



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK
HEPATİT C HASTALARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ PROGNOZ AÇISINDAN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burcu IŞIK GÖREN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Mart, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK
HEPATİT C HASTALARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUVAR BULGULARININ PROGNOZ AÇISINDAN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Burcu IŞIK GÖREN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇAŞKURLU
Uzm. Dr. Pınar ERGEN

İSTANBUL
Mart, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Burcu IŞIK GÖREN'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ PROGNOZ AÇISINDAN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad
Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Hülya ÇAŞKURLU

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Üyeler

Prof. Dr. Mustafa Haluk VAHABOĞLU

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Doç. Dr. Derya ÖZTÜRK ENGİN

.....

İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tez Savunma Tarihi:

Yazar Bildirimi

“DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ PROGNOZ AÇISINDAN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Burcu IŞIK GÖREN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mart, 2021

İmza:

Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Burcu Işık Gören



Uzmanlık eğitimimiz süresince, bilgi ve tecrübeleri ile bizlere yol gösteren, araştırma ve sorgulamaya dayalı akademik yaklaşımı öğreten, yetişmemizde büyük emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa Haluk Vahaboğlu'na;

Tez hazırlama sürecinde değerli fikirlerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sakın ve kararlı duruşuyla bana örnek olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hülya Çaşkurlu'ya; ve beraberinde hoşgörüsü, güleryüzü ve tüm sevecenliği ile bana destek olan yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Pınar Ergen'e;

Asistanlarının her konuda ufkunu genişleten, bizlere farklı yaklaşımları göstererek, her daim öğrenmeye ve araştırmaya yönelten Doç. Dr. Ferhat Arslan'a ve her konuda sabır ve hoşgörü ile asistanlarının arkasında duran, çalışkanlığı ve fedakarlığı ile her zaman kendime örnek alacağım Doç. Dr. Yasemin Çağ'a;

Asistanlığımın ilk gününden beri desteğini sırtımda hissettiğim, bizlere hekimliğin inceliklerini özveri ile öğreten, hasta yaklaşımı, tecrübesi, hassasiyetleri ve zarafeti ile bizlere örnek olan Uzm. Dr. Ayşe Canan Üçışık'a; bilgi ve tecrübelerinden çokça faydalandığım, azmi, kararlılığı ve dik duruşuyla her zaman örnek aldığım Doç. Dr. Fatma Yılmaz Karadağ'a; tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, yardımlarını ve güleryüzlerini hiçbir zaman esirgemeyen Uzm. Dr. Saadet Yazıcı ve Uzm. Dr. Özlem Aydın'a;

Bu süreçte benden yardım ve desteğini esirgemeyen, çalışkanlığı ve iş ahlakı ile bana örnek olan Uzm. Dr. Ahmet Naci Emecen'e;

Zor günlerimizde birbirimize her zaman destek olduğumuz, geriye dönüp baktığımda hep güzel anılarla hatırlayacağım, iyi ki yollarımız kesişmiş dediğim Dr. Naciye Betül Baysal, Dr. Begüm Bektaş, Dr. Ece Selvi başta olmak üzere birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her zaman arkamda olduklarını bildiğim annem, babam ve biricik kardeşime,

Hayatımda oldukları için her daim bana kendimi şanslı hissettiren canım arkadaşlarım; Dr. Nadide Ergün, Dr. Emine Çelik, Dr. Özge Bezirganoğlu, Dr. Gülsüm Genç, Dr. Merve Öztürk, Dr. Türkan Gözde Yalçın'a

Teşekkür

Hayatın en güzel hediyesi olarak karşıma çıkan, varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili eşim Dr. Ümit Gören'e

Teşekkür ediyorum.



Özet

DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARININ DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR DEĞERLERİNİN BULGULARININ AÇISINDAN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Kronik hepatit C (KHC) tüm dünyada 185 milyon kişiyi etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik hepatit C tedavisinde amaç hepatit C virüsünü (HCV) eradike etmek ve HCV ile ilişkili siroz, hepatosellüler kanser, ekstrahepatik bulguların gelişimini, bulaşı önlemektir. Son yıllarda direkt etkili antiviral (DEA) tedavi rejimleri ile %100'e yakın kalıcı virolojik yanıt oranları (KVY) gözlenmektedir. Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde Kronik hepatit C tanılı, DEA tedavi alan hastaların klinik, demografik ve laboratuvar bulgularının prognoz açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli, gözlemsel çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde 1 Ocak 2016 ve 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında takip edilen DEA tedavi alan Kronik viral hepatit C tanılı hastaların verileri elektronik ortamda taranarak yapıldı. Hastaların, hastane sisteminde kayıtlı klinik, demografik verileri, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri retrospektif olarak incelendi ve kriterlere uygun olanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma sonunda hastalık durumu bilgisi hızlı virolojik yanıt (HVY), erken virolojik yanıt (EVY), kalıcı virolojik yanıt (KVY), yanıtsızlık, nüks ve reenfeksiyon tanımlarından biri ile verildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 114 hastanın 40'ı (%35,1) erkek, 74'ü (%64,9) kadındı. Yaş ortalamaları 56.7 ± 13.5 idi. Hastalardan 18'i genotip 1a (%15,7), 83 hasta genotip 1b (%72,8), 4 hasta genotip 2 (%3,5), 5 hasta genotip 3 (%4,3), 4 hasta genotip 4 (% 3,5) ile enfekte idi. KVY açısından değerlendirmeye alınan 98 hastanın 95'inde (%96,9) KVY elde edilirken, 2 (%2,04) hastada nüks, 1 (%1,02) hastada tedaviye yanıtsızlık görüldü. HVY oranı %92,6 (100/108), EVY oranı %97,1 (99/102) saptandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında alanin aminotransferaz (ALT) ve alfa fetoprotein (AFP) değerlerinde tedavi sonrası anlamlı olarak düşüş saptandı. ($p<0,001$) DEA tedavi verdiğimiz hastalar içinde, yan etki veya başka nedenlerden dolayı tedavisi kesilen hasta olmadı.

Sonuç: Çalışmamızda DEA tedavi verdiğimiz hastaların kalıcı virolojik yanıt oranları yüksek bulundu. Hastalar tedaviyi iyi tolere ettiler.

Anahtar Kelimeler: hepatit C, direkt etkili antiviral, kalıcı virolojik yanıt



Abstract

EVALUATION OF DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS TREATED WITH DIRECT ACTING ANTIVIRALS IN TERMS OF PROGNOSIS

Objective: Chronic hepatitis C (CHC) is a major public health problem affecting 185 million people worldwide. The purpose of the treatment of chronic hepatitis C is to eradicate hepatitis C virus (HCV) and prevent HCV-related cirrhosis, hepatocellular cancer, extrahepatic manifestations, and transmission. In recent years, nearly 100% sustained virological response rates (SVR) have been observed with direct-acting antiviral (DAA) treatment regimens. This study, it was aimed to evaluate the clinical, demographic and laboratory findings of patients with chronic hepatitis C, who received DAA therapy in Istanbul Medeniyet University Infectious Diseases Clinic, in terms of prognosis.

Methods: This retrospective, single-center, observational study was conducted by scanning the data of patients diagnosed with chronic viral hepatitis C who received DAA treatment between January 1, 2016, and July 1, 2020, in the Istanbul Medeniyet University Infectious Diseases outpatient clinic. Patients' clinical and demographic data, pre-treatment and post-treatment laboratory parameters recorded in the hospital system were retrospectively analyzed, and those meeting the criteria were included in the study. At the end of the study, the disease status information was given with one of the definitions of rapid virologic response (RVR), early virologic response (EVR), sustained virologic response (SVR), unresponsiveness, relapse and reinfection.

Results: Of the 114 patients included in the study, 40 (35.1%) were male and 74 (64.9%) were female. Their mean age was 56.7 ± 13.5 . Eighteen of the patients were genotype 1a (15.7 %), 83 of the patients were genotype 1b (72.8 %), 4 of the patients were genotype 2 (3.5%), 5 of the patients were genotype 3 (4.3 %) and 4 of the patients were genotype 4 (2.5%). While SVR was obtained in 95 (96.9%) of 98 patients who were evaluated in terms of SVR, 2 (2.04%) patients had relapse and 1 (1.02%) patient was unresponsive to treatment. The RVR rate was 92.6% (100/108) and the EVR rate

was 97.1% (99/102). When the laboratory values of the patients before and after the treatment were compared, a significant decrease was found in alanine aminotransferase (ALT) and alpha-fetoprotein (AFP) values after the treatment ($p < 0.001$). Among the patients we treated with DDA, there were no patients whose treatment was discontinued due to side effects or other reasons.

Conclusion: In our study, the sustained virological response rates of the patients who were given DAA treatment were found to be high. The patients tolerated the treatment well.

Keywords: hepatitis C, direct-acting antiviral, sustained virologic response



İçindekiler

Tablo Listesi.....	xii
Şekil Listesi.....	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 HEPATİT C VİRÜSÜ.....	2
2.1.1. Hepatit C Virüsü'nün Yapısı, Genomu ve Proteinleri	3
2.1.2. Hepatit C Virüsü Genotipleri	4
2.1.3. Hepatit C Virüsü'nün Yaşam Döngüsü.....	4
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.3 BULAŞ YOLLARI	6
2.4 HEPATİT C ENFEKSİYONU.....	6
2.4.1. Akut Hepatit C Enfeksiyonu	7
2.4.2. Kronik Hepatit C Enfeksiyonu	8
2.4.3. Kronik Hepatit C'nin Ekstrahepatik Manifestasyonları.....	8
2.5 KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ.....	8
2.5.1. Tedavi Endikasyonları.....	9
2.5.2. Tedavi Kontrendikasyonları	9
2.5.3. Direkt Etkili Antiviral Tedavi Öncesi Değerlendirme	10
2.5.4. Direkt Etkili Antiviral İlaçlar	11
2.5.5. Güncel Tedavi Yaklaşımı.....	13
2.5.6. Tedavi Sonrası Takip	17
2.5.7. Direkt Etkili Antiviral İlaç Direnci ve Yönetimi	17
2.5.8. Ülkemizde Uygulanan Güncel Sağlık Uygulama Tebliği.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	19
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI	19
3.2 ÇALIŞMA PLANI	20
3.3 TANIMLAR.....	20
3.4 İSTATİSTİK YÖNTEMLER.....	21

4. BULGULAR	22
4.1 HIZLI, ERKEN VE KALICI VİROLOJİK YANIT ORANLARI	26
4.2 ÖZELLİKLİ HASTA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	29
4.3 LABORATUVAR PARAMETRELERİ.....	31
4.4 YAN ETKİ	32
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	33
5.1 TARTIŞMA	33
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	39
5.3 SONUÇ	39
Kaynaklar	40
Etik Kurul Onay Formu.....	50

Şekil Listesi

2.1: Hepatit C virüs yapısı ve genomu.....	3
2.2: Hepatit C virüsünün hücreye bağlanması	5
2.3: Hepatit C enfeksiyonunun klinik seyri	7
4.1: Hastaların genotipe göre siroz dağılımları.....	23
4.2: Hastaların tedavi sırasında 4. ve 12. haftada, tedavi sonunda ve tedavi sonrası 12. haftada, 24. haftada, 1. yıl ve 2. yılda virolojik yanıt oranları	26
4.3: Alanin aminotransferaz değerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi.....	31
4.4: Tedavi öncesi ve sonrası trombosit sayısı, albümin, alfa fetoprotein ve INR (international normalized ratio) değerlerinin değişim grafikleri	32

Tablo Listesi

2.1:	Child-Turcotte-Pugh Sınıflandırması	11
2.2:	Direkt etkili antiviral ilaçların sınıflandırılması	11
2.3:	Sirozu olmayan hastalarda ve kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalarda genotip/subtip bakılmaksızın basitleştirilmiş kronik hepatit C tedavisi	14
2.4:	Sirozu olmayan veya kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalarda genotip / subtipte dayalı KHC tedavisi.....	14
2.5:	Sosyal güvenlik kurumu güncel sağlık uygulama tebliği.....	18
4.1:	Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	22
4.2:	Tedavi Deneyimli Hastaların Daha Önce Aldıkları Tedavilerin Dağılımı.....	23
4.3:	Hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar özellikleri	24
4.4:	Çalışmaya alınan hastaların komobiditeleri	25
4.5:	Hastaların aldıkları direkt etkili antiviral tedavi rejimi	25
4.6:	Çalışmaya alınan hastaların virolojik yanıt durumları	27
4.7:	Kalıcı viral yanıt elde edilemeyen hastaların tanımlayıcı özellikleri	27
4.8:	Kalıcı virolojik yanıt alınan ve alınmayan hastaların yaş, cinsiyet, genotip, siroz durumu ve tedavi deneyimi açısından karşılaştırılması.....	28
4.9:	Siroz durumu, tedavi deneyimi ve genotiplere göre kalıcı virolojik yanıt oranları	28
4.10:	HBV koenfeksiyonu olan hastaların tanımlayıcı özellikleri	29
4.11:	Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların özellikleri	30
4.12:	Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri	31

AFP	Alfa Fetoprotein
ANA	Anti-nükleer antikor
Anti-LKM	Anti- karaciğer-böbrek mikrozomal antijen
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMA	Antimitokondriyal antikor
APRI.....	Aspartat aminotransferaz/platelet oranı
ASMA	Anti-Düz Kas Antikoru
AST	Aspartat Aminotransferaz
ASV.....	Asunavir
CLDN1.....	Claudin
CTP	Child Turcotte Pugh
DCV	Daklatasvir
DEA	Direkt Etkili Antiviral
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
DSV	Dasabuvir
EBR.....	Elbasvir
EVY	Erken virolojik yanıt
FIB-4	Fibrosis Index 4
GFH	Glomerüler Filtrasyon hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GLE.....	Glekaprevir
GZR.....	Grazoprevir
HAV	Hepatit A virüs
HBV	Hepatit B virüs
HCV	Hepatit C virüs
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
HSPG	Heparan sülfat proteoglikanlar
HSK.....	Hepatosellüler Karsinom
HVY	Hızlı virolojik yanıt
IFN	İnterferon
INR.....	International Normalized Ratio
IRES	Internal Ribozomal Entry Site

KHC	Kronik Hepatit C
KVY	Kalıcı Viral Yanıt
LDL-R	Low-density lipoprotein reseptörü
LDV	Ledipasvir
NS.....	Non-structural
OBV	Ombitasvir
OCLN.....	Okludin
ORF	Open Reading Frame
PegIFN	Pegile interferon
PİB	Pibrentasvir
PTV	Paritaprevir
PZ	Protrombin Zamanı
r	Ritonavir
RBV	Ribavirin
RNA	Ribo Nükleik asit
SGK.....	Sosyal Güvenlik Kurumu
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SR-BI	Scavenger receptor class B type I
SUT	Sağlık Uygulamaları Tebliği
UTR.....	UnTranslated Region
VEL	Velpatasvir
VOX	Voksilaprevir

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C enfeksiyonu, dünya çapında karaciğer hastalıklarının önde gelen nedenlerinden biridir. Hepatit C virüsü (HCV) hepatotropik bir virüs olup karaciğerde akut ve kronik inflamasyona sebep olmaktadır. Kronik olarak enfekte olan hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir [1].

Son yıllarda hepatit C tedavisinde yeni antiviral tedavi seçenekleri kullanıma girmiştir. Direkt etkili antiviraller (DEA) olarak adlandırılan bu ilaçlar, önceki tedavi rejimlerinden daha etkili, daha kısa süreli ve kullanımı daha kolaydır. DEA ilaç tedavileriyle yüksek oranda kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edilebilmektedir. Virüsün eradike edilmesi ile birlikte siroz, HSK ve karaciğer transplantasyonu gibi karaciğer hastalığı ile ilgili morbidite ve mortalitede belirgin azalma gözlenmektedir. Bu nedenle DEA'lerin önümüzdeki yıllarda HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisinde önemli değişikliklere yol açması öngörülmektedir.

