun 7 gün boyunca 25 ° C'de inkübasyonundan sonra bile tekrarlanabilir ve stabil olduğunu, oysa HCV RNA seviyelerinin 25 ° C'de inkübasyonun ilk 24 saati boyunca hızla düştüğünü göstermiştir (228).

Ayrıca Rockstroh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görülmektedir ki genel popülasyonda sık olarak görülen anti HCV pozitif, HCV RNA negatif olan bireylerde HCV Ag ölçümünün kullanılması da kişinin viremik olmadığını tespitinde %100 spesifite ile gayet güvenilir bir testtir (42).

HCV Ag testinin pratikte kullanım yeri olarak sıklıkla kan bankasında transfüzyon öncesinde tarama amacıyla kullanımı tartışılmıştır. Sonuçlar HCV RNA' ya göre 1 ya da 2 gün geç pozitifleştiğini göstermektedir. NAT' ne karşılık sensitivitesi %94–97ve düşük risk popülasyonlarında spesifitesi %99.5–99.9 olarak bulunmuştur (226). Ayrıca erken dönemde tanıda kullanılabilmesi nedeniyle intavenöz ilaç bağımlıları, hemodiyaliz hastaları, HIV koenfekte hastalar ve diğer immunsupresif hastalarda da kullanılabilir.

EASL kılavuzuna göre kronik hepatit C'nin tedavi yönetiminde iki ana unsur; tedavi

öncesi bazal viral yükü saptama ve tedavi sonrası viral yükün negatifleştiğini görmektir. Çalışmamızın sonuçlarında da görüldüğü gibi viral yükü korele saptanan HCV Ag de bu nedenle tanı ve tedavi takibinde yeni bir serolojik marker olarak kullanılabilir.

Çalışmamıza 18 yaş üstü 76 hasta dahil edilmiştir. Beş hasta da tedavi öncesi HCV Ag, 6 hastada da tedavi sonrası HCV Ag hemoliz sorunu nedeniyle saptanamamıştır. Hastaların tedavi öncesi HCV Ag ve HCV RNA değeri pozitif korele bulunmuştur ($r=0,416$). Kesli ve arkadaşları HCV Ag ve HCV RNA'yı karşılaştırmış ve korelasyon katsayısını 0,907 olarak saptamışlardır (236). Tedavi sonrasında HCV RNA negatif hastaların HCV Ag değeri de 0 fmol/L olarak bulundu. Hastalığı geçiren, iyileşen ya da viremisi halen devam eden hastalarda anti-HCV pozitifliği ömür boyu devam ettiğinden bu parametre ile takipte anlamlı bir sonuç bulunamadı. Aynı şekilde anti-HCV titresinde de tedaviden sonra anlamlı bir düşüş yoktu.

Maliyet olarak PCR yönteminin yaklaşık 3 kat pahalı olduğu görülmektedir. Maliyet etkin olması sebebiyle HCV Ag testi, HCV RNA testine erişim olanakları kısıtlı olan laboratuvarlarda güvenle kullanılabilir.

Ülkemizde hemodiyaliz hastalarının %3,8'inde anti-HCV pozitifliği bulunduğu göz önüne alınırsa HCV Ag testinin tarama amacıyla hemodiyaliz hastalarında kullanımı akılcı olabilir (19). Marcel ve arkadaşları seronegatif olan 2752 hemodiyaliz hastasını HCV RNA ve HCV Ag ile taramış ve sonuçta bu iki testin korele olduğunu HCV Ag testinin tanı koyma gücünün %99,2 olduğunu tespit etmişlerdir (229). Bizim çalışmamıza da 7'si hemodiyalize giren 11 kronik böbrek yetmezliği hastası alınmış ve HCV Ag ve HCV RNA korele bulunmuştur.

Tedavi öncesi ve sırasında zaman serisi içinde korelasyon çalışması yapılamamasına ve çalışmamızın retrospektif olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Sonuç olarak; direk etkili antiviral başlanacak kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların tedavi öncesi ve sonu hasta plazma örneklerinde çalışılan HCV kor antijen testi ile HCV RNA'nın korelasyon, etkinlik, maliyet analizi yaptığımız ve kor antijen ölçümünün rutin laboratuvar testi olarak kullanılabilirliğini değerlendirdiğimiz bu çalışmada, HCV Ag ölçümünün, tedavi öncesi viremik hastaları saptamada ve tedavi sonrası virolojik yanıtı

değerlendirmede oldukça başarılı ve maliyet etkin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenlerle kronik Hepatit C’li hastaların izleminde HCV Ag ölçümünün rutin olarak kullanılabilen iyi bir alternatif laboratuvar testi olabileceği kanısına varılmıştır.

13. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle başvuran ve tedavi alan 18 yaş ve üstü 76 hasta değerlendirildi. Hastaların tamamına DEA tedaviler başlandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonu plazmalarından HCV Ag düzeyi çalışıldı. Sonuçlar HCV RNA ve anti-HCV ile karşılaştırıldı.

- a. HCV Ag düzeyi tedavi öncesi HCV RNA ile koreledir ve bu nedenle viremisi olan hastalarda güvenle kullanılabilir.
- b. HCV Ag testi, PCR testine göre daha ucuz, daha kolay bir testtir. Bu nedenle kaynak sınırlı toplumlarda tarama amacıyla kullanılabilir.
- c. DEA ilaçlar ile tedavi başarısı çok yüksek olduğundan daha çok kişiyi özellikle risk grubundaki hastaları taramak ve tedavi adayı olmasını sağlamak önem arz etmektedir.