Günümüzde DEA ilaç rejimleri çeşitleri artmış olup, mevcut antiviral ilaç kombinasyonlarının etkinliği ve yan etkileri konusunda çalışmaların artırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda 2016-2020 yılları arasında Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran DEA ilaçlarla tedavi edilen hastaların klinik, laboratuvar, demografik özelliklerinin ve KVY oranlarının gerçek yaşam verisi olarak retrospektif şekilde derlenip sunulması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HCV, karaciğerin akut ve kronik inflamasyona sebep olarak akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve HSK'ya yol açan küresel ölçekte bir halk sağlığı sorunudur. Hastaların çoğu HCV ile enfekte olduklarını bilmemekte, tanı alanların da çoğu tedaviye ulaşamamaktadır.

Hepatit C virüsü, akut hepatit vakalarının yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Akut enfeksiyondan sonra, HCV hastalarının yaklaşık %50-80'inde kronik enfeksiyon gelişmektedir. Tedavi edilmediği takdirde, kronik HCV enfeksiyonu olanların 20 yıl içinde karaciğerin sirozu riski %15-30'dur. Sirozlu kişilerde HSK riski yılda yaklaşık %2-4'tür [2].

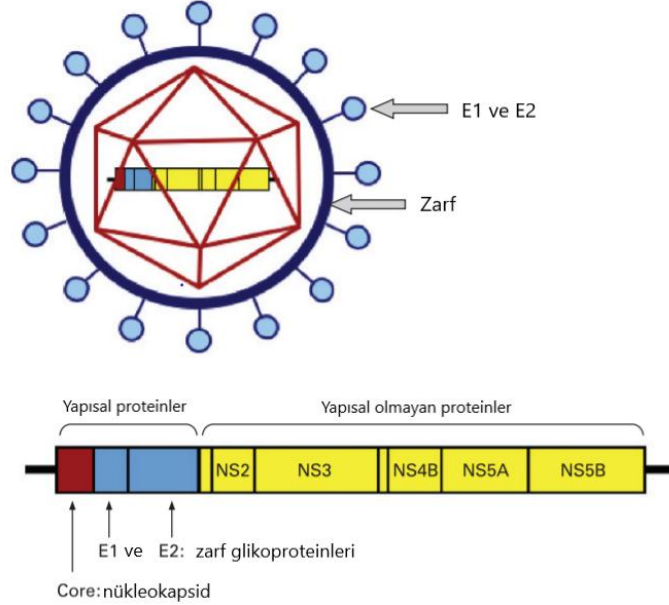
2.1 HEPATİT C VİRÜSÜ

Hepatit C virüsü, Flaviviridae familyası içindeki Hepacivirüs cinsine ait olup, küçük, zarflı, pozitif tek sarmallı bir RNA virüsüdür [3]. Oldukça değişken bir genoma ve çoklu genotiplere ve alt genotiplere sahiptir. Genotipler arasındaki nükleotid dizisi farklılığına rağmen, şu anda tanınan tüm HCV genotipleri hepatotropik ve patojeniktir [4].

İlk kez 1975'te Feinstone ve ark. transfüzyonla ilişkili hepatit vakalarının çoğunun hepatit A virüsü (HAV) veya hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları ile ilişkili olmadığını bulmuş ve bu nedenle hastalığı non-A, non-B hepatit olarak tanımlamıştır [5]. Şempanzeler üzerinde yapılan çalışmalar, non-A, non-B hepatite nispeten küçük, lipit zarflı bir virüse bağlı olduğunu göstermiştir [6]. 1989'da Houghton ve ark. deneysel olarak enfekte olmuş bir şempanzeden alınan örnekleri kullanarak genomunu tanımladı ve "Hepatit C virüsü" olarak adlandırıldı [7].

2.1.1. Hepatit C Virüsü'nün Yapısı, Genomu ve Proteinleri

HCV partiküllerinin çapı 50-80 nm büyüklüğündedir (Şekil 2.1). İki viral glikoprotein E1 ve E2'nin sabitlendiği bir lipid membran ile çevrelenmiş çekirdek içinde pozitif bir tek iplikli RNA genomu bulunur [8].



Şekil 2.1: Hepatit C virüsü yapısı ve genomu [9]

HCV'nin genomu yaklaşık 9600 nükleotid uzunluğundadır. 5' ve 3' uçlarında "untranslated region" (UTR) denilen translasyona uğramayan bölgeler ve ikisi arasında büyük bir poliproteini kodlayan "open reading frame" (ORF) denilen üç farklı bölge içerir [10].

5'UTR, ORF translasyon başlatma kodunun üst kısmında yer alan 341 nükleotidi içerir. 3000 amino asitlik bir poliprotein translasyonunu başlatan "Internal Ribosomal Entry Site" (IRES) denilen ribozom bağlanma bölgesine sahiptir [11].

Bu poliprotein, konakçı ve viral proteazlar tarafından 10 viral proteine bölünür. Üç yapısal protein; (core, E1, E2), poliprotein aminoterminal kısmında bulunur ve viryonların temel bileşenleridir. Poliprotein kalan kısmında yedi yapısal olmayan protein (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) yer alır ve bu proteinler, partikül morfogenezinde, RNA replikasyonunda ve hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar [12].

P7 proteini endoplazmik retikulum içindedir ve virüs morfogenezinde rol oynar. NS2, hücresel membran ile bütünleşir ve viral partikül olgunlaşması için proteaz aktivitesine sahiptir.

NS3, endoplazmik retikulum içinde bulunur ve NS4A ile heterodimerik bir kompleks oluşturur. NS3 / NS4A kompleksi, serin proteaz aktivitesine ve helikaz aktivitesine sahiptir. NS4B, endoplazmik retikulum içinde bulunur ve viral partikül montajında önemli bir rol oynar. NS5A, endoplazmik retikuluma bağlanır ve viral replikasyonda rol oynar. NS5B, RNA'ya bağımlı RNA polimerazdır [13].

2.1.2. Hepatit C Virüsü Genotipleri

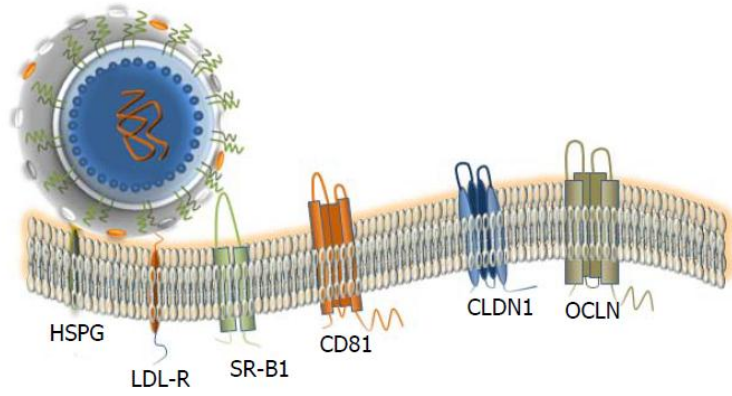
HCV'nin yüksek replikasyon oranı ve viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın 'proofreading' (yeniden okuma) aktivitesinin olmamasından kaynaklanan yüksek hata oranları nedeni ile genotipler ve "quasispecies" denilen türümsüler meydana gelir [14].

HCV'nin on bir genotip ve yüzden fazla subtipi tanımlanmıştır, bunlardan altısı (1 - 6) majör genotiplerdir. HCV genotipleri içinde, nükleotid sekanslarında %15 -30 farklılık gösteren birkaç alt tip (a, b, c, vb.) tanımlanmıştır [15].

HCV genotiplerinin ve alt tiplerinin prevalansı coğrafî olarak farklıdır. Şu anda, genotip 1 küresel olarak en yaygın olanıdır (%46), bunu genotip 3, genotip 2 ve genotip 4 izlemektedir [16]. Çeşitli genotipler, farklı bulaşıcılığa ve patojeniteye sahiptir, bu nedenle siroza ilerleme oranını ve HSK gelişme riskini etkiler. Genotip 1b' de diğer genotiplere oranla daha yüksek HSK gelişme riski vardır [17]. HCV heterojenliği, antiviral tedavilere farklı yanıtlara da yol açar. Ek olarak, HCV heterojenliği, tüm HCV genotiplerine karşı başarılı bir aşının geliştirilmesini engeller.

2.1.3. Hepatit C Virüsü'nün Yaşam Döngüsü

HCV, kan dolaşımında ya serbest bir partikül olarak ya da düşük yoğunluklu lipoproteinlerle çevrili olarak dolaşır. Karaciğer sinüzoidlerindeki disse alanında, HCV lipo-viropartikülü, heparan sülfat proteoglikanlar (HSPG), LDL reseptörü (LDL-R) çöpçü reseptörü (SR-BI), CD81(tetraspanin ailesi proteini), claudin (CLDN1) ve occludin (OCLN) gibi çeşitli reseptörler sayesinde hepatositin bazolateral yüzeyine bağlanır [12]. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2: Hepatit C virüsünün hücreye bağlanması [12]

Klatrin aracılı bir endositoz süreci ile hücreye girer. Viral kapsidin soyulması ile, 9.6 kb'lık pozitif polariteye sahip tek sarmallı RNA genomunu sitoplazmaya salınır. Daha sonra endoplazmik retikulumda yaklaşık 3000 amino asit kalıntısından oluşan tek bir poliprotein öncüsüne doğrudan çevrilir. Bu poliprotein hücresel ve viral proteazlar tarafından yapısal ve yapısal olmayan on viral proteine bölünür. Yapısal olmayan proteinler viral replikasyon için gereklidir. Yapısal proteinler olgun viral partiküller halinde birleştirilir [8].

Yeni viryonlar, ER'den türetilmiş bir bölmede toplanır ve golgi aracılığı ile ekzositozla salınır. Bu süreç boyunca virüs olgunlaşmaya uğrar ve aşağıda açıklandığı gibi bağışıklıktan kaçmaya yardımcı olduğuna inanılan endojen lipoproteinlerle çevrelenir [18].

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son tahminlerine göre tüm dünyada yaklaşık olarak 185 milyon insan HCV ile kronik olarak enfektedir [2]. HCV prevalansı ve genotip dağılımı dünyanın farklı bölgelerinde önemli ölçüde değişiklik gösterir. Orta ve Güney Asya, Kuzey Afrika ve Orta doğu HCV enfeksiyonu prevalansının en yüksek olduğu bölgelerdir [19].

Genotip 1 tüm dünyada en sık görülen HCV genotipidir ve %46 oranında görülür. Ardından genotip 3; %30, genotip 2, 4 ve 6 ise tüm olguların %23'ünden sorumludur [20]. Avustralya, Avrupa, Amerika'da genotip 1 baskın olup, Asya'da genotip 3 tüm HCV olgularının %40'ından sorumludur [21].

Ülkemizde HCV prevalansının %1 olduğu tahmin edilmektedir [22]. Genotip dağılımı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Genotip 1 (%82.92) tüm bölgelerde ve tüm yıllarda en yaygın genotiptir. Bunu genotip 3 (%7.07) ve genotip 4 (%5.43) izlemektedir [23].

Bazı genotiplerin tedavisi daha kolaydır ve bu nedenle tedavi için önerilen ilaçlar genotipe göre değişir. Bu nedenle, hastanın genotipinin belirlenmesi tedaviyi uygun şekilde uyarlamak için önemlidir.

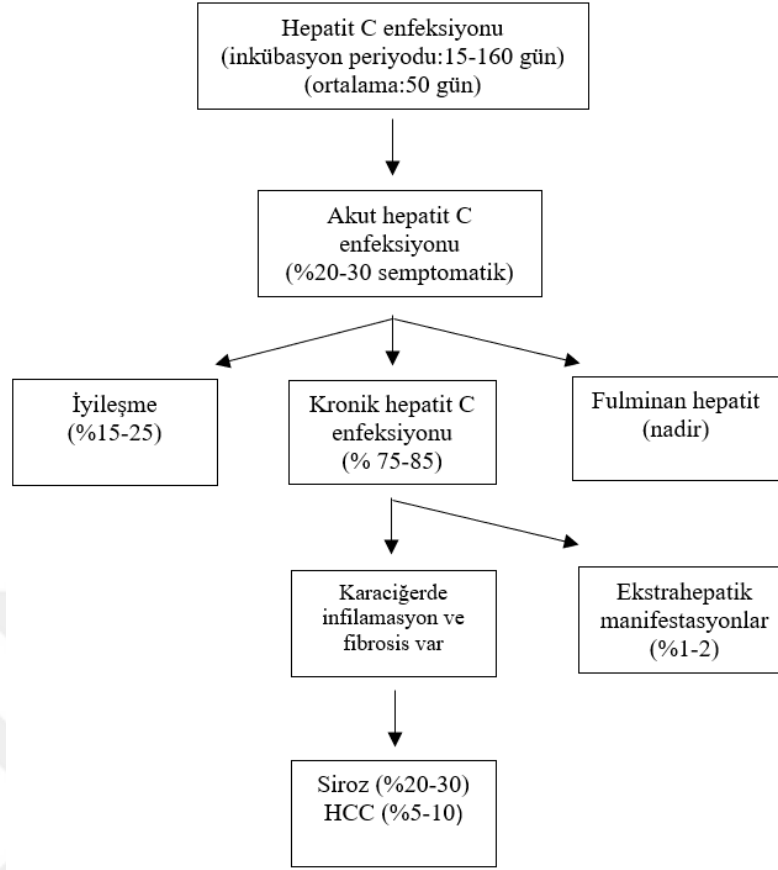
2.3 BULAŞ YOLLARI

HCV RNA, kanda, tükürükte, gözyaşında, seminal sıvıda, asit sıvısında ve beyin omurilik sıvısında tespit edilebilir; ancak, kişiden kişiye esas olarak kan ve kan ürünlerine perkütan temas ile bulaşır. Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde, damar içi uyuşturucu kullanımı, HCV'nin en sık bulaşma yoludur [24]. Oysa gelişmemiş ülkelerde, en sık bulaş nedeni; kan transfüzyonu, güvenli olmayan girişimler ve enjeksiyonlardır [12].

Perinatal bulaş, HCV ile enfekte annelerden doğan çocukların yaklaşık %3 ila %10'unda meydana gelir [25]. Cinsel yolla bulaşta yalnızca erkeklerle seks yapan HIV pozitif erkekler için HCV bulaş riskinin arttığı rapor edilmiştir [26].

2.4 HEPATİT C ENFEKSİYONU

Hepatit C virüsü hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olur. Akut HCV enfeksiyonu, HCV'ye maruz kaldıktan sonraki altı ay içinde kanda HCV RNA'nın varlığı olarak tanımlanır. Akut HCV enfeksiyonu olan hastaların %15-25'inde spontan klirens gerçekleşir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Hepatit C enfeksiyonunun klinik seyri

2.4.1. Akut Hepatit C Enfeksiyonu

Akut hepatit C enfeksiyonlu hastaların çoğu akut dönemde asemptomatik olduğu için teşhisi zordur. Hastaların yaklaşık %20-30'u semptomatik seyirlidir. Semptomlar tipik olarak bulaştan 2 ila 26 hafta (ortalama 7-8 hafta) sonra başlar. Halsizlik, mide bulantısı, iştahsızlık ve sarılık gibi semptomlar görülebilir [27]. Akut hastalık dönemi genellikle 2 ila 12 hafta sürer [28].

Hepatosit nekrozunu gösteren serum alanin aminotransferaz seviyeleri, maruziyetten 2 ila 8 hafta sonra yükselmeye başlar ve genellikle normalin üst sınırlarının 10 katından daha büyük seviyelere ulaşır [29].

HCV RNA, ilk 1-2 hafta içinde plazmada saptanabilir. Serum aminotransferaz seviyelerinin zirvesinden ve semptomların başlamasından kısa bir süre önce $10^5 - 10^7$ IU/ml arasında pik yapar. Anti-HCV antikorları ise genelde bulaştan sonraki 4-12. haftalar arasında saptanır [27]. Akut HCV enfeksiyonu şiddetli olabilir, ancak fulminan karaciğer yetmezliği nadirdir [30].

2.4.2. Kronik Hepatit C Enfeksiyonu

Akut enfeksiyon başlangıcından sonra en az 6 ay boyunca kanda HCV RNA'nın saptanması kronik hepatit C enfeksiyonu olarak tanımlanır.

Kronik hepatit C hastalarının çoğunda aralıklı olarak spesifik olmayan semptomlar görülebilir. En yaygın semptom yorgunluktur. İlerlemiş hastalık tablosunda bulantı, iştahsızlık, sağ üst kadranda ağrısı, koyu renkli idrar ve kaşıntı gibi şikayetler görülebilir.