14. ÖZET

Kronik Hepatit C hastalarında tanı ve tedavi takibinde HCV antijeni, HCV RNA ve ELİSA yöntemlerinin maliyet, zaman ve etkinlik açısından karşılaştırılması

Giriş: Dünya çapında yaklaşık 185 milyon kişinin HCV ile enfektidir. Küresel enfeksiyon prevalansı % 2-% 3 olarak bilinmektedir (7,8). Bu hastaların her yıl 350.000'i kronik hepatit C (KHC) ile ilişkili siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonlarla yaşamını yitirmektedir (184). Son yıllarda KHC tedavisinde direk etkili antivirallerin kullanımı ile başarı oranı %90'ların üzerine çıkmıştır. Bu nedenle tarama ve daha çok kişiyi tedavi adayı olarak saptamak önemlidir. Bu çalışmanın amacı; DEA başlanacak hastaların tedavi öncesi ve sonu hasta plazma örneklerinde çalışılan HCV kor antijen testi ile HCV RNA'nın korelasyon, etkinlik, maliyet açısından karşılaştırmasını yapmak ve kor antijen ölçümünün rutin laboratuvar testi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya enfeksiyon hastalıkları polikliğine başvurmuş 76 kronik HCV enfeksiyonu olan hasta alındı. HCV RNA pozitif, 18 yaşın üstü ve DEA ile tedavi başlanacak hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonu plazmaları alındı ve santrifüj edildi. Daha sonra tüm numunelerde ARCHITECT kor antijen ölçümü Abbott yöntemi kullanılarak HCV Ag düzeyi çalışıldı. Eş zamanlı hastaların hastanemizde rutin olarak çalışılan tedavi öncesi ve sonrası HCV RNA ve anti-HCV düzeyleri hastane very sistemi kullanılarak elde edildi ve HCV Ag düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %57.9'u erkek (44/76), %63'ü tedavi deneyimli(48/76) ve %27'si (21/76) sirozdu. Tüm hastalara direk etkili antiviraller başlandı. Tedavi öncesi ve sonu karşılaştırıldığında HCV RNA düzeyi, HCV Ag düzeyi, AST, ALT ve AFP parametreleri anlamlı olarak ($p<0,001$) farklı bulundu. Hastaların tedavi öncesi HCV RNA ve HCV Ag düzeyinin pozitif korele olduğu görüldü.

Sonuç: Son yıllarda HCV tedavisine yüksek KVV oranları ile sonuçlanan DEA'ların kullanımı yanıt güdümlü terapi ihtiyacını ortadan kaldırmış ve kantitatif HCV RNA testleri ile tedavi izlemenin rolünü azaltmıştır. HCV Ag ölçümünün, kronik hepatit C'nin tedavi yönetiminde en önemli iki unsur olan tedavi öncesi viremik hastaları saptamada ve tedavi sonrası virolojik yanıtı değerlendirmede gayet başarılı, maliyet etkin bir test olduğu

literatürde ve çalışmamızda gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler:Kronik hepatit C, HCV kor antijen, DEA, HCV RNA

15. ABSTRACT

Introduction: Approximately 185 million people worldwide are infected with HCV. Global infection prevalence is known as 2% -3% . 350,000 of these patients die each year with complications such as chronic hepatitis C (KHC) related cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HSK). In recent years, with the use of direct-acting antivirals in the treatment of KHC, the success rate has exceeded 90%. Therefore, it is important to screen and identify more people as candidates for treatment. The purpose of this study; To compare the HCV core antigen test with HCV RNA, which is studied in the patient plasma samples before and after the treatment of patients using DAA, and to evaluate the usability of core antigen measurement as a routine laboratory test.

Material and Method: This study included 76 patients with chronic HCV infection who applied to the infectious disease outpatient clinic. Patients who were HCV RNA positive, over 18 years old and who would start treatment with DEA were included in the study. Plasmas of patients were taken before and after treatment and centrifuged. Then, HCV Ag level was studied in all samples by using ARCHITECT core antigen measurement Abbott method. HCV RNA and anti-HCV levels before and after treatment routinely studied in our hospital were obtained using the hospital data system and compared with HCV Ag levels.

Results: 57.9% of the patients were male (44/76), 63%(48/76) were treatment experienced and 27% (21/76) were cirrhotic. All patients were started with direct-acting antivirals. When compared before and after treatment, HCV RNA level, HCV Ag level, AST, ALT and AFP parameters were found to be significantly different ($p < 0.001$). Before treatment, HCV RNA and HCV Ag levels were found to be positive correlations.

Conclusion: The use of DAAs, which have resulted in high SVR rates in HCV therapy in recent years, has eliminated the need for response-guided therapy and reduced the role of monitoring treatment with quantitative HCV RNA tests. It has been demonstrated in the

literature and our study that HCV Ag measurement is a very successful and cost effective test in detecting pre-treatment viremic patients and evaluating the post-treatment virological response, which are the two most important factors in the management of chronic hepatitis C.

Key words: Chronic hepatitis C, HCV core antigen, DAA, HCV RNA



16. KAYNAKLAR

1. Bradley D W, Krawczynski K, Beach M J, Purdy M. Non-A, Non-B hepatitis:toward the discovery of Hepatitis C and E viruses.*Semin Liver Dis.*1991;11(2):128-146.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244:359–362.
3. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virüs; quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis.* 1995; 15;41.
4. Tahan V, Ozaras R, Karaca C, et al. Is HCV genotyping cost-effective even when the prevalances of genotypes 2 and 3 are low?.*Hepatogastroenterology.* 2009;56(1): 425-8.
5. Khaliq S, Jahan S, Pervaiz A. Sequence variability of HCV Core region: important predictors of HCV induced pathogenesis and viral production. *Infect Genet Evol.* 2011;11:543–556.
6. Vieyres G, Thomas X, Descamps V, Duverlie G, Patel AH, Dubuisson J. Characterization of the envelope glycoproteins associated with infectious hepatitis C virus. *J Virol.* 2010;84:10159–10168.
7. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009(1):74–81.
8. Hepatitis C--global prevalence (update) Wkly Epidemiol Rec. 1999;74:425–427.
9. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:107–115.
10. Guerra J, Garenne M, Mohamed MK, Fontanet A. HCV burden of infection in Egypt: results from a nationwide survey. *J Viral Hepat.* 2012;19:560–567.
11. Mistik R. Hepatit C virüs enfeksiyonun epidemiyolojisi. Viral hepatit 2013. İstanbul Tıp Kitapevi,2013.
12. Sievert W, Altraif I, Razavi HA et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 2:61–80.
13. Chao DT, Abe K, Nguyen MH. Systematic review: epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:286–296.
14. Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:S97–S101.

15. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011;31(2):30–60.
16. McCaughan, G, McGuinness P.H., Bishop G. A. et al., Clinical assessment and incidence of hepatitis C RNA in 50 consecutive RIBA-positive volunteer blood donors. *The Medical journal of Australia.*1992. 157(4): 231-233.
17. Westbrook, R.H. and G. Dusheiko, Natural history of hepatitis C. *Journal of hepatology.* 2014. 61(1): p. S58-S68.
18. Re, V.L. and J. Kostman, Management of chronic hepatitis C. *Postgraduate medical journal,* 2005. 81(956): 376-382.
19. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology.*2002;36:3-10.
20. Moreira, R.C., Lemos M. F.,Longui C.A. et al., Hepatitis C and hemodialysis: a review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.*2005. 9(4): p. 269-275.
21. Shepard, C.W., L. Finelli, and M.J. Alter, Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases.* 2005. 5(9): p. 558-567.
22. Kaldor, J., Archer G.T., Buring M.L. et al., Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case-control study. *The Medical Journal of Australia.* 1992. 157(4):227-230.
23. Leao, J., C. Teo, and S. Porter, HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2006. 35(4): 295-300.
24. Terrault N A, Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.*2002;36(1):99-105.
25. World Health Organization Hepatitis C Fact Sheet 2012. İnternet adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (Erişim tarihi: 06.06.2020)
26. Wise M, Bialek S, Finelli L, Bell BP, Sorvillo F. Changing trends in hepatitis C-related mortality in the United States, 1995-2004. *Hepatology.* 2008;47:1128–1135.
27. Leuw P, Sarrazin C, Zeuzem S. How to use virological tools for the optimal management of chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 1:3–12.
28. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int.* 1997; 51:981.
29. Lau JY, Davis GL, Brunson ME et al. Hepatitis C virus infection in kidney

- transplant recipients. *Hepatology*. 1993; 18:1027.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 ;55: 245–264.
 31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:362–365.
 32. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S43–S48.
 33. Lin HJ, Lau JY, Lauder IJ, Shi N, Lai CL, Hollinger FB. The hepatitis C virus genome: a guide to its conserved sequences and candidate epitopes. *Virus Res*. 1993;30:27–41.
 34. Penin, F., Dubuisson, J., Rey, F. A., Moradpour D. and Pawlotsky, J.M. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004; 39(1): 5–19.
 35. Moradpour D., Penin, F., Rice, C. M. Replication of hepatitis C virus. *Nat. Rev. Microbiol.*2007;5: 453 – 463.
 36. Fénéant L, Levy S, Cocquerel L. CD81 and Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Viruses*. 2014;6(2):535-572.
 37. Brass V, Moradpour D, Blum HE. Molecular virology of hepatitis C virus(HCV):2006 update. *Int J Med Sci* .2006;3:29-34.
 38. Ortega-Prieto, A. M. and Dorner, M.The expanding toolbox for hepatitis C virus research. *J Viral Hepat*, 2016; 23: 320–329.
 39. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(11):4942-4946.
 40. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular CarcinomaA Meta-analysis of Observational Studies. *Ann inter med*.2013;158(5_Part_1):329-37.
 41. Feld JJ, Hoofnagle JH.Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967-972
 42. Manns MP,Foster GR, Rockstroh JK et al.The way forwarding HCV treatment – finding the right path. *Nat. Rev. Drug Discov*.2007;6(12):991-1000.