HCV enfeksiyonu kronikleşme oranı yaş, cinsiyet, etnik köken ve akut enfeksiyon sırasında sarılık gelişimi gibi birçok faktörden etkilenir [31]. Tedavi edilmediğinde, kronik HCV enfeksiyonu karaciğer sirozuna, karaciğer yetmezliğine ve hepatosellüler karsinoma neden olabilir [32]. KHC'nin spontan klirensi nadir görülür.

2.4.3. Kronik Hepatit C'nin Ekstrahepatik Manifestasyonları

HCV ile enfekte bireylerin yaklaşık %1-2'si ekstrahepatik belirtiler geliştirmektedir. En yaygın ekstrahepatik hastalık, miks kriyoglobulinemidir. Kriyoglobulinler, kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların %50'sinde saptanır [27].

Miks kriyoglobulinemide klinik belirtilerin küçük ve orta büyüklükteki kan damarlarında dolaşan immün komplekslerin çeşitli organlarda birikiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Miks kriyoglobulinemili HCV hastalarının %25-30'unda yorgunluk, deri döküntüleri, purpura, artralji, raynaud fenomeni gibi klinik bulgular görülebilir [33].

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda sık görülen diğer ekstrahepatik belirtiler, membranoproliferatif glomerulonefrit, porfiri kutanöz tarda, liken planus ve vitiligidir. Ayrıca kronik HCV enfeksiyonu ile Hodgkin dışı ve Hodgkin lenfoma, otoimmün tirodit, Sjögren sendromu ve seronegatif artrit arasında bir ilişki olduğunu öne süren bazı veriler de vardır [34].

2.5 KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ

Tedavinin amacı HCV ilişkili siroz, hepatosellüler kanser ve ekstrahepatik hastalıkların, ölüm ve bulaşın engellenmesidir [35]. KHC tanılı tüm hastalar antiviral tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Tedavinin amacı, <15 IU/ml daha düşük saptama limitine sahip bir moleküler yöntemle değerlendirilmek üzere, tedavi bitiminden 12 hafta (KVY12) veya 24 hafta (KVY24) sonra serumda HCV RNA'nın saptanmamasıdır [35].

Hepatit C tedavisinde son yıllarda DEA tedavi seçeneklerinin ve etkinliğinin artması ile kalıcı virolojik yanıt oranları %90'ın üzerindedir.

2.5.1. Tedavi Endikasyonları

Kronik HCV enfeksiyonu olan tedavi naif veya KVV sağlanamamış tedavi deneyimli tüm hastalar herhangi bir kontrendikasyon olmadığı sürece DEA ilaçlar ile tedavi edilmelidir.

Dekompanse sirozu, ileri fibrozisi, ciddi ekstrahepatik belirtileri, karaciğer transplantasyonundan sonra HCV rekürrensi olan hastalar, komorbiditeler nedeniyle karaciğer hastalığının hızlı ilerleme riski taşıyanlar ve HCV bulaştırma riski yüksek olan kişiler tedavi için öncelikli olarak değerlendirilmelidir [35].

MELD skoru 18 ve üzerinde ve 6 aydan önce karaciğer nakli yapılabilecek olan hastaların tedavisi nakil sonrasına ertelenebilir.

2.5.2. Tedavi Kontrendikasyonları

DEA ilaç tedavisi için çok az kontrendikasyon mevcuttur. Belirli Sitokrom p450/P-glikoprotein indükleyici ajanların (karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi) kullanımı, DEA ilaç konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltması, dolayısıyla yüksek virolojik başarısızlık riski nedeniyle tüm rejimlerde kontrendikedir [35].

NS3/4A proteaz inhibitörü içeren tedavi rejimleri, dekompanse sirozlu hastalarda (CTP B ve C) ve öncesinde dekompanasyon öyküsü olan hastalarda, ilaç konsantrasyonlarının yükselmesi ve toksisite riski nedeniyle kontrendikedir [36].

Sofosbuvir (SOF) amiyodaron ile etkileşimi olup aritmilere neden olabileceği için kullanımı kontrendikedir [37].

Karaciğerle ilişkili olmayan komorbiditeler nedeniyle sınırlı yaşam beklentisi olan hastalarda tedavi genellikle önerilmemektedir.

2.5.3. Direkt Etkili Antiviral Tedavi Öncesi Değerlendirme

Hastalar kalp yetmezliği, böbrek fonksiyon bozuklukları, diyabet, diğer karaciğer hastalıkları (otoimmün hepatit, hemokromatozis) ve koenfeksiyonlar (HBV, HIV) açısından araştırılmalıdır. Kullandığı ilaçlar, alkol ve madde kullanımı sorgulanmalıdır.

Tam kan sayımı, albümin, AST, ALT, ALP, GGT, bilirubin, INR, açlık kan glukozu, kreatinin ve GFH düzeyi ölçülmelidir.

Komorbiditeleri dışlamak için otoantikörler (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM), serum demir ve demir bağlama kapasitesi ve ferritin bakılmalıdır. HbsAg, Anti-Hbs Anti-HAV IgG ve Anti- HIV tetkikleri yapılmalı, seronegatif olan hastalar aşılanmalıdır [38].

Tedavi rejimi ve süresinin belirlenmesi için karaciğer hastalığının şiddeti değerlendirilmeli, HCV genotip tayini yapılmalı ve HCV RNA yükü bakılmalıdır. Genotip 1 saptanan hastalarda subtip tayini de yapılmalıdır [35].

Sirotik hastalar tedavi öncesinde hastalığın şiddetine göre sınıflandırılmalıdır. Karaciğer hastalığının şiddetini belirlemede; klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmeli ve invaziv olmayan yöntemler tercih edilmelidir.

İnvaziv olmayan yöntemler içinde laboratuvar parametrelerine dayanan APRI (aspartat aminotransferaz /platelet oranı), Fib-4 skorları ölçülebilir ve görüntülemeye dayanan elastografi kullanılabilir.

Klinik olarak splenomegali, asit, portal hipertansiyon, özofagus varisi, palmar eritem, periferik telanjiyektaziler araştırılmalıdır. Laboratuvar olarak serum albümin ve bilirubin değerleri, protrombin zamanı değerlendirilmelidir.

Sirotik hastaların Child-Turcotte-Pugh (CTP) skorlaması ile kompanse veya dekompanse olup olmadıkları belirlenir. Asit, hepatik ensefalopati özofagus varis kanaması ve sarılık olması dekompanseasyonun belirtileridir.

Tablo 2.1: Child-Turcotte-Pugh Sınıflandırması [38]

Klinik ve Laboratuvar bulguları		1	2	3
Asit		Yok	Hafif	Orta
Serum bilirubin (mg/dl)		<2	2-3	>3
Serum albümin (gr/dl)		>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı	Saniye	<4	4-6	>6
	INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati		Yok	Derece 1-2	Derece 3-4

Sirotik hastalar Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflandırmasıyla hastalığın şiddetine göre CTP A (≤ 6 puan): kompanse siroz; CTP B (7-9 puan): ciddi fonksiyonel bozukluk; CTP C (≥ 10): dekompanse siroz olmak üzere üç sınıfa ayrılır.

2.5.4. Direkt Etkili Antiviral İlaçlar

DEA ilaçlar HCV replikasyonunu üç farklı aşamada inhibe ederler. İnhibisyon yaptıkları gen bölgesine göre

- NS3/4 gen bölgesi proteinlerini etkileyen proteaz inhibitörleri,
- NS5A gen bölgesi inhibitörleri ve
- NS5B gen bölgesinde kodlanan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (reverse transkriptaz) enzim inhibitörleri olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. [38]

Tablo 2.2: Direkt etkili antiviral ilaçların sınıflandırılması

NS3/4 proteaz inhibitörü (-previr)	NS5A enzim inhibitörü (-asvir)	NS5B polimeraz inhibitörü (-buvir)
Paritaprevir	Ledipasvir	Sofosbuvir
Simeprevir	Ombitasvir	Dasabuvir
Grazoprevir	Daklatasvir	
Voksilaprevir	Elbasvir	
Glekaprevir	Velpatasvir	
Asunaprevir	Pibrentasvir	

Sofosbuvir (SOF): NS5B RNA polimeraz inhibitörüdür. Günde tek tablet (400 mg), aç veya tok iken alınabilir. Tüm genotiplere karşı güçlü antiviral aktivite gösterir ve direnç gelişimine karşı yüksek genetik bariyere sahiptir [39]. Sofosbuvirin yaklaşık %80'i böbreklerle atılırken, %15'i feçesle atılır. Böbrek yetmezlikli hastalarda sofosbuvir için doz ayarlamasına gerek yoktur [35]. Sofosbuvir içeren rejimlerin hemodiyalize giren ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) <30 ml / dak / 1.73 m² olan hastalarda güvenli olduğu gösterilmiştir [40].

Sofosbuvir, Ledipasvir (SOF/LDV): 400 mg SOF ve 90 mg LDV sabit doz kombinasyonundan oluşan antiviral ilaçtır. Tek tablet şeklinde günde bir kez, aç veya tok alınabilir. LDV, NS5A gen bölgesi inhibitörüdür. LDV temel olarak safra ile atılmaktadır. En sık görülen yan etkiler yorgunluk ve baş ağrısıdır [35].

Sofosbuvir, Velpatasvir (SOF/VEL): Türkiye’de onaylı değildir. SOF 400 mg ve VEL 100 mg kombinasyonunu içerir. Günde bir kez aç veya tok alınabilir. SOF/VEL ile proton pompası inhibitörleri kullanılması önerilmez, eğer kullanılacaksa yemeklerle beraber alınmalıdır [35]. En sık görülen yan etkiler baş ağrısı ve bulantıdır.

Sofosbuvir, Velpatasvir ve Voksilaprevir (SOF/VEL/VOX): Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir, tek bir tablette 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir ve 100 mg voksilaprevir içeren üç ilaçlı sabit dozlu bir kombinasyondan oluşur. Yemekle birlikte günde bir kez 1 tablet olarak alınır. Voksilaprevir NS3/4A proteaz inhibitörüdür. CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Safra yolu ile atılır. Baş ağrısı, ishal ve mide bulantısı en sık bildirilen yan etkileridir [35].

Paritaprevir-ritonavir, Ombitasvir (PTV/r/OBV): PTV, NS3-4A proteaz inhibitörüdür. CYP3A4 ile metabolize olur. Bu nedenle farmakokinetik güçlendirici olarak CYP3A inhibisyonu yapan RTV ile birlikte verilir [41]. OBV ise PTV/r ile kombine kullanılan pangenotipik NS5A inhibitörüdür [42]. Günde bir sefer yiyeceklerle birlikte 2 tablet olarak kullanılır.

Paritaprevir -ritonavir, Ombitasvir ve Dasabuvir (PTV/r/OBV+DSV): DSV ise NS5B -RNA bağımlı RNA polimeraz enzim inhibitörüdür. Günde iki kez, birer tablet olarak alınmaktadır. Birçok ülkede genotip 1 hasta grubunda PTV/r/OBV+DSV kombinasyonu kullanılır [43]. PTV/r/OBV+DSV kombinasyonu için hafif düzeyde karaciğer yetmezliği (CTP-A) olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği (CTP-B) olan hastalarda önerilmemekte, ağır karaciğer yetmezliği (CTP-C) olanlarda ise kullanılması kontrendikedir [44].

Grazoprevir, Elbasvir (GZR/EBR): GZR, NS3/4 proteaz inhibitörü. EBR, NS5A inhibitörüdür. Her ikisi de pangenotipik etkili ilaçlardır. Grazoprevir 100 mg ve elbasvir 50 mg sabit doz kombinasyonundan oluşan ilaç, günde bir kez, tek tablet olarak kullanılır. Aç veya tok alınabilir. Orta ve ağır karaciğer yetmezliği (CTB B ve C) olan hastalarda kontrendikedir. En sık bildirilen yan etkileri, halsizlik, baş ağrısı ve bulantıdır.

Glekaprevir, Pibrentasvir (GLE/PİB): Sırasıyla NS3/4A proteaz inhibitörü, NS5A inhibitörü ilaçlardır. Glekaprevir 100 mg ve pibrentasvir 40 mg sabit doz kombinasyonundan oluşan pangenotipik etkili antiviral ilaçtır [45]. Yemeklerle beraber tek seferde 3 tablet alınır. Safra yolu ile atılır. Dekompanse sirozu olan (CTP B ve C) hastalarda kontrendikedir [46]. En sık bildirilen yan etkiler; baş ağrısı ve yorgunluktur [47].

Daklatasvir (DCV): Türkiye’de onaylı değildir. NS5A inhibitörü ve pangenotipik etkilidir. DCV tek tablet olarak günde iki kez alınır. DCV’in yaklaşık %90’ı feçesle, %10’u üriner yolla atılır [48].

Asunavir (ASV): NS3/4 proteaz inhibitörüdür. Günde 2 kez, tek tablet (100 mg) kullanılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Simeprevir (SMV): NS3/4 proteaz inhibitörüdür ve 150 mg kapsül günde bir kez tok iken alınmalıdır. SMV albümin ve diğer plazma proteinlerine büyük oranda bağlanır, esas olarak hepatik CYP3A ile metabolize olur ve safra yoluyla atılır [49].

Ribavirin (RBV): DEA ilaç sınıfında değildir. Kiloya göre bölünmüş 2 dozda , <75 kg olan hastalarda 1000 mg/gün, >75 kg olan hastalarda ise 1200 mg/gün olarak kullanılır [38]. En sık görülen yan etkiler; hemolitik anemi, halsizlik, döküntü ve öksürüktür [50]. RBV’nin belirgin teratojenik etkileri gösterilmiştir. Ağır böbrek yetmezliğinde veya son dönem böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir [51].

2.5.5. Güncel Tedavi Yaklaşımı

Sirozu olmayan hastalarda ve kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalarda basitleştirilmiş kronik hepatit C tedavisi

Virolojik etkinlikleri, kullanım kolaylığı, güvenliği ve tolere edilebilirlikleri nedeniyle, interferon (IFN) ve ribavirin içermeyen, pangenotipik DEA bazlı rejimler, tedavi naif veya deneyimli olup olmamasına bakılmaksızın, sirozu olmayan HCV ile enfekte hastalarda ve kompanse sirozu (CTP-A) olan hastalarda, önerilen seçeneklerdir.

HCV genotip ve subtipinin belirlenmesinin mümkün olmadığı veya fazla maliyetli olduğu yerlerde genotip ve subtip bakılmadan pangenotipik ilaç rejimleriyle basitleştirilmiş tedavi önerilmektedir [35].

Tedavi öncesi değerlendirmede, HCV viremisinin kanıtı (HCV RNA veya HCV çekirdek antijeninin varlığı) ve invazif olmayan bir yöntemle siroz varlığının veya yokluğunun gösterilmesi ve olası ilaç etkileşimlerinin kontrol edilmesi yeterlidir.

Tedavi süresini ve tedavi sonrası takibi belirleyeceğinden, tedaviden önce invazif olmayan yöntemlerle ileri düzeyde fibroz veya sirozun varlığı araştırılmalıdır. Fibroz düzeyi belirlenemez ise tedavi rejimine bakılmaksızın genel olarak 12 hafta süre ile tedavi önerilmektedir [35].

Tablo 2.3: Sirozu olmayan hastalarda ve kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalarda genotip/subtip bakılmaksızın basitleştirilmiş kronik hepatit C tedavisi [35]

Tedavi	Genotip	Siroz durumu	Tedavi deneyimi	SOF/VEL	GLE/PİB
Basitleştirilmiş tedavi	Tüm genotipler	Siroz yok	Naif	12 hafta	8 hafta
			Deneyimli		
		CTP-A	Naif		12 hafta
			Deneyimli		

Sirozu olmayan veya kompanse sirozu (Child-Pugh A) olan hastalarda genotip / subtipte dayalı KHC tedavisi

HCV genotipi ve alt tip belirlemesinin mevcut olduğu ve uygun maliyetli olduğu ve tedaviye erişimin kolay olduğu yerlerde, tedaviyi optimize etmek için genotip bakılması önerilmektedir [35].