43. Kolykhalov A, Mihalik K, Feinstone SM, Rice C. Hepatitis C virus-encoded enzymatic activities and conserved RNA elements in the 3' nontranslated region are essential for virus replication in vivo. *J. Virol.* 2000;74(4):2046-2051.
44. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine.* 2013;368(20):1907-17.
45. Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O. New antiviral therapies for chronic hepatitis C. *Hepatol Int.* 2010;4:548-56.
46. Chevaliez S, Pawlotsky JM. HCV Genome and Life Cycle. In: Tan SL, editor. *Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology.* Norfolk (UK): Horizon Bioscience; 2006. Chapter 1.
47. Friebe P, Lohmann V, Krieger N, Bartenschlager R. Sequences in the 5' nontranslated region of hepatitis C virus required for RNA replication. *J Virol* 2001;75:12047-12057.
48. Lukavsky, P. J. Structure and function of HCV IRES domains. *Virus Research,* 139(2-2), 166-171.
49. Honda, M., Brown, E. A., Lemon, S. M. Stability of a stem-loop involving the initiator AUG controls the efficiency of internal initiation of translation on hepatitis C virus RNA. *RNA,* 1996; 2(10), 955-968.
50. Jopling CL. Regulation of hepatitis C virus by microRNA-122. *Biochemical Society Transactions.* 2008 Dec;36(Pt 6):1220-3.
51. Yasui K, Wakita T, Tsukiyama-Kohara K et. al. The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. *J Virol.* 1998;72:6048-6055.
52. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *J Virol.* 1993;67:1385-1395.
53. Harada S, Watanabe Y, Takeuchi K et. al. Expression of processed core protein of hepatitis C virus in mammalian cells. *J Virol.* 1991;65:3015-3021.
54. Santolini E, Migliaccio G, La Monica N. Biosynthesis and biochemical properties of the hepatitis C virus core protein. *J Virol.* 1994;68:3631-3641.
55. Chang SC, Yen JH, Kang HY, Jang MH, Chang MF. Nuclear localization signals in the core protein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;205:1284-1290.

56. Suzuki R, Sakamoto S, Tsutsumi T et al. Molecular determinants for subcellular localization of hepatitis C virus core protein. *J Virol.* 2005;79:1271–1281.
57. Schwer B, Ren S, Pietschmann T et. al. Targeting of hepatitis C virus core protein to mitochondria through a novel C-terminal localization motif. *J Virol.* 2004;78:7958–7968.
58. Boulant, S., Montserret, R., Hope R. et al. Structural determinants that target the hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *J. Biol. Chem.*, 2006;281: 22236 – 22247.
59. Asselah, T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter?. *Gut*, 2006; 55: 123 – 130
60. Chou AH, Tsai HF, Wu YY et al. Hepatitis C virus core protein modulates TRAIL-mediated apoptosis by enhancing Bid cleavage and activation of mitochondria apoptosis signaling pathway. *J Immunol.* 2005;174: 2160-2166.
61. Kim, G.-W., Lee, S.-H., Cho H. et al. Hepatitis C Virus Core Protein Promotes miR-122 Destabilization by Inhibiting GLD-2. *PLoS Pathogens* 2016; 12(7), e1005714.
62. Akhan S. Hepatit C Virusu, Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi, 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 1911-29.
63. T. Suzuki, R. Suzuki, Maturation and assembly of hepatitis C virus core protein, in: M. Kalitzky, P. Borowski (Eds.), *Molecular Biology of the Flavivirus*, Horizon Bioscience, Norfolk, U.K 2006, pp. 295–311.
64. Bartosch B, Dubuisson J, Cosset FL. Infectious hepatitis C virus pseudo-particles containing functional E1–E2 envelope protein complexes. *J Exp Med.* 2003a;197:633–642.
65. Cocquerel L, Meunier JC, Pillez A, Wychowski C, Dubuisson J. A retention signal necessary and sufficient for endoplasmic reticulum localization maps to the transmembrane domain of hepatitis C virus glycoprotein E2. *J Virol.* 1998;72:2183–2191.48.
66. Cocquerel L, Wychowski C, Minner F, Penin F, Dubuisson J. Charged residues in the transmembrane domains of hepatitis C virus glycoproteins play a major role in the processing, subcellular localization, and assembly of these envelope proteins. *J Virol.* 2000;74:3623–3633.

67. R. Roccasecca, H. Ansuini, A. Vitelli, A. Meola *et al.* Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain-specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *J. Virol* 2003; 77: 1856–1867, 2003.
68. L. Frasca, P. Del Porto, L. Tuosto, B. Marinari, C. Scotta, M. Carbonari, A. Nicosia, and E. Piccolella, Hypervariable region 1 variants act as TCR antagonists for hepatitis C virus-specific CD4+ T cells. *J. Immunol* 1999; 163: 650–658.
69. Zibert A, Kraas W, Meisel H, Jung G, Roggendorf M. Epitope mapping of antibodies directed against hypervariable region 1 in acute self-limiting and chronic infections due to hepatitis C virus. *J Virol.* 1997;71:4123–4127.
70. Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y, et al. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J. Virol.* 1993 Jul; 67(7): 3923-30.
71. Vassilaki N, Mavromara P. The HCV ARFP/F/core+1 protein: production and functional analysis of an unconventional viral product. *IUBMB Life*. 2009; 61: 739–752.
72. Vassilaki N, Mavromara P. The HCV ARFP/F/core+1 protein: production and functional analysis of an unconventional viral product. *IUBMB Life* .2009; 61: 739–752.
73. Branch AD, Stumpp DD, Gutierrez JA et al. The hepatitis virus alternate reading frame (ARF) and its family of novel products: the alternate reading frame protein/F-protein, the double-frameshift protein, and others. *Semin Liv Dis*. 2005, 25-105-117
74. Park, S. B., Seronello, S., Mayer, W., & Ojcius, D. M. Hepatitis C Virus Frameshift/Alternate Reading Frame Protein Suppresses Interferon Responses Mediated by Pattern Recognition Receptor Retinoic-Acid- Inducible Gene-1. *PLoS ONE*, 2016; 11(7), e0158419.
75. Dalagiorgou G., Vassilaki N., Foka P. et al. “High levels of HCV core+1 antibodies in HCV patients with hepatocellular carcinoma,” *J. Gen. Virol* .2011;92(6),1343–1351.
76. Carrere-Kremer S, Montpellier-Pala C, Cocquerel L, Wychowski C, Penin F, Dubuisson J. Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus. *J Virol*. 2002;76:3720–3730.