Tablo 2.4: Sirozu olmayan veya kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalarda genotip / subtipte dayalı KHC tedavisi [35]

Tedavi	Genotip	Siroz durumu	Tedavi deneyimi	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL /VOX	GZR/EBR
Genotip ve subtipte dayalı tedavi	Genotip 1a,1b,2,4,5 ve 6	Siroz yok	Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta (sadece genotip 1b)
			Deneyimli				
		CTP-A	Naif		12 hafta		
			Deneyimli				
	Genotip 3	Siroz yok	Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır
			Deneyimli		12 hafta		
		CTP-A	Naif	12 hafta (+ribavirin)	8-12 hafta	12 hafta	
			Deneyimli		16 hafta		
	Subtip 1l,4r,3b,3g,6u ve diğerleri	Siroz yok	Naif	Bilinmiyor	Bilinmiyor	12 hafta	Hayır
			Deneyimli				
		CTP-A	Naif				
			Deneyimli				

Karaciğer nakli endikasyonu olmayan dekompanse (CTP B veya C) sirozlu veya daha önce dekompanse öyküsü olan kompanse sirozlu (CTP-A) hastalarda kronik hepatit C tedavisi

Karaciğer nakli için endikasyonu olmayan dekompanse (CTP B veya C) sirozlu hastaların sağkalımlarını etkileyen eşlik eden hastalıkları yoksa hemen tedavi edilmelidir.

Tüm genotipler için sofosbuvir/velpatasvir ve ribavirin 12 hafta süre ile önerilir. Ribavirin kullanımı kontrendike olan veya tolere edemeyen hastaların sofosbuvir/velpatasvir ile 24 hafta tedavi edilmesi önerilir [35].

Karaciğer nakli endikasyonu olan, HSK olmayan, dekompanse (CTP B veya C) siroz hastalarında tedavi:

MELD skoru <18-20 olan hastaların, karaciğer transplantasyonundan önce, MELD skoru >18-20 olan hastaların karaciğer transplantasyonundan sonra tedavi edilmesi önerilmektedir. Fakat hastaların transplantasyon için nakil listesinde bekleme süresi 6 ayı geçerse, operasyondan önce tedavi edilmelidir.

Tüm genotipler sofosbuvir/velpatasvir ve ribavirin ile 12 hafta tedavi edilmelidir. Ribavirin kontrendikasyonu olan veya tolere edemeyen hastalar, sofosbuvir/velpatasvir ile 24 hafta tedavi edilmelidir [35].

Karaciğer transplantasyonu olan hastalarda tedavi

Transplantasyon sonrası HCV enfeksiyonu nüksü olan tüm hastalar tedavi edilmelidir.

Tedaviye mümkün olduğunca erken (genellikle transplantasyondan 3 ay geçtikten sonra) başlanması önerilir.

Transplantasyon sonrası HCV nüksü olan, sirozu olmayan veya kompanse (CTP-A) sirozlu hastaların;

1. Sofosbuvir/velpatasvir ile 12 hafta (İmmünsüpresif ilaç dozu ayarlamasına gerek yoktur.),
2. Glekaprevir/pibrentasvir ile 12 hafta (Tedavi sırasında ve sonrasında immünsüpresif ilaç seviyelerinin izlenmesi ve doz ayarlaması gerekebilir.) tedavi edilmesi önerilir [35].

Transplantasyon sonrası HCV nüksü olan, dekompanse (CTP B veya C) sirozlu hastaların,

1. Sofosbuvir/velpatasvir +ribavirin kombinasyonu ile 12 hafta,
2. Sofosbuvir/velpatasvir ile 24 hafta (ribavirin kontrendike veya tolere edilemiyor ise) tedavi edilmesi önerilmektedir [35].

Diğer solid organ nakilli hastalarda tedavi:

Karaciğer dışı solid organ nakli alıcıları, transplantasyondan önce veya sonra HCV enfeksiyonu için tedavi edilmelidir.

Nakil bekleme listesindeki hastalar transplantasyon öncesinde genel önerilere göre tedavi edilebilir.

Transplantasyondan sonra ise;

1. Sofosbuvir/velpatasvir ile 12 hafta (immünsüpresif ilaç dozu ayarlamalarına gerek yoktur),
2. Glekaprevir/pibrentasvir ile 12 hafta (tedavi sırasında ve sonrasında immünsüpresif ilaç seviyelerinin izlenmesi ve doz ayarlaması gerekebilir) tedavi edilmesi önerilir [35].

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi:

Hemodiyalize giren ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) <30 ml/dak /1.73 m² olan hastalarda;

1. Glekaprevir/pibrentasvir ile 8-12 hafta (tüm genotiplerde)
2. Grazoprevir ve elbasvir ile 12 hafta (genotip 1b'de) tedavi önerilir [35].

Dekompanse (CTP B veya C) sirozu olan hastalar, GFH >30 ml/dk/1.73 m² ise sofosbuvir/ velpatasvir + ribavirin ile 12 hafta, GFH <30 ml/dk/1.73 m² ise, sofosbuvir/ velpatasvir ile 24 hafta tedavi edilir [35].

HBV koenfeksiyonlu hastalarda tedavi

HBV koenfeksiyonu olan hastalar, HCV monoifekte hastalar gibi aynı kurallarla izlenerek tedavi edilmelidir. Güncel rehberlerde HbsAg pozitif olan hastalar için DEA tedavi bitiminde 12 hafta sonrasına kadar profilaksi verilmesi önerilmektedir [35].

2.5.6. Tedavi Sonrası Takip

KVY elde edildiyse, ileri fibrozisi ve riskli davranışları olmayan hastalar takipten çıkarılabilir. Yüksek risk grubunda olan, intravenöz ilaç bağımlıları, riskli cinsel davranışları olan hastalar reenfeksiyon açısından takip edilmelidir.

KVY alınmış olsa bile sirozu olan hastalarda HSK riski ortadan kalkmadığından 6 ayda bir ultrasonografi ile kontrol edilmelidir. Tedavi öncesi özofagus varisleri varsa veya trombosit sayısı 150000'in altına düşerse 6 ayda bir endoskopi kontrolü yapılmalıdır [38].

KVY alınamayan hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. Sirotik hastalara HSK açısından 6 ayda bir ultrasonografi yapılmalıdır.

2.5.7. Direkt Etkili Antiviral İlaç Direnci ve Yönetimi

Kronik hepatit C tedavisinde tedavi başarısızlığında rol oynayan faktörler arasında; tedavi uyumu, DEA ilaç direnci, ilaç etkileşimleri, yanlış genotip/subtip tayini ya da mikst genotip olması sayılabilir [38].

NS5B polimeraz hata düzeltme aktivitesinin eksik olması nedeni ile replikasyon sırasında meydana gelen mutasyonlar sonucu DEA ilaçlara dirençli varyantlar meydana gelebilmektedir. İlaç direnci tedavi öncesinde var olabilir ya da tedavi sırasında direnç gelişebilir. Proteaz inhibitörlerine bağlı direnç genelde tedavi altında gelişir ve tedavi kesildikten sonra dirençli varyantlar kaybolur [52]. NS5A inhibitörlerine karşı dirençli suşlar geliştiğinde ise tedavi sonrası kaybolmamaktadır. NS5A inhibitörlerine direncin klinik etkisi en fazla genotip 1a ve 3 te görülmektedir [53]. Proteaz inhibitörleri genetik bariyeri düşük ilaç sınıfı iken, NS5B polimeraz inhibitörü SOF'in ise genetik bariyeri çok yüksektir [38].

Hepatit C tedavisi öncesinde rutin olarak ilaç direnci analizi yapılması önerilmemektedir [54]. Ancak DEA tedavi ile KVY sağlanamayan hastalara yeniden tedavi başlanması planlandığında direnç testi yapılabilir [35]. Ülkemizde DEA ilaç direnci konusunda veriler kısıtlıdır. Henüz rutin olarak kullanımda olan standardizasyonu yapılmış bir test yoktur. Bu nedenle DEA ilaçlarla ikinci kez tedavi yapılması planlanan hastalara genetik bariyeri yüksek daha önce verilen DEA ilaçlar çapraz direnç göstermesi beklenmeyen ilaçlar verilmelidir [38].

2.5.8. Ülkemizde Uygulanan Güncel Sağlık Uygulama Tebliği

Tablo 2.5: Sosyal güvenlik kurumu güncel sağlık uygulama tebliği

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

En son güncellenen SUT' ta DEA tedavi ajanlarına cevapsız hastalara yeniden tedavi başlanması geri ödeme kapsamına girmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu retrospektif çalışma; 1 Ocak 2016 ve 1 Ocak 2020 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran kronik hepatit C tanılı hastaların verileri elektronik ortamda taranarak yapıldı.

DEA tedavi almış hastaların, hastane sisteminde kayıtlı klinik, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri retrospektif olarak incelendi ve kriterlere uygun olanlar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş veya üzerinde olmak
2. En az 6 ay veya daha uzun süredir HCV RNA pozitifliğinin olması
3. Tedavi naif veya deneyimli olmak
4. Belirtilen tarihlerde DEA tedavi almış ve tedavinin sonlanmış olmasıdır.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Tedavi başladıktan sonra poliklinik takibine gelmemiş olmak
2. Diğer kronik karaciğer hastalıklarının bulunması (alkolizm, otoimmün hepatit, hemokromatozis, Wilson hastalığı vb.)

Tedaviler çalışmanın yapıldığı tarih aralığında yayınlanan 2016 - 2020 yılları arasında SUT'ta belirtildiği şekilde uygulanmıştır.

3.2 ÇALIŞMA PLANI

Hastaların cinsiyet, yaş, HCV RNA seviyesi ve genotipi, biyopsi sonuçları (HAİ ve fibroz derecesi), siroz bilgisi, tanı tarihi, tanı sırasında eşlik eden hastalıkları (böbrek yetmezliği, kalp hastalığı, hipertansiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, diyabet ve varsa bunların dışındaki hastalıkları), koenfeksiyon varlığı (HBV, HIV) kaydedildi.

Daha önceden tedavi alıp almadıkları, deneyimli hastaların almış oldukları tedaviler, çalışma sırasında almış oldukları DEA tedavi ve bu tedavinin süresi belirtildi.

Primer sonlanım noktası KVY olarak belirlendi. Bununla birlikte tedavi sonu yanıt hızlı ve erken virolojik yanıt da belirlendi.

Çalışma sonunda hastalık durumu bilgisi HVY, EVY, KVY, yanıtsızlık, nüks ve reenfeksiyon tanımlarından biri ile verildi.

Hastaların tedavi başlangıç noktasında, tedavinin 4. haftasında, tedavinin sonunda, tedavi bitiminden 12 hafta ve 24 hafta sonrasında; HCV RNA, AST, ALT, albümin, total bilirubin, INR, AFP, GGT, ALP, üre, kreatin, trombosit sayısı değerlerine bakıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırılarak tedavi ile düzelmenin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastaların aldıkları tedaviler ve tedavi süresi, hastaların tedavi aldıkları sırada yayınlanan sağlık uygulama tebliğinde (SUT) belirtildiği gibi düzenlenmiştir.

3.3 TANIMLAR

Hızlı virolojik yanıt (HVY): Tedavinin 4. Haftasında HCV RNA'nın serumda saptanamamasıdır.

Erken virolojik yanıt (EVY): Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın serumda saptanamamasıdır.

Tedavi sonu virolojik yanıt (TSY): Tedavi bitiminde HCV RNA'nın saptanamaz olmasıdır.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY): Tedavi bitiminden sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) HCV RNA'nın saptanamamasıdır.

Kısmi yanıt: HCV tedavisinin 12. haftasında HCV RNA'nın başlangıç değerine göre 2 log 10 dan daha fazla düşmesi fakat tedavi bitiminden sonra 12.ve 24 haftada HCV RNA saptanabilir düzeyde olmasıdır.

Gecikmiş viral yanıt: Tedavinin 12 haftasında 2 log 10'dan fazla düşme olması ve saptanabilir olan viral yükün 24. haftada saptanamaz olmasıdır.

Tedaviye yanıtsızlık: HCV tedavisinin 12. haftasında HCV RNA'nın başlangıç değerine göre 2 log 10 dan daha az düşmesidir.

Nüks: Tedavi sonunda HCV RNA saptanamazken, tedavi sonrası 24 haftada HCV RNA'nın yeniden saptanabilir düzeylere ulaşmasıdır.

Reenfeksiyon: Kalıcı virolojik yanıt elde edildikten sonra hastaların tekrar HCV ile enfekte olmalarıdır.

3.4 İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Tanımlayıcı istatistikler sayı (yüzde) ya da ortanca (%25-%75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler Pearson ki-kare testi ya da Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım varlığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Direkt etkili ajan kullanmadan önceki ve kullandıktan sonraki laboratuvar değerleri karşılaştırılırken; normal dağılım varsa bağımlı gruplar t-testi, normal dağılım yoksa Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analizler ve görselleştirmeler R versiyon 4.0.2 (a language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org>) ile yapıldı. İki yönlü p değerinin <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde 1 Ocak 2016 ve 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında DEA tedavi düzenlenen 122 hasta vardı. İlaç raporunun çıkarıldıktan ve reçeteleri düzenlendikten sonra hastaneye tekrar başvurularının olmadığı görülen 8 hasta çalışmadan çıkarıldı. Bu hastaların 7'sinin yabancı uyruklu olduğu ve sosyal güvenlik sigortalarının olmadığı görüldü. KVY12 veya KVY24 takiplerine gelmeyen 16 hasta vardı. Bu hastalar içinden 10'unun tedavi sonu kontrollerine geldikleri, yapılan tahlillerde tedavi sonu yanıtlarının olduğu görüldü. Diğer 6 hastanın ise tedavinin 4. veya 12. haftası kontrollerinden en az birine geldikleri tedaviye yanıt alındığı izlendi. Değerlendirme 114 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların 40'ı (%35,1) erkek, 74'ü (%64,9) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 56.7 ± 13.5 yaş bulundu. Çalışmaya alınan 76 (%66,7) hastanın en az bir kronik hastalığı, 4 (%3,51) hastanın damar içi madde kullanımı vardı. Hastaların demografik verileri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

	N=114
Yaş (yıl)	56.7 ± 13.5
Cinsiyet	
Erkek	40 (%35,1)
Kadın	74 (%64,9)
Ek hastalık	76 (%66,7)
Damar içi madde kullanımı	4 (%3,51)

Kronik hepatit C tanısından DEA tedavi başlanan kadar geçen süre ortalanca 37,5 [10,2;75,5] aydı. Çalışmamıza alınan 45 (%39,5) hasta tedavi deneyimli olup bu hastaların 39'u (%86) öncesinde 1 kür tedavi almışken, 3'ü (%6) 2 kür, diğer 3'ü (%6)

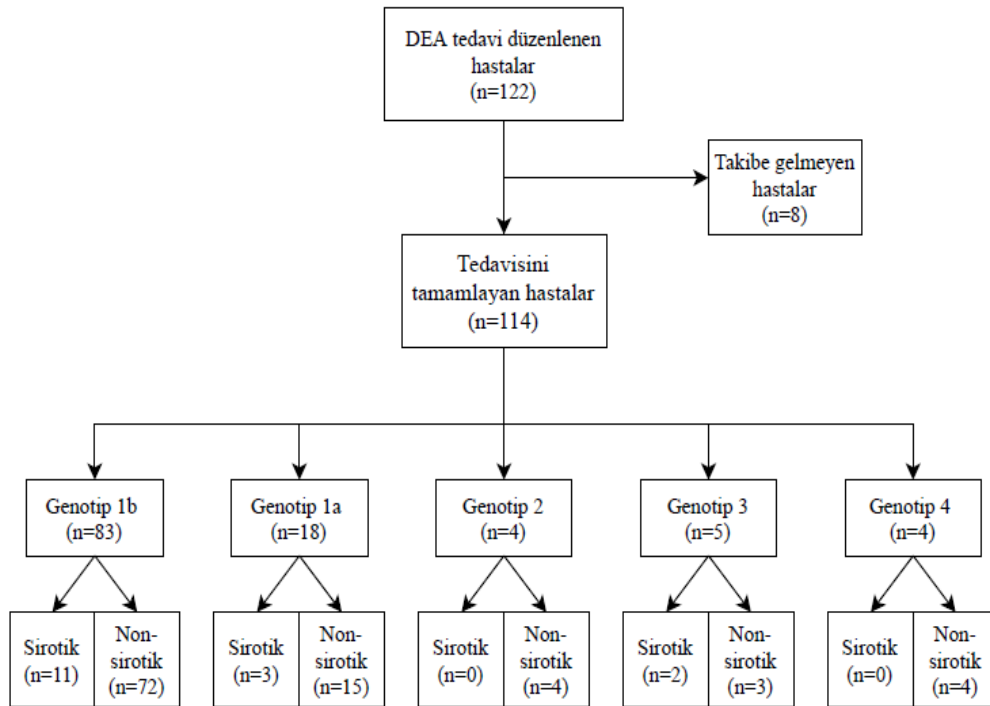
ise 3 kür tedavi almıştı. En sık olarak 35 (%77,7) hastada pegile interferon- α (PegIFN) + RBV tedavi deneyimi mevcuttu; telaprevir deneyimi olan 8 (%17,7), boseprevir deneyimi olan 1 (%2,2) hasta vardı. Yabancı uyruklu bir hastanın daha önce kendi ülkesinde Sofosbuvir/daklatasvir deneyimi olmuştu. Tedavi deneyimli hastaların daha önce aldıkları tedavilerin dağılımı Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Tedavi Deneyimli Hastaların Daha Önce Aldıkları Tedavilerin Dağılımı

	N=45
PegIFN + RBV	35 (%77.7)
PegIFN + RBV+ Telaprevir	8 (%17.7)
PegIFN + RBV+ Boseprevir	1 (%2,2)
Sofosbuvir+ Daklatasvir	1 (%2,2)

PegIFN: pegile interferon, RBV: ribavirin

Genotip dağılımına göre incelediğinde en sık genotip 1, 101 (% 88.5) görüldü. Genotip 1 ile enfekte hastalar içerisinde genotip 1b ile enfekte olan hasta sayısı 83 (%72,8), genotip1a ile enfekte olan hasta sayısı 18 (%15,7) idi. Genotip 2 ile enfekte 4 (%3.5), genotip 3 ile enfekte 5 (%4.3), genotip 4 ile enfekte 4 (%3.5) hasta vardı. Hastaların genotip dağılımı ve siroz durumu Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Hastaların genotipe göre siroz dağılımları

Tablo 4.3: Hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar özellikleri

	N=114
HCV tanı süresi (ay)	37.5 [10.2;75.5]
Tedavi deneyimi	45 (%39.5)
Siroz durumu	
Sirotik (kompanse)	16 (%14.0)
Sirotik olmayan	98 (%86.0)
Koenfeksiyon	
HBV	2 (%1.75)
HIV	0
HCV genotipi	
Genotip 1b	83 (%72,8)
Genotip 1a	18 (%15,7)
Genotip 2	4 (%3.5)
Genotip 3	5 (%4.3)
Genotip 4	4 (%3.5)
HCV RNA (IU/ml)	2356980 [485526;10365881]
ALT (U/L)	44.0 [26.0;69.8]

HCV: Hepatit C virüsü, HBV: Hepatit B virüsü, HIV: Human Immunodeficiency Virus,
ALT: Alanin aminotransferaz,

Hastaların 98'i (%86) hasta sirotik değildi, 16 (%14) hasta kompanse sirotikti. Dekompase sirozu olan hasta yoktu. İki (%1.75) hastada HBV koenfeksiyonu vardı.

Hastaların tedavi öncesi HCV RNA düzeylerinin ortalanca değeri; 2356980 [485526;10365881] IU/ml, ALT düzeylerinin ortalanca değeri; 44.0 [26.0;69.8] U/L olarak saptandı. Hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 4.3' te verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda en sık görülen komorbiditeler; hipertansiyon 48 (%42,1), diyabet 22 (%19,3), kalp hastalığı 15 (%14,2) olarak saptandı. Kronik böbrek yetmezliği olan 5 (%4,4) hasta, renal transplantasyon öyküsü olan 2 (%1,8) hasta vardı. Renal transplantasyon öyküsü olan hastalardan birinde kronik rejeksiyon gelişmişti ve diyaliz bağımlıydı. Diyaliz bağımlı olan hasta sayısı 4'tü (%3,5). Tedavi başlandığında 1 (%0,9) hastanın hepatosellüler karsinom tanısı mevcuttu. Hastaların komorbiditeleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4: Çalışmaya alınan hastaların komobiditeleri

Ek hastalık	N(%)
Hipertansiyon	48 (%42,1)
Diyabet	22 (%19,3)
Kalp hastalığı	15 (%14,2)
Astım	11 (%9,6)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	7 (%6,1)
Kronik böbrek hastalığı	5 (%4,4)
Renal Nakil	2 (%1,8)
Diyaliz bağımlı	4 (%3,5)
Tiroid fonksiyon bozukluğu	5 (%4,4)
Romatolojik hastalık	3 (%2,7)
Hepatosellüler karsinom	1 (%0,9)
Hiperlipidemi	6(%5,3)
Osteoporoz	6(%5,3)
Diğer	7 (%6,1)

Hastaların 39'u (%34,2) SOF/LDV, 11'i (%9,6) SOF/LDV+RBV, 4'ü (%3,5) SOF+RBV olmak üzere 54 (%47,3) hasta SOF temelli rejimler aldı. 44 (%38,5) hasta PTV/r /OBV +DSV, 10 (%8,7) hasta PTV/r /OBV+DSV +RBV, 3 (%2,6) hasta PTV/r /OBV +RBV olmak üzere 57 (%50) hasta PTV/r /OBV temelli rejim aldı.

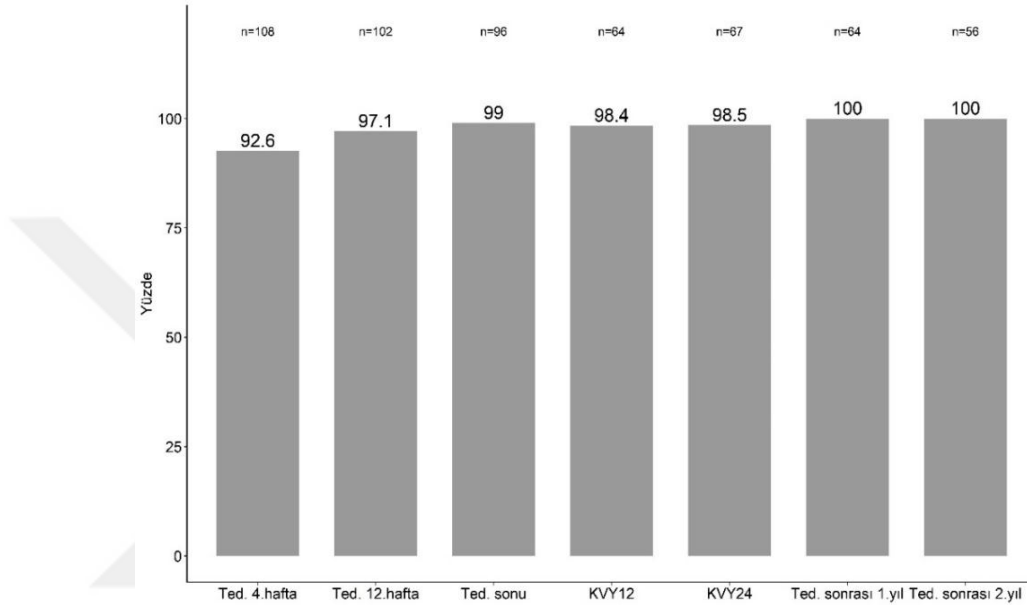
Ülkemizde 28 Aralık 2018 tarihinde yayınlanan SUT ile SGK geri ödeme kapsamına alınan GLE/PIB rejimi alan 2 (%1,7) hasta vardı. Genotip 3 ve DEA ile tedavi deneyimi olan yabancı uyruklu bir hasta kendi imkanları ile ülkesinden getirttiği SOF/VEL+RBV rejimini kullandı. Çalışmaya alınan hastaların aldıkları DEA ilaç rejimleri Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Hastaların aldıkları direkt etkili antiviral tedavi rejimi

Direkt etkili antiviral tedavi rejimi	N=114
Sofosbuvir/ Ledipasvir	39 (%34,2)
Sofosbuvir/ Ledipasvir+ Ribavirin	11 (%9,6)
Sofosbuvir+ Ribavirin	4 (%3,5)
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir	44 (%38,5)
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir + Ribavirin	10 (%8,7)
Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + Ribavirin	3 (%2,6)
Glekaprevir /Pibrentasvir	2 (%1,7)
Sofosbuvir /Velpatasvir+Ribavirin	1 (%0,8)

4.1 HIZLI, ERKEN VE KALICI VİROLOJİK YANIT ORANLARI

KVY oranları tedavi bitiminden sonra 12. veya 24. haftada kontrollerine gelen 98 hasta üzerinden belirlendi. KVY12 ve 24 kontrollerinden en az birine gelmeyen 16 hasta KVY açısından değerlendirmeye alınmadı. Tedavinin 4. haftasında ve 12. haftasında ve tedavi sonunda bakılan HCV RNA düzeylerine göre HVY ve EVY açısından değerlendirildi.



Şekil 4.2: Hastaların tedavi sırasında 4. ve 12. haftada, tedavi sonunda ve tedavi sonrası 12. haftada, 24. haftada, 1. yıl ve 2. yılda virolojik yanıt oranları

Hastalar virolojik yanıtlarına göre değerlendirildiğinde 4. haftasında HCV RNA kontrolü yapılan 108 hastanın 100 (%92.6)'ünde HVY alındı. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA bakılan 102 hastanın 99 (%97.1)'unda EVY alındı. Hastaların tedavi sırasında 4. ve 12. haftada ve tedavi sonrası 3. ay, 6. ay, 1. yıl ve 2. yıl virolojik yanıt oranları Şekil 4.2.'de özetlenmiştir.

KVY12 veya KVY24 kontrollerinden en az birine gelmeyen 16 hastanın 12'sinde EVY, diğer 4 hastada HVY alındığı görüldü.

KVY12 veya KVY24 kontrollerinden en az birine gelen 98 hastanın 95 (%96,9)' inde KVY elde edildi. 2 (%2,04) hastada nüks, 1 (%1,02) hastada tedaviye yanıtızsızlık vardı. 1 (%1,02) hastada reenfeksiyon görüldü. Hastaların virolojik yanıt durumları Tablo 4.6' da özetlenmiştir.

Tablo 4.6: Çalışmaya alınan hastaların virolojik yanıt durumları

	N=108	N
Hızlı virolojik yanıt		108
Var	100 (%92.6)	
Yok	8 (%7.41)	
Erken virolojik yanıt		102
Var	99 (%97.1)	
Yok	3 (%2.94)	
Kalıcı virolojik yanıt		98
Var	95 (%96,9)	
Yok	3 (%3,06)	
Tedavi yanıtı		98
Var	1 (%1.02)	
Yok	97 (%99.0)	
Nüks		98
Var	2 (%2.04)	
Yok	96 (%98.0)	
Reenfeksiyon		99
Var	1 (%1.01)	
Yok	98 (%99.0)	

Reenfeksiyon görülen hasta damar içi uyuşturucu bağımlısıydı. Genotip 1b ile enfekte ve SOF/LDV tedavisinin 4. ve 12. haftasında HCV RNA saptanamaz düzeyde olan tedavi bittikten sonra KVV12 ve KVV24 kontrollerine gelmeyen hastanın tedavi bittikten 3 yıl sonra genotip 1a ile reenfekte olduğu görüldü.

Tablo 4.7: Kalıcı viral yanıt elde edilemeyen hastaların tanımlayıcı özellikleri

Hasta	Nüks 1	Nüks 2	Tedavi yanıtı
Cinsiyet	Erkek	Kadın	Kadın
Yaş	56	66	50
Genotip	2	2	1b
Siroz	Yok	Yok	Yok
Tedavi deneyimi	Naif	PegIFN+RBV	Naif
DEA tedavi	SOF+ RBV	SOF+ RBV	PTV/r /OBV +DSV

SOF+RBV:Sofosbuvir/Ribavirin,PTV/r/OBV/DSV:Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir+Dasabuvir, PegIFN+RBV:Pegile interferon+Ribavirin

Nüks görülen hastalar genotip 2 ile enfekteydi. Her ikisi de SOF+ RBV tedavisi almıştı. Hastalardan biri naif, non-sirotik erkek hastaydı. Diğer PegIFN+RBV deneyimli, non-sirotik kadın hastaydı. Tedaviye yanıtı olmayan hasta genotip 1b ile enfekte, naif, non-sirotik kadın hastaydı. DEA ilaç rejimi olarak PTV/r/OBV +DSV tedavisi almıştı.

Tablo 4.8: Kalıcı virolojik yanıt alınan ve alınmayan hastaların yaş, cinsiyet, genotip, siroz durumu ve tedavi deneyimi açısından karşılaştırılması

	var N=95	yok N=3	p	N
Cinsiyet			1.000	98
Erkek	27 (%28.4)	1 (%33.3)		
Kadın	68 (%71.6)	2 (%66.7)		
Yaş	57.5 ±13.6	62.0 ±10.4	0.532	98
Genotip			0.012	98
Genotip 1	85 (%89.5)	1 (%33.3)		
Genotip 2	2 (%2.11)	2 (%66.7)		
Genotip 3	4 (%4.21)	0 (%0.00)		
Genotip 4	4 (%4.21)	0 (%0.00)		
Siroz durumu			1.000	98
Sirotik (kompanse)	15 (%15.8)	0 (%0.00)		
Sirotik olmayan	80 (%84.2)	3 (%100)		
Tedavi deneyimi			1.000	98
Var	40 (%42.1)	1 (%33.3)		
Yok	55 (%57.9)	2 (%66.7)		

KVY alınan ve alınmayan hastalar yaş, cinsiyet, genotip, siroz durumu ve tedavi deneyimi açısından karşılaştırıldı. Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı. Genotip 1 ile enfekte 1 hastadan ve genotip 2 ile enfekte 2 hastadan KVY alınmadı. Genotip 3 ve 4 ile enfekte hastaların hepsinde KVY elde edildi. KVY yanıt alınamayan 3 hasta da sirotik değildi ve biri tedavi deneyimli iken diğer ikisi naif hastalardı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, genotip, siroz durumu ve tedavi deneyimi açısından anlamlı fark bulunmadı. Karşılaştırılan parametreler ve p değerleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Siroz durumu, tedavi deneyimi ve genotiplere göre kalıcı virolojik yanıt oranları

Özellik	N=98
Siroz durumu	
Sirotik	%100 (15/15)
Sirotik olmayan	%96,3 (80/83)
Tedavi deneyimi	
Naif	%96,4 (55/57)
Deneyimli	%97,5 (40/41)
Genotip	
Genotip 1	%98,6 (85/86)
Genotip 2	%50 (2/4)
Genotip 3	%100 (4/4)
Genotip 4	%100 (4/4)

Sirozu olmayan hastalarda KYY oranı %96,3 iken sirotik hastalarda KYY oranı %100 idi. Tedavi deneyimsiz ve tedavi deneyimli hastalar karşılaştırıldığında ise KYY oranları sırası ile %96,4 ve %97,5 bulundu.

Genotiplere göre KYY oranlarına bakıldığında; genotip 1 ile enfekte hastalarda %98,6, genotip 2 ile enfekte hastalarda %50, genotip 3 ile enfekte hastalarda %100, genotip 4 ile enfekte hastalarda %100 saptandı.

Genotip 1 ile enfekte hastalar tedavi rejimlerine göre KYY açısından değerlendirildiğinde, SOF/LDV±RBV bazlı rejim alanlarda KYY oranı %100 (41/41), PTV/r/OBV +DSV±RBV bazlı rejim alanlarda KYY oranı %97,7 (44/45) saptandı.

4.2 ÖZELLİKLİ HASTA GRUPLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 4.10: HBV koenfeksiyonu olan hastaların tanımlayıcı özellikleri

Hasta	Hasta 1	Hasta 2
Cinsiyet	Kadın	Kadın
Yaş	60	47
Genotip	1b	1a
Siroz	Yok	Yok
Tedavi deneyimi	PegIFN+RBV	Yok
DEA tedavi	SOF/LDV	PTV/r /OBV +DSV
HbsAg	Pozitif	Pozitif
HbeAg	Negatif	Negatif
Anti-Hbe	Pozitif	Pozitif
HBV DNA (IU/L)	71	Negatif
Antiviral tedavi (HBV için)	Yok	Yok

SOF/LDV:Sofosbuvir/Ledipasvir,PTV/r/OBV/DSV:Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir+Dasa buvir, PegIFN+RBV:Pegile interferon+Ribavirin, HBV: Hepatit B virüsü

İki kadın hastanın DEA tedavi başlandığında HbeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonu (inaktif taşıyıcı) tanısı vardı. Nükleozid veya nükleotid analogu kullanmıyorlardı. Hastalardan her ikisinde de tedavi bittikten sonra HbsAg seroklirensi gelişti.