77. Sakai A, Claire MS, Faulk K et al. The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionally important genotype-specific sequences. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:11646–11651.
78. Gonzalez ME, Carrasco L. Viroporins. *FEBS Lett*. 2003;552:28–34.
79. Welbourn S, Pause A. The hepatitis C virus NS2/3 protease. *Curr Issues Mol Biol*. 2007 ;9(1):63-9.
80. Boson B, Granio O, Bartenschlager R, Cosset FL. A concerted action of hepatitis C virus p7 and nonstructural protein 2 regulates core localization at the endoplasmic reticulum and virus assembly. *PLoS Pathog*. 2011;7:e1002144
81. Suzuki R, Matsuda M, Watashi K. et al. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003589.
82. Pawlotsky JM, McHutchison JG. Development of new drugs and clinical trials: promises and pitfalls. Summary of an AASLD hepatitis single topic conference, Chicago, IL, February 27–March 1, 2003. *Hepatology*. 2004;39:554–567.
83. Foy E, Li K, Wang C et al. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science*. 2003;300:1145–1148.
84. Schaller T, Penin F, Bartenschlager R. From structure to function: new insights into hepatitis C virus RNA replication. *J Biol Chem*. 2006;281(15):9833-6.
85. Lundin M, Monne M, Widell A, Von Heijne G, Persson M A, Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B, *J. Virol*. 2003;77 (9):5428–5438
86. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Investig*. 1995, 96:224-230.
87. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* .1996, 334:77-81.
88. Gale MJ Jr, Korth MJ, Tang NM *et al*. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology*. 1997; 230: 217–27.

89. Karamichali E, Foka P, Tsitoura E et al. HCV NS5A co-operates with PKR in modulating HCV IRES- dependent translation. *Infect Genet Evol.* 2014; 26C: 113–122.
90. Huang L, Hwang J, Sharma SD et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A (NS5A) is an RNA-binding protein. *J Biol Chem.*2005;280:36417–36428.
91. Barth, H.; Schafer, C.; Adah, M.I. *et al.* Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *J. Biol. Chem.* 2003;278, 41003–41012.
92. Agnello V.; Abel G.; Elfahal M.; Knight G.B.; Zhang Q.-X. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999;96, 12766–12771.
93. Molina, S.; Castet, V.; Pichard-Garcia, L. *et al.* Serum-derived hepatitis C virus infection of primary human hepatocytes is tetraspanin CD81 dependent. *J. Virol.* 2008, 82, 569–574.
94. Scarselli, E.; Ansuini, H.; Cerino, R. et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J.* 2002;21: 5017–5025.
95. Krieger, M. Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influences diverse physiologic systems. *J Clin Invest.*2001;108(6), 793–797.
96. Evans, M.J.; von Hahn, T.; Tscherne, D.M. et al. Claudin- 1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007;446: 801–805.
97. Liu, S.; Yang, W.; Shen, L. et al. Tight junction proteins claudin- 1 and occludin control hepatitis C virus entry and are downregulated during infection to prevent superinfection. *J. Virol.* 2009;83:2011–2014.
98. Ploss, A.; Evans, M.J.; Gaysinskaya, V.A. et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. *Nature.* 2009;457:882–886.
99. Bartenschlager R, Frese M, Pietschmann T. Novel insights into hepatitis C virus replication and persistence. *Adv Virus Res.* 2004;63:71–180.
100. Smith D. B., Bukh, J., Kuiken, C. 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.
101. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology.*1997;3(1):43S-47S.

102. Uyttendaele S, Claeys H, Mertens W. et al. Evaluation of third-generation screening and confirmatory assays for HCV antibodies. *Vox Sang.* 1994; 66:122.
103. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2010; 14:169.
104. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(1):43.
105. Mullis CE, Laeyendecker O, Reynolds SJ. et al. High frequency of false-positive hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assay in Rakai, Uganda. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1747.
106. Kim S, Kim JH, Yoon S. et al. Clinical performance evaluation of four automated chemiluminescence immunoassays for hepatitis C virus antibody detection. *J Clin Microbiol.* 2008; 46:3919.
107. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem.* 2003; 49:940.
108. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int.* 1997; 51:981.
109. Lok AS, Chien D, Choo QL et al. Antibody response to core, envelope and nonstructural hepatitis C virus antigens: comparison of immunocompetent and immunosuppressed patients. *Hepatology.* 1993; 18:497.
110. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med.* 1992; 327:910.
111. Stockman LJ, Guilfoye SM, Benoit AL et al. Rapid hepatitis C testing among persons at increased risk for infection--Wisconsin, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63:309.
112. Lee SR, Yearwood GD, Guillon GB et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol.* 2010; 48:15.
113. Lee SR, Kardos KW, Schiff E, et al. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods.* 2011; 172:27.
114. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time

- polymerase chain reaction-based method. *Hepatology*.2007; 46:22.
- 115.** Vermehren J, Kau A, Gärtner BC et al. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:3880.
- 116.** Martinot-Peignoux M, Marcellin P, Gournay J et al. Detection and quantitation of serum HCV-RNA by branched DNA amplification in anti-HCV positive blood donors. *J Hepatol* .1994; 20:676.
- 117.** Parr JB, Lodge EK, Holzmayer V et al. An Efficient, Large-Scale Survey of Hepatitis C Viremia in the Democratic Republic of the Congo Using Dried Blood Spots. *Clin Infect Dis*. 2018; 66:254.
- 118.** Greenman J, Roberts T, Cohn J, Messac L. Dried blood spot in the genotyping, quantification and storage of HCV RNA: a systematic literature review. *J Viral Hepat*. 2015; 22:353.
- 119.** Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG et al. Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*.2016; 165:345.
- 120.** Khan H, Hill A, Main J et al. Can Hepatitis C Virus Antigen Testing Replace Ribonucleic Acid Polymearse Chain Reaction Analysis for Detecting Hepatitis C Virus? A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4(2):ofw252.
- 121.** World Health Organization. WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing, 2017.İnternet adresi: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1> (Erişim tarihi:06.06.2020).
- 122.** Swain MG, Lai MY, Shiffman ML et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-601.
- 123.** Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular CarcinomaA Meta-analysis of Observational Studies. *Annals of internal medicine*. 2013;158(5_Part_1):329-37.
- 124.** Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver

- hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver International*. 2012;32(1):2-8.
- 125.** Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):975-82.
- 126.** Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
- 127.** McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485–1492.
- 128.** Pawlotsky JM, Chevaliez S, Mchutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology*. 2007; 132:1979-1998
- 129.** Aspinall R, Pockros P. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(9):917-29.
- 130.** Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clinics in liver disease*. 2005;9(4):601-16.
- 131.** Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
- 132.** Khuroo MS, Khuroo MS, Dahab ST. Metaanalysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(9):931-8.
- 133.** Kamal S, ElTawil A, Nakano T et al. Peginterferon α -2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut*. 2005;54(6):858-66.
- 134.** Wiegand J, Buggisch P, Boecher W et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha 2b for acute hepatitis C infection: The HEPNET acuteHCVII study. *Hepatology*. 2006;43(2):250-6.
- 135.** Dursun ZB, Celik I. Telaprevir-based Triple Therapy for Retreatment of Chronic Hepatitis C Patients with Genotype Four Followed in Our Clinic. *Viral Hepatitis Dergisi*. 2016;22(2).

- 136.**Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Ghanem L, Bukh J. Differential efficacy of protease inhibitors against HCV genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A protease recombinant viruses. *Gastroenterology*. 2011;141(3):1067-79.
- 137.**McCown MF, Rajyaguru S, Le Pogam S et al. The hepatitis C virus replicon presents a higher barrier to resistance to nucleoside analogs than to nonnucleoside polymerase or protease inhibitors. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(5):1604-12.
- 138.**EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153-94.
- 139.**Carrier P, Essig M, Debette-Gratien M et al. Anti-hepatitis C virus drugs and kidney. *World journal of hepatology*. 2016;8(32):1343-53.
- 140.**Chung RT, Davis GL, Jensen DM et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932-54.
- 141.**Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. 2018;67(10):1477-1492
- 142.**Chui CKS, Dong WWY, Joy JB et al. Development and Validation of Two Screening Assays for the Hepatitis C Virus NS3 Q80K Polymorphism Associated with Reduced Response to Combination Treatment Regimens Containing Simeprevir. Tang Y-W, ed. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(9):2942-2950.
- 143.**Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *International Journal of General Medicine*. 2017;10:39-52.
- 144.**JL., Mandell GL, Bennett JE DR. Chronic Viral Hepatitis C. In: *Principals of Infectious Diseases*. New York: Churcill Livingstone. ; 2010:1593-1617.
- 145.**Pavlović D, Neville DCA, Argaud O et al. The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine. *FEBS Lett*. 2003;535(10):34-38.
- 146.**Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL LJ. *Harrison's Principles of Internal Medicine*.; 2018.
- 147.**Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The manan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Mol. Immun*. 2001;38, 133-

- 149.
- 148.**Eisen DP, Minchinton RB. Impact of Mannose-Binding on Susceptibility to Infectious Diseases.*CID*.2003: 37:1496-1505.
- 149.**André P, Komurian-Pradel F, Deforges S et al. Characterization of low- and very-low-density Hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol*. 2002;76: 6919-6928.
- 150.**Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The manan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Mol. Immun*. 2001;38, 133-149.
- 151.**Eisen DP, Minchinton RB. Impact of Mannose-Binding on Susceptibility to Infectious Diseases.*CID* 2003: 37:1496-1505.
- 152.**Farci P, Shimoda A,Wong D et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Med Sci*. 1996;93(26):15394-15399.
- 153.**Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol*. 1993;67(7):3923-3930.
- 154.**Z.von Hahn T, Yoon JC, Alter H et al. Hepatitis C Virus Continuously Escapes From Neutralizing Antibody and T-Cell Responses During Chronic Infection In Vivo. *Gastroenterology*. 2007;132(2):667-678.
- 155.**Choo QL, Kuo G, Weinwe AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*.1989; 244: 359-62
- 156.**Forn X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends in Microbiology*. 1999; 7: 402-410.
- 157.**Doming E. Biological significance of viral quasispecies. *Viral Hepatitis Rev*. 1996; 2: 247-261.
- 158.**Aydemir S. Antiviral Direnç. Kandemir Ö., Danalıoğlu A. (Editörler).*Hepatitis B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı* içerisinde. İstanbul: Content Ed Net Türkiye.2015, 214-26.
- 159.**Pybus O G, Cochrane A, Holmes EC, Simmonds P.The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect Genet Evol*. 2005;5: 131-139.