Hastalardan biri PegIFN +RBV deneyimli, genotip 1b ile enfekte ve non-sirotikti. 24 hafta SOF/LDV tedavisi alan hastanın tedavi bittikten 3 yıl sonra HbsAg seroklirensi gelişti. Diğer hasta naif, genotip 1a ile enfekte, non-sirotik olup 12 hafta PTV/r/OBV +DSV ile tedavi edilmişti ve tedavi bittikten 2 yıl sonra HbsAg seroklirensi gelişti.

Antiviral tedavi alan 5 hastada kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Bu hastaların 4'ü düzenli olarak hemodiyaliz almaktaydı.

Genotip dağılımına bakıldığında; 1 hasta genotip 1a, 2 hasta genotip 1b, 2 hasta genotip 4 ile enfekteydi. Genotip 1a ile enfekte olan hasta kompense sirotik (CTP-A) idi. Genotip 1a ve 1b olan hastalar PTV/r/OBV+DSV 12 hafta aldı. Genotip 4 olan hastalardan biri tedavi deneyimliydi. Tedavi deneyimli olan hasta SOF/LDV 24 hafta, naif olan ise PTV/r/OBV+RBV 12 hafta aldı.

Diyalize giren tüm hastalarda KVV elde edildi. Hemodiyaliz gerektirmeyen KBY olan hastanın tedavi bittikten sonra kontrollerine gelmediği, fakat HVV ve EVV elde edildiği görüldü.

Tablo 4.11: Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların özellikleri

Hasta	N=5	N
Genotip		5
Genotip 1a	1	
Genotip 1b	2	
Genotip 4	2	
Siroz durumu	1(%20)	5
Tedavi deneyimi	1(%20)	5
DEA tedavi rejimi		5
Sofosbuvir/Ledipasvir	1(%20)	
Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir+Dasabuvir	3(%60)	
Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir	1(%20)	
Kalıcı virolojik yanıt	4(%100)	4

DEA: Direkt etkili antiviral

Renal transplantasyon yapılan 2 hasta vardı. Hastalardan 2'si de naif, non-sirotik ve genotip 1b ile enfekte idi. Birinde DEA tedavi başlanmadan önce kronik rejeksiyon gelişmişti ve hemodiyaliz bağımlı hastalardan biriydi. Diyaliz bağımlı olan PTV/r/OBV+DSV 12 hafta, diğeri ise SOF/LDV 12 hafta aldı. İki hastada da KVV elde edildi.

DEA tedavi başlandığında HSK tanısı olan bir hasta vardı. Genotip 1b ile enfekte, naif, non-sirotik idi. DEA tedavi olarak PTV/r/OBV+DSV 12 hafta alan hastanın tedavi bitiminde HCV RNA saptanamaz düzeydeydi fakat tedavi sonrası HCV RNA takibi yapılmamıştı.

4.3 LABORATUVAR PARAMETRELERİ

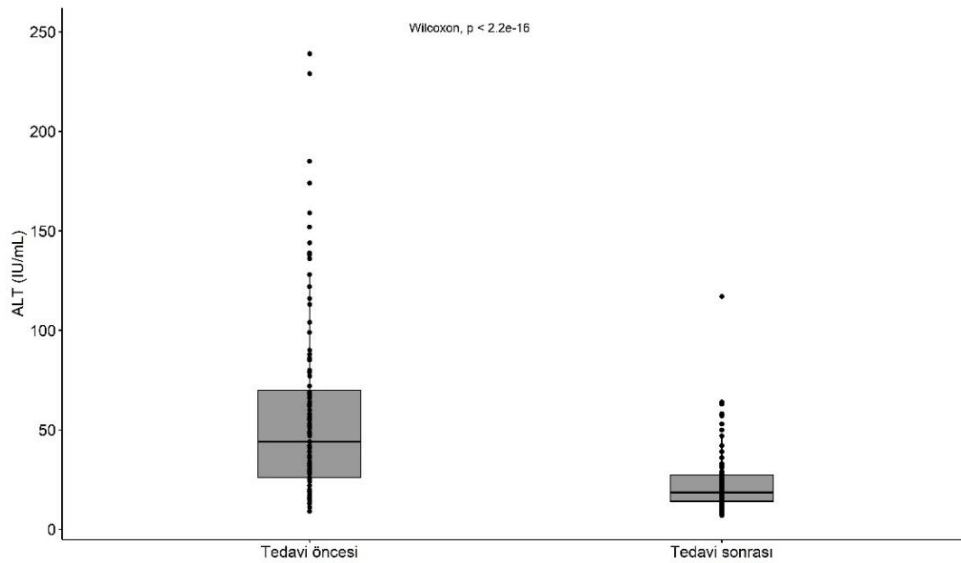
Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT, trombosit sayısı, albümin, AFP, INR düzeyleri karşılaştırıldı. Karşılaştırılan laboratuvar parametreleri ve p değerleri Tablo 4.8’de sunulmuştur.

ALT’nin tedavi öncesi ortanca değeri; 44 [26.0;69.8] iken, tedavi sonrası ortanca değeri; 18.5 [14.0;27.2] bulundu. Tedavi sonrası ALT değerinin anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p \leq 0.001$). ALT’nin tedavi öncesi ve sonrası değişim grafiği Şekil 4.3.’te verilmiştir.

Tablo 4.12: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

Laboratuvar parametreleri		<i>p</i>	N
ALT (U/L)		<0.001	112
Tedavi öncesi	44.0 [26.0;69.8]		
Tedavi sonrası	18.5 [14.0;27.2]		
Trombosit sayısı (/mm ³)		0.15	111
Tedavi öncesi	201405 ±74590		
Tedavi sonrası	206099 ±75484		
Albümin (gr/dl)		0.16	77
Tedavi öncesi	4.20 [4.00;4.40]		
Tedavi sonrası	4.20 [3.90;4.30]		
AFP (ng/mL)		<0.001	67
Tedavi öncesi	4.19 [2.77;8.04]		
Tedavi sonrası	3.23 [2.23;5.85]		
INR		0.83	78
Tedavi öncesi	1.04 [0.99;1.12]		
Tedavi sonrası	1.04 [0.99;1.13]		

ALT: alanin aminotransferaz, AFP: alfa fetoprotein, INR: international normalized ratio

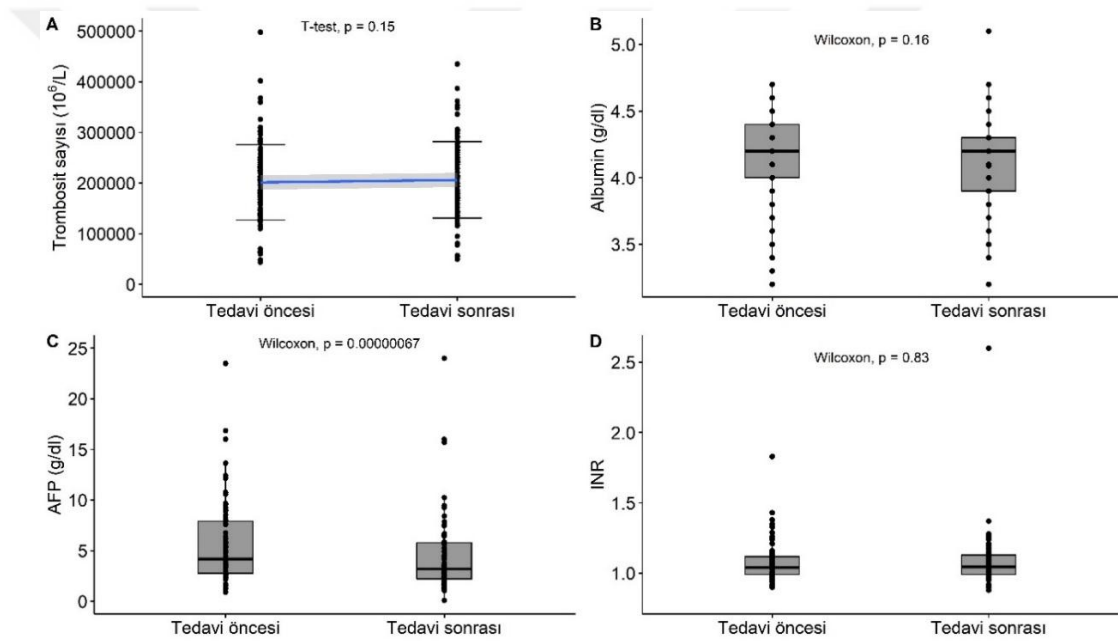


Şekil 4.3: Alanin aminotransferaz değerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi

AFP tedavi öncesi ortalama değeri; 4.19 [2.77;8.04], tedavi sonrası ortalama değeri; 3.23 [2.23;5.85] saptandı. Tedavi sonrası AFP değeri anlamlı olarak azalmıştır ($p \leq 0.001$).

Tedavi öncesi trombosit sayısı ortalama değeri; 201405 $\pm$ 74590, tedavi sonrası ortalama değeri 206099 $\pm$ 75484 idi. İkisi arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.15$). Albümin tedavi öncesi ortalama değeri; 4.20 [4.00;4.40], tedavi sonrası ortalama değeri; 4.20 [3.90;4.30] olup anlamlı fark saptanmadı ($p=0.16$). INR tedavi öncesi ortalama değeri; 1.04 [0.99;1.12], tedavi sonrası ortalama değeri; 1.04 [0.99;1.13] idi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.83$).

Tedavi öncesi ve sonrası trombosit sayısı, albümin, AFP ve INR değişim grafikleri Şekil 4.4.'de verilmiştir.



Şekil 4.4: Tedavi öncesi ve sonrası trombosit sayısı, albümin, alfa fetoprotein ve INR (international normalized ratio) değerlerinin değişim grafikleri

4.4 YAN ETKİ

Tedavi verdiğimiz hastalar arasında, yan etki veya başka nedenlerden dolayı tedavisi kesilen hasta olmadı. Hastaların çoğunluğu tedaviye uyumluydu ve toleransları iyiydi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2030 Yılı Viral Hepatit Eliminasyon Hedeflerinden biri hepatit C virüsünün eradikasyonudur. Ne yazık ki; birçok ülkede KHC tanılı hastaların tedaviye erişim olanakları sınırlıdır. Uluslararası bir matematik modeline göre Türkiye'de HCV enfeksiyonu için olası tanı oranı %16 ve olası tedavi oranı %0,8 saptanmıştır [55].

Çalışmamızda kronik hepatit C tanısı ile ilaç raporu ve reçetesi düzenlendikten sonra ilaçlarını almadığı için değerlendirmeye alınmayan 8 hasta vardı. Bu hastaların 7'si yabancı uyruklu olup sosyal güvenlik sigortaları yoktu. Ülkemizde yabancı uyruklu hastaların tedavilerinin SGK tarafından geri ödemesi yapılmamaktadır. Hastalar da yüksek maliyetli olan direkt etkili antiviral tedavileri kendileri karşılayamamaktadır. Tedavi almayan bir hastanın ise COVID19 pandemisi dolayısıyla tedavisine başlanamadığı ve poliklinik takibine gelmediği öğrenildi. Pandemi koşullarında poliklinik hizmetlerinin kısıtlı olması, hastaların hastaneye başvurularının azalması nedeni ile tanı ve tedavi imkanı azalmıştır. Günümüzde COVID19 pandemisi HCV eliminasyonun önündeki en büyük engellerden biridir.

Kronik hepatit C tedavisinde daha önce kullanılan PegIFN ve RBV tedavisinin yan etkisi fazla, virolojik yanıt oranları düşüktü. Son yıllarda daha yüksek etkinliğe ve daha iyi bir güvenlik profiline sahip direkt etkili antiviral tedavi rejimleri bulunması ile KVV oranları arttı. Böylelikle HCV prevalansı tüm dünyada ve ülkemizde düşüş göstermektedir.

Kronik hepatit C hastalarında DEA tedavi etkinliğini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda DEA tedavi alan KHC hastalarında, KVV oranları %90'ın üzerinde bildirilmiştir [56]. Çalışmamızda KVV oranı %96,9 saptandı.

DEA'lerin ülkemizde geri ödeme kapsamında sınırlı seçenekleri olmasına rağmen diğer küresel klinik çalışmalara benzer KVV oranları gözlemlendi.

Ülkemizde 2018 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada KHC hastalarında genotip 1 sıklığı %82.92 bulunmuştur [23]. Çalışmamızda genotip 1 sıklığı %88.5 olarak saptandı. Genotip dağılımı diğer çalışmalarla benzer bulundu.

Dünyanın çeşitli bölgelerinden yapılan farklı çalışmalarda damar içi ilaç bağımlılarında genotip dağılımı değişkendir. Çalışmamızda damar içi ilaç bağımlısı olan 4 hastanın genotip dağılımına bakıldığında genotip 1b ile 2, genotip 1a ve genotip 4 ile enfekte 1'er hasta vardı. Ülkemizde Çukurova bölgesinde yapılan, damar içi ilaç bağımlısı 87 hastanın genotip dağılımının incelendiği bir çalışmada en sık genotip 3 (%58,6), sonrasında genotip 2 (%29,9) ve genotip 1 (%11,5) saptanmıştır [57].

Yapılan çalışmalarda SOF/LDV tedavisi alan genotip 1 ile enfekte hastalarda KVV oranları %94-99 saptanmıştır [58]. PTV/r/OBV+DSV rejimi alan genotip 1b ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalarda ise KVV oranları %96-100 bulunmuştur [44]. Ülkemizde yapılan yapılan bir çalışmada genotip 1 ile enfekte, SOF/LDV ve PTV/r/OBV+DSV ile tedavi edilen hastalarla KVV oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır [59]. Çalışmamızda genotip 1 ile enfekte hastalar tedavi rejimlerine göre KVV açısından değerlendirildiğinde, SOF/LDV bazlı rejim alanlarda KVV oranı %100, PTV/r/OBV+DSV bazlı rejim alanlarda KVV oranı %97,7 saptanmıştır. Genotip 1 ile enfekte hastalarda KVV açısından her 2 tedavi rejimi arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Klinik çalışmalarda karaciğer hastalığının şiddetinin artması ile KVV oranlarının giderek azaldığı gösterilmiştir. Gerçek yaşam verilerinin sunulduğu bir çalışmada sirotik olmayan, kompanse sirotik ve dekompanse sirotik olan hastalarda KVV oranları sırası ile %96, %95.5, % 90.4 saptanmıştır [60].

Genotip 1b ile enfekte ve kompanse sirozu olan PTV/r/OBV +DSV+RBV ile tedavi edilen hastalarda KVV oranı %100 bulunmuştur [61]. Başka bir çalışmada genotip 1 ile enfekte, sirotik olup, PTV/r/OBV bazlı tedavi rejim alan, naif ve tedavi deneyimli hastalarda KVV oranı sırası ile %97,9 ve %96,2 saptanmıştır [62]. Bizim çalışmamızda sirozu olmayan hastalarda KVV oranı %96,3 iken sirotik hastalarda KVV oranı %100 bulunmuştur. Fakat çalışmamızda sirotik hasta sayısı az ve sirotik

olan hastaların hepsi kompanse sirotik hastalardı. Bu nedenle sirotik hasta grubunda KVV oranlarının daha iyi olduğunu söylemek için hasta sayısı yetersizdir.

Sirozu olmayan ve kompanse sirozlu, genotip 1 ile enfekte, SOF/LDV ile tedavi edilen hastaların tedavi naif ve deneyimli olmasına göre KVV oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada her 2 grupta da KVV oranı %100 saptanmıştır [63]. Sirotik olmayan, PTV/r/OBV ile tedavi edilen, tedavi deneyimsiz hastaların genotip 1a ve 1b’de KVV oranı %95 ve %98 bulunurken, tedavi deneyimli hastalarda sırası ile %96, %97 bulunmuştur [64]. Bizim çalışmamızda naif ve tedavi deneyimli hastalarda KVV oranları sırası ile %96,4 ve %97,5 bulundu. Tedavi deneyimine göre KVV oranları arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda KVV oranları genotip 1 ile enfekte hastalarda %98,6, genotip 2 ile enfekte hastalarda %50, genotip 3 ile enfekte hastalarda %100, genotip 4 ile enfekte hastalarda %100 idi. Genotip 2 ile enfekte toplam 4 hasta vardı, nüks görülen her 2 hasta genotip 2 ile enfekte ve SOF/RBV tedavisi almıştı.