160. Morice Y, Cantaloube JF, Beaucourt S et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus subtype 3a in injecting drug users. *J Med Virol.* 2006;78:1296-1303.
161. Uddin G, Shoeb D, Solaiman S et al. Prevalence of chronic viral hepatitis in people of south Asian ethnicity living in England: the prevalence cannot necessarily be predicted from the prevalence in the country of origin. *J Viral Hepat* 2010;17:327-335.
162. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet* 2000;355:887-891
163. Karaca C, Cakaloglu Y, Demir K et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus. *Dig Dis Sci.* 2006; 51(2): 365-9.
164. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330:744.
165. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014; 59:765.
166. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(11):1020-1026.
167. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med.* 1992;327(13):910-915.
168. Dusheiko GM, Smith M SP. Hepatitis C virus transmitted by human bite. *Lancet.* 1990;336(8713):503-504.
169. Walewski JL, Keller TR, Stump DD BA. Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame. *RNA.* 2001;7:710-721.
170. Ogasawara S, Kage M, Kosai K, Shimamatsu K KM. Hepatitis C virus RNA in saliva and breast milk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet.* 1993;341(8844):561.
171. Resti M, Azzari C, Lega L, Rossi ME, Zammarchi E, Novembre E VA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Acta Paediatr.* 1995;84(3):251-255.
172. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH HS. Absence of infection in

- breastfed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr.* 1995;126(4):589- 591.
- 173.**Zanetti AR, Tanzi E NM. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol.*1993;31 (1):96-100.
- 174.**Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics.Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics.* 1998;101(3 Pt 1):481-485.
- 175.**Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet.* 2000 ;356 (9233): 904-907
- 176.**Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1998;47(RR-19):1-39.
- 177.**McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; :CD005546.pub2.
- 178.**Walsh K, Alexander GJM. Update on chronic viral hepatitis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 498-505.
- 179.**Akhan S. Hepatit C virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, Ed'ler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* içerisinde.3.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Yayını, İstanbul 2008: 1911-29.
- 180.**Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci,* 2006: 3(2):47-52.
- 181.**Sharma, S.A. , Feld, J.J. Acute Hepatitis C: Management in the Rapidly Evolving World of HCV. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16: 371.
- 182.**Lau JY, Davis GL, Prescott LE et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. Hepatitis Interventional Therapy Group. *Ann Intern Med.* 1996; 124:868.
- 183.**Messina JP, Humphreys I, Flaxman A et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.*2015; 61:77.
- 184.**Aygen B, Demirtürk N, Türker N et al. Management of chronic hepatitis C virüs infection:A consensus report of the study group for viral hepatitis of the Turkish

- Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2017 Update.2017;30:2-36
- 185.**Global hepatitis report,2017 <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (erişim tarihi:06.06.2020)
- 186.**Demir M. HCV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler. KandemirÖ., Danaloğlu A. (Editörler). *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı* içerisinde. İstanbul: Content Ed Net Türkiye.2015, 143-50
- 187.**Chen SL, Morgan TR. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection.*International Journal of Medical Sciences.* 2006;3(2):47-52.
- 188.**Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu.; 2017. (internet adresi: <https://www.vhsd.org/tr/article/desc/48317/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>) (Erişim tarihi:06.06.2020)
- 189.**JL., Mandell GL, Bennett JE DR. Chronic Viral Hepatitis C. In: Principals of Infectious Diseases. New York: Churcill Livingstone. ; 2010:1593-1617.
- 190.**Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL LJ. Harrison's Principles of Internal Medicine; 2018.
- 191.**Sarrazin C, Lathouwers E, Peeters M et al. Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. *Antiviral Res.* 2015;116:10-16.
- 192.**Perni RB,Almquist SJ, Byrn RA et al. Preclinical Profile of VX-950, a Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3-4A Serine Protease.*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006;50:899-909. 193.
- 193.**Susser S, Welsch C, Wang Y et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus infected patients. *Hepatology.*2009;50:1709-18.
- 194.**Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens.*Gastroenterology.* 2016; 151(1): 70-86.
- 195.**Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T MJ. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b.*N Engl J Med.* 2001;345(20):1452-1457.
- 196.**Carreno V, Bartolome J, Castillo I,quirola JA. New perspectives in occult hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology.* 2012;18(23):2887-2894.
- 197.**Lorenzo J, Castro A, Aguilera A et al. Total HCV core antigen assay: A new

- marker of HCV viremia and its application during treatment of chronic hepatitis C. *Journal of Virological Methods*.2004;120(2):173-177.
- 198.**Chevaliez S, Feld J, Cheng K et al. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther* 2018;23(3):211-217
- 199.**Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat*.2014;21:769–779.
- 200.**Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM et al. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2016;151:1131–1140, e1135.
- 201.**Carter W ,Connelly S, Struble K. Reinventing HCV treatment: Past and Future Perspectives.*The Journal of Clinical Pharmacology*.2016; 57(3):287-296.
- 202.**El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology*.2002; 36:1439.
- 203.**İnternet adresi: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-evaluation-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection?search=hepatitis%20c%20whom%20to%20test&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2 (erişim tarihi: 06.06.2020)
- 204.**Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015, internet adresi: <https://www.vhsd.org/tr/files/download/p1be358ft11gnhhgqoscrunh8b4.pdf> (erişim tarihi:06.06.2020)
- 205.**Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, Hepatit C Tedavi Kılavuzu Güncellemesi. İnternet adresi: <https://www.vhsd.org/tr/article/desc/54379/hepatit-c-tedavi-kilavuzu-guncellemesi.html> (erişim tarihi:06.06.2020)
- 206.**Chevaliez S, Feld J, Cheng K et al. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antiviral Ther*. 2018;23(3):211-217.
- 207.**Freiman M, Tran TM, Schumacher SG et al.Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection A systematic review and meta-analysis. *Ann*.