Genotip 2 ile enfekte hastalarda KVV oranlarının düşük olduğunu söylemek ya da SOF/RBV tedavisinin etkisini değerlendirmek için hasta sayısı oldukça azdır. Toplam 327 hasta ile yapılan bir çalışmada SOF/RBV ile tedavi edilen, genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda KVV oranları sırası ile %97 ve %56 olarak saptanmıştır [65]. Başka bir çalışmada SOF/RBV tedavisi ile KVV oranları genotip 2’de %93, genotip 3’te %85 bulunmuştur [66].

Genotip 4 ile enfekte, sirotik olmayan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada tedavi deneyimsiz olan gruba PTV/r/OBV ve PTV/r/OBV+RBV, tedavi deneyimli gruba PTV/r/OBV+RBV verilmiş. Hasta sayılarının ve özelliklerinin benzer olduğu çalışmada sırası ile KVV oranları %90,9, %100, %100 olarak bulunmuş. Tedavi naif, RBV’li ve RBV’siz rejim alan hasta grupları KVV oranı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır [67]. Bizim çalışmamızda genotip 4 ile enfekte 4 hastada siroz mevcut değildi. Biri tedavi deneyimli olup SOF/LDV rejimi almıştı. Diğerleri PTV/r/OBV+RBV bazlı rejim ile tedavi edildi. Çalışmamızda genotip 4 ile enfekte hastaların %100’ünde KVV elde edildi, fakat hasta sayısı KVV açısından değerlendirme yapmak için yetersizdir.

HBV koenfeksiyonu olan, SOF/LDV tedavisi verilen KVV elde edilen KHC tanıli hastalar ile yapılan bir çalışmada hastaların çoğunda HBV DNA düzeylerinin arttığı

gösterilmiştir [68]. Sulkowski ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise HBV koenfeksiyonu olan hastalarda reaktivasyon gözlenmemiştir [69]. Bizim çalışmamızda HBV koenfeksiyonu olan 2 hastada DEA tedavi aldıktan sonra HbsAg seroklirensi gözlemlendi ve her 2 hastada da KVV elde edildi.

HCV enfeksiyonu, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında normal popülasyona göre daha yaygındır. 2013 yılında yapılan geniş çaplı prospektif bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı %9,5 bulunmuştur [70]. Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak raporuna göre hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitifliği 2014 yılında %7,5 iken, 2019 yılında %3.14 saptanmıştır [71]. Günümüzde kullanılan DEA'lar ile hemodiyaliz hastalarında yüksek KVV oranları elde edilmekte ve nosokomiyal bulaş engellenmektedir.

Tedavi naif, sirotik olmayan, genotip 1 ile enfekte, PTV/r/OBV+DSV'in RBV'li ya da RBV'siz rejimi ile tedavi edilen evre 4-5 KBY'li hastaların %90'ında KVV elde edilmiştir [72]. Gerçek yaşam verilerinin sunulduğu, çok merkezli, bir kohortta, evre 4-5 KBY olan KHC hastalarının tedavi rejimlerine göre KVV oranlarına bakıldığında SOF/LDV ile %94, SOF/LDV±RBV ile %100 ve PTV/r/OBV+DSV ile %100, PTV/r/OBV+DSV±RBV ile %89,13 saptanmıştır [73]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da ise PTV/r/OBV+DSV±RBV tedavisi verilen genotip 1b ve 1a ile enfekte sirotik olmayan ve kompanse sirozu olan hemodiyaliz hastalarında KVV oranı %100 (22/22) saptanmıştır [74]. Bizim çalışmamızda hastaların 4'ü hemodiyaliz almakta idi. İki hasta genotip 4, diğerleri genotip 1a ve 1b enfekteydi. Genotip 1a ve 1b olan hastalar PTV/r/OBV+DSV 12 hafta aldı. Genotip 4 olan hastalardan biri tedavi deneyimliydi. Tedavi deneyimli olan hasta SOF/LDV 24 hafta, naif olan ise PTV/r/OBV+RBV 12 hafta aldı. Diyalize giren hastalarda KVV oranı %100 (4/4) saptandı. Çalışmamızda hemodiyaliz alan hasta sayısı az olmakla beraber literatürle benzer şekilde DEA tedavi alan hemodiyaliz hastalarının hepsinde KVV sağlandığı görülmüştür.

SOF/LDV bazlı rejim verilen renal transplant yapılmış, tedavi deneyimli ve naif, sirotik olmayan ve kompanse sirotik hastaların değerlendirildiği bir çalışmada KVV oranı %100 saptanmıştır [75]. Bizim çalışmamızda renal transplantlı 2 hasta vardı. Birinde tedavi öncesinde kronik rejeksiyon gelişmişti ve hemodiyaliz almaktaydı. Diğer hastanın böbrek fonksiyonları normaldi, SOF/LDV 12 hafta süre ile aldı. Her 2 hastada da KVV elde edildi.

Bazı çalışmalar DEA ajanları ile tedavi edilen HSK karaciğer transplantasyonu, cerrahi rezeksiyon ve lokal ablatif yöntemlerle tedavi edilmiş hastalarda HSK'nin rekkürrensinde artışla ilişkilendirilmiştir [76]. Bunun aksine literatürde DEA tedavi edilen hastalarda, DEA tedavi edilmeyen hastalara kıyasla HSK geliştirme riskinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarda vardır [77]. Bizim çalışmamızda HSK tanılı cerrahi rezeksiyon yapılmış bir hasta vardı. Yaklaşık bir yıldır takipte olan hastamızda HSK rekürrensi gelişmedi. DEA'ların rekürrens üzerindeki etkisini değerlendirmek için tek bir hasta üzerinden önermede bulunmak doğru değildir.

İngiltere de yapılan bir çalışmada, kronik HCV enfeksiyonu olan dekompanse sirotik, DEA tedavi alan hastalar, tedaviyi takiben bir yıl boyunca karaciğer transplantasyonu ihtiyacı, HSK gelişimi ve ölüm insidansı açısından takip edilmiş. DEA tedavi alan hastalar tedavi almayan hastalarla karşılaştırılmış ve HSK insidansında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır [78]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın tedaviden sonra ortalama takibi 24 hafta sürdü ve hiçbir hastamızda HSK gelişmedi. Çalışmamızda sirotik hasta sayısı yetersiz ve sirotik olan hastaların hepsinin kompanse sirotik hastalar olması sonuçlarımızın genellenebilirliği açısından sorun teşkil etmektedir. Bu nedenle, tedaviden sonra HSK gelişimi hakkında daha doğru izlenim edinmek için daha fazla hasta sayısı ve daha uzun süreli takip ile çalışma yapılması önerilir.

HCV enfeksiyonu, hepatosit hasarına bağlı olarak hem ALT hem de AST yüksekliğine neden olmaktadır. Hastaların ortalama %25'inde ise sürekli olarak normal aminotransferaz seviyeleri gözlenmektedir [79]. Direkt etkili antiviral tedavi alan hastalarda ALT ve AST iyileşmesinin HCV RNA klirensiyle korelasyonu olduğu, DEA tedavinin virolojik yanıtı takiben hepatosit hasarını da azalttığı öngörülmektedir. Bir çalışmada DEA tedavi alan hastalarda tedaviden sonraki 12. ve 24. haftada virolojik yanıt ile beraber %90.8 ve %94.8 oranında AST ve ALT değerlerinin normalleştiği görülmüştür [80].

İtalya'da yapılan çok merkezli prospektif kohort çalışmasında DEA etkili tedavi alan sirotik ve sirotik olmayan hasta gruplarında, KVV alınan ve alınmayan hastalar karşılaştırılmış. ALT'nin azalma derecesi, KVV alınan hastalarda, alınmayanlara göre 2 kat daha yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte her 2 grupta da KVV alınan hastalarda tedavi başlangıcı ve tedaviden sonraki 12. haftada ALT düzeylerine bakıldığında ALT'nin tüm hastalarda önemli ölçüde azaldığına dair güçlü kanıtlar sunulmuştur [81].

Kronik HCV enfeksiyonu olan sirozlu hastalarda sofosbuvir/daklatasvirin, virolojik yanıt ve karaciğer fonksiyon testleri üzerindeki etkisini araştıran prospektif bir kohort çalışmasında serum ALT, albümini, total bilirubin, INR ve AFP değerlerinin tedavi sırasında ve sonrasında önemli iyileşme gösterdiği saptanmıştır [82].

Bu bulgularla uyumlu olarak Sharma ve arkadaşları, böbrek transplant alıcılarında HCV hastalarında karaciğer fonksiyon parametrelerini (ALT, AST ve albümin) değerlendirerek doğrudan antiviral ajanların etkililiğini ve tolere edilebilirliğini incelemiştir. Sonuçlar, DEA tedavisinden sonra serum AST ve ALT seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir [83]. Bizim çalışmamızda literatür ile benzer olarak tedavi sonrası ALT ve AFP değerlerinin anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p \leq 0.001$). Albümin, trombosit sayısı ve INR değerlerinde ise anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda nüks görülen iki hasta da genotip 2 ile enfekte ve sirotik değildi. Biri naif, diğeri tedavi deneyimli olan hastaların her ikisi de SOF+ RBV tedavisi almıştı ve tedavinin 4. haftasında serumda HCV RNA saptanamaz düzeydeydi. Birinde tedavi sonrası 12. haftada bakılan HCV RNA, diğeri tedavi sonrası 24. haftada bakılan HCV RNA yüksek görüldü ve 2 hasta da nüks olarak kabul edildi.

Güncel rehberlerde genotip 2 ile enfekte, sirotik olmayan, naif ve tedavi deneyimli hastalar için sofosbuvir/velpatasvir (12 hafta) veya glekapravir/pibrentasvir (8 hafta) önerilmektedir [35]. Bazı çalışmalarda genotip 2 ile enfekte SOF/RBV tedavisi alan hastalarda düşük KVV oranları gözlenmiştir [84]. Her 2 hastada da nüksün aldıkları DEA tedavinin optimal tedavi seçenekleri olmadığından kaynaklanabileceği düşünüldü. Bununla birlikte nüks görülen hastalardan birinin birden fazla komorbid hastalığı ve çoklu ilaç kullanımı vardı. Bu hasta da nüks görülmesinin ilaç etkileşiminden de kaynaklanabileceği düşünüldü.

Tedaviye yanıtı olmayan hasta naif, genotip 1b ile enfekte, sirotik değildi ve DEA ilaç rejimi olarak PTV/r/OBV+DSV almıştı. Tedavinin 4. haftasında HCV RNA düzeyinde 2 log 10'dan daha az düşme görüldü ve tedavi yanıtı olarak değerlendirildi. Tedavi yanıtı zıtlığının DEA ilaç direncinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Fakat çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı hastanın tedaviye uyumunun eş zamanlı olarak değerlendirilememiş olması da göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda genotip 1b ile enfekte, damar içi uyuşturucu bağımlısı bir hastanın tedavi bitiminden 3 yıl sonra genotip 1a ile reenfekte olduğu görüldü. Damar içi uyuşturucu bağımlılarının reenfeksiyon ve bulaştırma riski yüksek olması nedeni ile tedaviden sonra düzenli aralıklarla izlenmesi gerekmektedir.

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

- Retrospektif olması,
- Tek merkezde yapılmış olması
- Hasta sayısının az olması
- Kısa dönem izlem yapılmış olması
- Enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen hastalar olduğu için sirotik hasta sayısının az olması

5.3 SONUÇ

Çalışmamızda literatür ile benzer olarak yüksek KVY oranları ve tedaviden sonra serum ALT ve AFP düzeylerinde iyileşme görüldü. Hastalar tedaviyi iyi tolere ettiler. Tedavinin kesilmesini gerektirecek bir yan etki gözlemlenmedi. İki hastada nüks, bir hastada tedavi yanıtı ve bir hastada da reenfeksiyon saptandı. Çalışmamızda DEA ajanların KHC tedavisinde güvenli, yüksek etkinliğe sahip, iyi tolere edilen ilaçlar olduğunu gözlemledik.

Taramaların artırılması, risk grubunda olan hastaların bilgilendirilmesi, tarama ve takibinin daha sık yapılması, hastaların DEA tedaviye ulaşımının kolaylaştırılması ile HCV enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortalitenin azalması sağlanabilir.

Çalışmamızın ülkemizde DEA ajanları etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- [1] P. Axley, Z. Ahmed, S. Ravi, and A. K. Singal, “Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review,” *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 6, no. 1, pp. 79–84, Mar. 2018, doi: 10.14218/JCTH.2017.00067.
- [2] *Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis c infection*. Geneva: World Health Organization, 2014.
- [3] M. V. Preciado *et al.*, “Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 43, pp. 15992–16013, Nov. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15992.
- [4] S. Chevaliez and J.-M. Pawlotsky, “Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy,” *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 13, no. 17, pp. 2461–2466, May 2007, doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2461.
- [5] S. M. Feinstone, A. Z. Kapikian, R. H. Purcell, H. J. Alter, and P. V. Holland, “Transfusion-Associated Hepatitis Not Due to Viral Hepatitis Type A or B,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 292, no. 15, pp. 767–770, Apr. 1975, doi: 10.1056/NEJM197504102921502.
- [6] M. Houghton, “The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus,” *J. Hepatol.*, vol. 51, no. 5, pp. 939–948, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.jhep.2009.08.004.
- [7] M. Houghton, “Discovery of the hepatitis C virus,” *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 29 Suppl 1, pp. 82–88, Jan. 2009, doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x.
- [8] N. Alazard-Dany, S. Denolly, B. Boson, and F.-L. Cosset, “Overview of HCV Life Cycle with a Special Focus on Current and Possible Future Antiviral Targets,” *Viruses*, vol. 11, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.3390/v11010030.

- [9] M. B. Zeisel, D. J. Felmlee, and T. F. Baumert, "Hepatitis C virus entry," *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 369, pp. 87–112, 2013, doi: 10.1007/978-3-642-27340-7_4.
- [10] H.-C. Li and S.-Y. Lo, "Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment," *World J. Hepatol.*, vol. 7, no. 10, pp. 1377–1389, Jun. 2015, doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1377.
- [11] K. Tabata, C. J. Neufeldt, and R. Bartenschlager, "Hepatitis C Virus Replication," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 10, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.1101/cshperspect.a037093.
- [12] V. A. Morozov and S. Lagaye, "Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy," *World J. Hepatol.*, vol. 10, no. 2, pp. 186–212, Feb. 2018, doi: 10.4254/wjh.v10.i2.186.
- [13] L. B. Dustin, B. Bartolini, M. R. Capobianchi, and M. Pistello, "Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 22, no. 10, pp. 826–832, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.025.
- [14] J. Gómez, M. Martell, J. Quer, B. Cabot, and J. I. Esteban, "Hepatitis C viral quasispecies," *J. Viral Hepat.*, vol. 6, no. 1, pp. 3–16, Jan. 1999, doi: 10.1046/j.1365-2893.1999.t01-1-6120131.x.
- [15] Y. Wang, "Scotomas in molecular virology and epidemiology of hepatitis C virus," *World J. Gastroenterol.*, vol. 19, no. 44, p. 7910, 2013, doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7910.
- [16] N. N. Zein, "Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 13, no. 2, pp. 223–235, Apr. 2000, Accessed: Jan. 19, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC100152/>.
- [17] M.-H. Lee *et al.*, "Hepatitis C virus genotype 1b increases cumulative lifetime risk of hepatocellular carcinoma," *Int. J. Cancer*, vol. 135, no. 5, pp. 1119–1126, Sep. 2014, doi: 10.1002/ijc.28753.
- [18] G. K. Gerresheim, E. Roeb, A. M. Michel, and M. Niepmann, "Hepatitis C Virus Downregulates Core Subunits of Oxidative Phosphorylation, Reminiscent of the

- Warburg Effect in Cancer Cells,” *Cells*, vol. 8, no. 11, Nov. 2019, doi: 10.3390/cells8111410.
- [19] K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A. D. Flaxman, and S. T. Wiersma, “Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence,” *Hepatology*, vol. 57, no. 4, pp. 1333–1342, Apr. 2013, doi: 10.1002/hep.26141.
- [20] J. P. Messina *et al.*, “Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes,” *Hepatology*, vol. 61, no. 1, pp. 77–87, Jan. 2015, doi: 10.1002/hep.27259.
- [21] H. Razavi, “Global Epidemiology of Viral Hepatitis,” *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 49, no. 2, pp. 179–189, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.001.
- [22] N. Tozun *et al.*, “Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study,” *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 21, no. 11, pp. 1020–1026, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.028.
- [23] C. Kulah *et al.*, “The Prevalence of Mixed Genotype Infections in Turkish Patients with Hepatitis C: a Multicentered Assessment,” *Clin. Lab.*, vol. 65, no. 4, Apr. 2019, doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180824.
- [24] “Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases: Latest Developments in Hepatitis C - 1st Edition.” <https://www.elsevier.com/books/mandell-douglas-and-bennetts-principles-and-practice-of-infectious-diseases-latest-developments-in-hepatitis-c/bennett/978-0-323-41567-5> (accessed Jan. 19, 2021).
- [25] C.-Y. Yeung, H.-C. Lee, W.-T. Chan, C.-B. Jiang, S.-W. Chang, and C.-K. Chuang, “Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives,” *World J. Hepatology*, vol. 6, no. 9, pp. 643–651, Sep. 2014, doi: 10.4254/wjh.v6.i9.643.
- [26] J. Ghosn *et al.*, “Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men,” *HIV Med.*, vol. 5, no. 4, pp. 303–306, Jul. 2004, doi: 10.1111/j.1468-1293.2004.00225.x.

- [27] S. L. Chen and T. R. Morgan, "The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection," *Int. J. Med. Sci.*, vol. 3, no. 2, pp. 47–52, Apr. 2006, Accessed: Jan. 08, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1415841/>.
- [28] J. H. Hoofnagle, "Hepatitis C: The clinical spectrum of disease," *Hepatology*, vol. 26, no. S3, pp. 15S–20S, 1997, doi: <https://doi.org/10.1002/hep.510260703>.
- [29] J. H. Hoofnagle, "Course and outcome of hepatitis C," *Hepatology*, vol. 36, no. 5B, pp. s21–s29, 2002, doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36227>.
- [30] P. Farci *et al.*, "Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure," *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, no. 9, pp. 631–634, Aug. 1996, doi: [10.1056/NEJM199608293350904](https://doi.org/10.1056/NEJM199608293350904).
- [31] A. Alberti, A. Vario, A. Ferrari, and R. Pistis, "Review article: chronic hepatitis C – natural history and cofactors," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 22, no. s2, pp. 74–78, 2005, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02602.x>.
- [32] K. Koike, "The oncogenic role of hepatitis C virus," *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer*, vol. 193, pp. 97–111, 2014, doi: [10.1007/978-3-642-38965-8_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38965-8_6).
- [33] P. Cacoub *et al.*, "Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C," *Medicine (Baltimore)*, vol. 79, no. 1, pp. 47–56, Jan. 2000, doi: [10.1097/00005792-200001000-00005](https://doi.org/10.1097/00005792-200001000-00005).
- [34] S. C. Gumber and S. Chopra, "Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations," *Ann. Intern. Med.*, vol. 123, no. 8, pp. 615–620, Oct. 1995, doi: [10.7326/0003-4819-123-8-199510150-00008](https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-8-199510150-00008).
- [35] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guidelines Panel: Chair:, EASL Governing Board representative:, and Panel members:, "EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆," *J. Hepatol.*, vol. 73, no. 5, pp. 1170–1218, Nov. 2020, doi: [10.1016/j.jhep.2020.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018).

- [36] P. Ferenci, "HCV targeting of patients with cirrhosis," *J. Hepatol.*, vol. 63, p. 8, 2015.
- [37] D. J. Back and D. M. Burger, "Interaction between amiodarone and sofosbuvir-based treatment for hepatitis C virus infection: potential mechanisms and lessons to be learned," *Gastroenterology*, vol. 149, no. 6, pp. 1315–1317, Nov. 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.031.
- [38] B. Aygen *et al.*, "Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases," *Klimik Dergisi* *Klimik J.*, vol. 27, no. 1, pp. 19–39, Mar. 2015, doi: 10.5152/kd.2014.27.
- [39] E. Cholongitas and G. V. Papatheodoridis, "Sofosbuvir: a novel oral agent for chronic hepatitis C," *Ann. Gastroenterol. Q. Publ. Hell. Soc. Gastroenterol.*, vol. 27, no. 4, pp. 331–337, 2014, Accessed: Feb. 11, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4188929/>.
- [40] M. Hernández-Conde *et al.*, "Effectiveness and safety of elbasvir/grazoprevir therapy in patients with chronic HCV infection: Results from the Spanish HEPA-C real-world cohort," *J. Viral Hepat.*, vol. 26, no. 1, pp. 55–64, Jan. 2019, doi: 10.1111/jvh.13008.
- [41] R. M. Menon *et al.*, "Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir," *J. Hepatol.*, vol. 63, no. 1, pp. 20–29, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.026.
- [42] D. Banerjee and K. R. Reddy, "Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 43, no. 6, pp. 674–696, 2016, doi: <https://doi.org/10.1111/apt.13514>.
- [43] L. Jancoriene *et al.*, "Direct-Acting Antivirals Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir + Dasabuvir with or Without Ribavirin in Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-Infected Treatment-Naive or Treatment-Experienced Patients with or Without Cirrhosis: Real-Life Experience in Lithuania and Latvia," *Hepatitis Monthly*, Jan. 31, 2018.

<https://sites.kowsarpub.com/hepatmon/articles/62105.html#abstract> (accessed Feb. 11, 2021).

- [44] O. M. Klibanov, S. E. Gale, and B. Santevecchi, "Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Tablets for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection," *Ann. Pharmacother.*, vol. 49, no. 5, pp. 566–581, May 2015, doi: 10.1177/1060028015570729.
- [45] Y. N. Lamb, "Glecaprevir/Pibrentasvir: First Global Approval," *Drugs*, vol. 77, no. 16, pp. 1797–1804, Oct. 2017, doi: 10.1007/s40265-017-0817-y.
- [46] T. L. Levien and D. E. Baker, "Formulary Drug Reviews: Glecaprevir/Pibrentasvir," *Hosp. Pharm.*, vol. 53, no. 2, pp. 75–84, Apr. 2018, doi: 10.1177/0018578717746417.
- [47] V. Nehra, S. A. Rizza, and Z. Temesgen, "Glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in adults," *Drugs Today Barc. Spain* 1998, vol. 54, no. 7, pp. 407–421, Jul. 2018, doi: 10.1358/dot.2018.54.7.2828188.
- [48] G. Suda *et al.*, "Novel Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Patients with Renal Impairment," *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 4, no. 4, pp. 320–327, Dec. 2016, doi: 10.14218/JCTH.2016.00032.
- [49] S. Ouwerkerk-Mahadevan, J. Snoeys, M. Peeters, M. Beumont-Mauviel, and A. Simion, "Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 55, no. 2, pp. 197–208, Feb. 2016, doi: 10.1007/s40262-015-0314-y.
- [50] S. W. Paik, "Side effects of peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C and their management," p. 6, 2009.
- [51] E. J. Smolders, C. T. M. M. de Kanter, B. van Hoek, J. E. Arends, J. P. H. Drenth, and D. M. Burger, "Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Hepatitis C Virus Drugs in Patients with Liver and/or Renal Impairment," *Drug Saf.*, vol. 39, no. 7, pp. 589–611, Jul. 2016, doi: 10.1007/s40264-016-0420-2.
- [52] A. Ahmed and D. J. Felmlee, "Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals," *Viruses*, vol. 7, no. 12, pp. 6716–6729, Dec. 2015, doi: 10.3390/v7122968.

- [53] D. L. Wyles and A. F. Luetkemeyer, "Understanding Hepatitis C Virus Drug Resistance: Clinical Implications for Current and Future Regimens," *Top. Antivir. Med.*, vol. 25, no. 3, pp. 103–109, Aug. 2017.
- [54] "Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | HCV Guidance." <https://www.hcvguidelines.org/> (accessed Jan. 22, 2021).
- [55] G. J. Dore, J. Ward, and M. Thursz, "Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward)," *J. Viral Hepat.*, vol. 21, no. s1, pp. 1–4, 2014, doi: <https://doi.org/10.1111/jvh.12253>.
- [56] J. L. Calleja *et al.*, "Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort," *J. Hepatol.*, vol. 66, no. 6, pp. 1138–1148, Jun. 2017, doi: [10.1016/j.jhep.2017.01.028](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.01.028).
- [57] E. ÜçbiLek *et al.*, "Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey," *Turk J Med Sci*, p. 6.
- [58] N. Afdhal *et al.*, "Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection," *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 20, pp. 1889–1898, May 2014, doi: [10.1056/NEJMoa1402454](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402454).
- [59] M. Doğan, B. Topçu, R. Karaali, and İ. Erdem, "Evaluation of Treatment Results with Direct Acting Antiviral Drugs of Cirrhotic/Non-cirrhotic Chronic Liver Disease Caused by Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection," *Viral Hepat. J.*, vol. 26, no. 2, pp. 43–48, Aug. 2020, doi: [10.4274/vhd.galenos.2020.2020.0016](https://doi.org/10.4274/vhd.galenos.2020.2020.0016).
- [60] M. Viganò *et al.*, "Real life experiences in HCV management in 2018," *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, Dec. 2018, doi: [10.1080/14787210.2019.1563755](https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1563755).
- [61] V. Isakov *et al.*, "Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir+ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1b-infected cirrhotics (TURQUOISE-IV)," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 30, no. 9, pp. 1073–1076, Sep. 2018, doi: [10.1097/MEG.0000000000001166](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001166).
- [62] E. Lawitz *et al.*, "Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus

- Infection With and Without Cirrhosis,” *Gastroenterology*, vol. 149, no. 4, pp. 971-980.e1, Oct. 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.001.
- [63] L. Wei *et al.*, “Ledipasvir/sofosbuvir for treatment-naïve and treatment-experienced Chinese patients with genotype 1 HCV: an open-label, phase 3b study,” *Hepatol. Int.*, vol. 12, no. 2, pp. 126–132, Mar. 2018, doi: 10.1007/s12072-018-9856-z.
- [64] S. Zeuzem *et al.*, “Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 17, pp. 1604–1614, Apr. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1401561.
- [65] E. Lawitz *et al.*, “Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection,” <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214853>, May 15, 2013. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1214853> (accessed Mar. 08, 2021).
- [66] S. Zeuzem *et al.*, “Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 21, pp. 1993–2001, May 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1316145.
- [67] C. Hézode *et al.*, “Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 385, no. 9986, pp. 2502–2509, Jun. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60159-3.
- [68] C.-J. Liu *et al.*, “Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir Treatment of HCV Infection in Patients Coinfected With HBV,” *Gastroenterology*, vol. 154, no. 4, pp. 989–997, Mar. 2018, doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.011.
- [69] M. S. Sulkowski *et al.*, “No Evidence of Reactivation of Hepatitis B Virus Among Patients Treated With Ledipasvir-Sofosbuvir for Hepatitis C Virus Infection,” *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 63, no. 9, pp. 1202–1204, Nov. 2016, doi: 10.1093/cid/ciw507.
- [70] D. A. Goodkin, B. Bieber, B. Gillespie, B. M. Robinson, and M. Jadoul, “Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patients,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 38, no. 5, pp. 405–412, 2013, doi: 10.1159/000355615.

- [71] G. Süleymanlar, K. Ateş, and N. Seyahi, “T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI VE TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ ORTAK RAPORU,” p. 159, 2019.
- [72] P. J. Pockros *et al.*, “Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease,” *Gastroenterology*, vol. 150, no. 7, pp. 1590–1598, Jun. 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078.
- [73] A. A. Butt, Y. Ren, A. Puenpatom, J. M. Arduino, R. Kumar, and A.-B. Abou-Samra, “Effectiveness, treatment completion and safety of sofosbuvir/ledipasvir and paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir in patients with chronic kidney disease: an ERCHIVES study,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 48, no. 1, pp. 35–43, Jul. 2018, doi: 10.1111/apt.14799.
- [74] N. Daniş *et al.*, “The Efficacy of Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir with or without Ribavirin in Patients with Hepatitis C Undergoing Chronic Haemodialysis: A Single Center Experience,” *Viral Hepat. J.*, vol. 25, no. 3, pp. 109–112, Dec. 2019, doi: 10.4274/vhd.galenos.2019.2019.0028.
- [75] M. Colombo *et al.*, “Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 166, no. 2, pp. 109–117, Jan. 2017, doi: 10.7326/M16-1205.
- [76] C. Delgado Martínez, M. Gómez-Rubio, and C. Gómez-Domínguez, “Is hepatitis C direct-acting antiviral therapy a risk factor for the development and recurrence of hepatocellular carcinoma? Narrative literature review and clinical practice recommendations,” *Ann. Hepatol.*, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.aohp.2020.05.007.
- [77] F. H. Lui *et al.*, “Decreased risk of hepatocellular carcinoma recurrence with direct-acting antivirals compared with no treatment for hepatitis C: a meta-analysis,” *Ann. Gastroenterol.*, vol. 33, no. 3, pp. 293–298, Jun. 2020, doi: 10.20524/aog.2020.0470.
- [78] M. C. M. Cheung *et al.*, “Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis,” *J. Hepatol.*, vol. 65, no. 4, pp. 741–747, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.019.

- [79] O. Akkaya, M. Kiyici, Y. Yilmaz, E. Ulukaya, and O. Yerci, "Clinical significance of activity of ALT enzyme in patients with hepatitis C virus," *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 13, no. 41, pp. 5481–5485, Nov. 2007, doi: 10.3748/wjg.v13.i41.5481.
- [80] T. Huynh, J. Zhang, and K.-Q. Hu, "Hepatitis C Virus Clearance by Direct-acting Antiviral Results in Rapid Resolution of Hepatocytic Injury as Indicated by Both Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase Normalization," *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 6, no. 3, pp. 258–263, Sep. 2018, doi: 10.14218/JCTH.2018.00014.
- [81] S. Lanini *et al.*, "Impact of new DAA therapy on real clinical practice: a multicenter region-wide cohort study," *BMC Infect. Dis.*, vol. 18, no. 1, p. 223, May 2018, doi: 10.1186/s12879-018-3125-6.
- [82] O. M. Ali, A. A. Hussein, E. F. M. Kholef, and W. A. E. Elsewify, "Effect of sofosbuvir plus daclatasvir on virological response and liver function tests as a line of treatment for HCV related cirrhosis (a prospective cohort study)," *Egypt. Liver J.*, vol. 10, no. 1, p. 27, Jul. 2020, doi: 10.1186/s43066-020-00036-w.
- [83] S. Sharma, D. Mukherjee, R. K. Nair, B. Datt, and A. Rao, "Role of Direct Antiviral Agents in Treatment of Chronic Hepatitis C Infection in Renal Transplant Recipients," *J. Transplant.*, vol. 2018, p. e7579689, Mar. 2018, doi: 10.1155/2018/7579689.
- [84] T. Tsertsvadze *et al.*, "Treatment outcomes of patients with chronic hepatitis C receiving sofosbuvir-based combination therapy within national hepatitis C elimination program in the country of Georgia," *BMC Infect. Dis.*, vol. 20, Jan. 2020, doi: 10.1186/s12879-019-4741-5.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.02.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Direkt Etkili Antiviral Tedavi Alan Kronik Hepatit C Hastalarının Demografik, Klinik Ve Laboratuar Değerlerinin Prognoz Açısından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğretim Üyesi Hülya Çaçkurlu		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Retrospektif	☒	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0101	Tarih: 10.02.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Başkanı
 Adı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.02.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Direkt Etkili Antiviral Tedavi Alan Kronik Hepatit C Hastalarının Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Değerlerinin Prognostik Açısından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
Başkanın Unvanı / Adı / Soyadı:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı
Uzm. Dr. Şükrü Sadık ÖNER