- Intern. Med.* 2016;165 (5), 345–355.
- 208.** Morota K, Fujinami R, Kinukawa H et al. A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen. *J. Virol. Methods.* 2009;157(1): 8–14.
- 209.** Mederacke I, Wedemeyer H, Ciesek S et al. Performance and clinical utility of a novel fully automated quantitative HCV-core antigen assay. *J. Clin. Virolol.* 2009;46(3): 210–215.
- 210.** Ross R S, Viazov S, Salloum S et al. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48(4): 1161–1168.
- 211.** Medici M C, Furlini G, Rodella A et al. Hepatitis C virus core antigen: analytical performances, correlation with viremia and potential applications of a quantitative, automated immunoassay. *J. Clin. Virol.* 2011;51(4): 264–269.
- 212.** Ottiger C, Nicole G, Huber A R. Detection limit of architect hepatitis C core antigen assay in correlation with HCV RNA, and renewed confirmation algorithm for reactive anti-HCV samples. *J. Clin. Virol.* 2013;58(3) :535–540.
- 213.** Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology.* 2002; 36 (1): 211–218.
- 214.** Heidrich B, Pischke S, Helfritz F A et al. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J. Viral Hepatitis.* 2013; 21(11): 769–779.
- 215.** Chevaliez, S, Soulier A, Poiteau L et al. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J. Clin. Virol.* 2014; 61 (1), 145–148.
- 216.** Mederacke I, Wedemeyer H, Ciesek S et al. Performance and clinical utility of a novel fully automated quantitative HCV-core antigen assay. *J Clin Virol* 2009;46(3):210–215.
- 217.** Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, Shaw SG, Homer G, Hassan-Ibrahim MO. Hepatitis C core Antigen testing: A reliable, quick and potentially cost-effective alternative to hepatitis C Polymerase Chain Reaction in diagnosing acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):63–66.
- 218.** Kesli R, Polat H, Terzi Y, Kurtoglu MG, Uyar Y. Comparison of a newly

- developed automated and quantitative hepatitis C virus (HCV) core antigen test with the HCV RNA assay for clinical usefulness in confirming anti-HCV results. *J Clin Microbiol* 2011;49:4089–93.
- 219.**Medici M C,Furlini G,Rodella A et al. Hepatitis C virus core antigen: analytical performances, correlation with viremia and potential applications of a quantitative, automated immunoassay. *J. Clin. Virol.* 2011;51(4): 264–269.
- 220.**Freiman M, Tran TM, Schumacher SG et al.Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virus infection A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2016;165 (5), 345–355.
- 221.**EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153-194
- 222.**Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology.* 2000;32(2):388–93.
- 223.**Aoyagi K, Ohue C, Iida K et al. Development of a simple and highly sensitive enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen. *J Clin Microbiol* 1999;37(6):1802–8.
- 224.**Muerhoff AS, Jiang L, Shah DO, Gutierrez RA, Patel J, Garolis C, et al. Detection of HCV core antigen in human serum and plasma with an automated chemiluminescent immunoassay. *Transfusion.* 2002;42(3):49–56.
- 225.**Shah DO, Chang CD, Jiang LX et al. Combination HCV core antigen and antibody assay on a fully automated chemiluminescence analyzer. *Transfusion* 2003;43(10):67– 74.
- 226.**Seme K, Poljak M,Babic D Z, Mocilnik T,Vince A. The role of core antigen detection in management of hepatitis C: a critical review. *J Clin Microbiol.* 2005;32(2):92-101.
- 227.**Nakamuta M, Shimohashi N, Tada S et al. Serum levels of HCV RNA and core protein before and after incubation at 37°C for 24h. *Hepatol Res* 2001;19(2):54–62.
- 228.**Tanaka Y, Takagi K, Fujihara T et al. High stability of enzyme immunoassay for hepatitis C virus core antigen evaluation before and after incubation at room temperature. *Hepatol Res* 2003;26(2):61–7.
- 229.**Miedouge M,Saune K,Kamar N et al. Analytical evaluation of HCV core antigen

- and interest for HCV screening in haemodialysis patients. *J Clin Microbiol.*2010;48(1):18-21.
- 230.**Barut H Ş, Günal Ö. Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi.*Klimik dergisi.*2009;22(2):38-43
- 231.**Şahin A, Bayram H, Namıduru M et al. Telaprevirli üçlü tedavi alan 53 kronik hepatit C olgusunun değerlendirilmesi.*Klimik dergisi.*2017;30(3):126-130.
- 232.**Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C,Nelson D R et al. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med.*2017;166(9):637-648.
- 233.**Miotto N, Mendes L C, Zanaga L P et al. All-oral Direct Antiviral Treatment for Hepatitis C Chronic Infection in a Real-Life Cohort: The Role of Cirrhosis and Comorbidities in Treatment Response.*PLos One.* 2018 ;13(7):e 0199941.
- 234.**Hassanin T, Abdelraheem E M,Abdelhameed S,Abdelrazik M,Fouad Y M.Detection of hepatitis C virus core antigen as an alternative method for diagnosis of hepatitis C virus infection in blood donors negative for hepatitis C virus antibody.*European Journal of Gastroenterology & Hepatology.*2019;30:30
- 235.**Wang L, Lv H, Zhang G. Hepatitis C virus core antigen assay: an alternative method for hepatitis C diagnosis. *Ann Clin Biochem* 2017; 54:279–285
- 236.**Kesli R, Polat H P, Terzi Y,Kurtoglu M G, Uyar Y. Comparison of a Newly Developed Automated and Quantitative Hepatitis C Virus (HCV) Core Antigen Test With the HCV RNA Assay for Clinical Usefulness in Confirming anti-HCV Results. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4089-93.