T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE DİREKT ETKİLİ YENİ ANTİVİRAL TEDAVİLERİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Dr. Ayla BEKTAŞ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONU TEDAVİSİNDE DİREKT ETKİLİ YENİ ANTİVİRAL TEDAVİLERİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Dr. Ayla BEKTAŞ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Elif DOYUK KARTAL

ESKİŞEHİR
2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ayla BEKTAŞ'a ait 'Kronik hepatit C enfeksiyonu tedavisinde direkt etkili yeni antiviral tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği' adlı çalışma jürimiz tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih ……

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Elif DOYUK KARTAL Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Nurettin ERBEN Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK Afyonkarahisar Sağlık Bil. Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …….
Tarih ve …../….. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, büyük bir emek ile yetişmemi sağlayan başta tez danışmanım Prof. Dr. Elif DOYUK KARTAL olmak üzere tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman sevgisi ve desteği ile yanımda olan sevgili annem ve babama, hayatımın her alanında ve uzmanlık sürecim boyunca desteğini esirgemeyen eşim Tarık BEKTAŞ'a, hayatıma sonsuz neşe ve mutluluk katan varlığına şükrettiğim biricik kızım Duru BEKTAŞ'a, hayatımın zorluklarında manevi desteği ile her zaman yanımda ablam Ayşe ÖNCÜ'ye, tezimin teknik destek kısmında yardımcı olan sevgili Alicem ÖNCÜ'ye, varlığı ile mutluluk duyduğum biricik yeğenim Leyla ÖNCÜ'ye ve üzerimde emeği olan tüm aileme en içten dileklerimle teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Bektaş, A. Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu tedavisinde direkt etkili yeni antiviral tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. Çalışmada yeni nesil direkt etkili antiviral ajanların kronik viral hepatit C tedavisindeki etkinliği ve yan etki profilinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kronik hepatit C hastalığı tüm dünyada yaklaşık yüz yetmiş milyon insanı etkileyen, siroz ve karaciğer kanserine neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine 01.07.2016-31.12.2019 tarihleri arasında başvuran ve kronik hepatit C tedavisi alan 172 hastada tedavi süreci ve tedavi sonrası yanıtları (retrospektif) incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların doksan beşine Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir ± Ribavirin, altmış ikisine Sofosbuvir/ Ledipasvir ± Ribavirin ve on beşine Glecaprevir/Pibrentasvir tedavileri başlanmıştır. Hastalarda virolojik cevap kriteri olarak tedavi bitiminden sonra 12-24. haftada çalışılan HCV RNA düzeyi kullanıldı. Bu değerin ≤15 IU/mL olması kalıcı viral yanıt olarak kabul edildi. Tüm tedavi gruplarında tedavi sonrası 12.haftada %98, 24. Haftada %99 oranında kalıcı viral yanıt sağlandığı görülmüştür. Glecaprevir/Pibrentasvir tedavisi alan 1 hasta ciddi allerjik döküntü gelişmesi nedeniyle tedavi sürecini tamamlayamadı. Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir/Dasabuvir alan hastaların %32.6'sında, Sofosbuvir/ Ledipasvir alanların %37.4'ünde, Glecaprevir/Pibrentasvir alan hastaların %6.7'sinde en az bir yan etki görüldü, ancak bu yan etkiler tolere edilebilir düzeyde idi. Çalışmamızda yeni nesil direkt etkili antiviral ajanların oldukça etkili ve güvenilir olduğu sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, direkt etkili antiviral ajanlar, kalıcı viral yanıt, yan etkiler

ABSTRACT

Bektaş, A. The efficacy and safety of new direct acting antiviral therapies in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical Specialty Thesis, 2022. In this study, it was aimed to evaluate the efficacy and side effect profile of new generation direct acting antiviral agents in the treatment of chronic viral hepatitis C. Chronic hepatitis C disease is an important health problem that affects approximately one hundred and seventy million people all over the world and can cause cirrhosis and liver cancer. One hundred and seventy two patients who refered to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic between the date of 01.07.2016 and 31.12.2019 and received chronic hepatitis C treatment, the treatment process and post-treatment responses (retrospective) were analyzed. Ninety five patients treated with Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir ± Ribavirin, sixty two patients treated with Sofobuvir/Ledipasvir ± Ribavirin and fifteen patients treated with Glecaprevir/Pibrentasvir at this study. The virologic response criterion in patients was accepted HCV RNA level of 12-24 weeks after the end of treatment, a value of ≤15 IU/mL was accepted as a sustained viral response. Sustained viral response was observed in all treatment groups with a rate of 98% at 12 weeks and 99% at 24 weeks after treatment. One patient who received Glecaprevir/Pibrentasvir treatment could not complete the treatment process because of the development serious allergic rash. At least one adverse event occurred in 32.6% of patients receiving Paritaprevir/Ritonavir /Ombitasvir/Dasabuvir, 37.4% of patients receiving Sofosbuvir/Ledipasvir, and 6.7% of patients receiving Glecaprevir/Pibrentasvir, but these side effects were tolerable. Therefore, it was concluded that new generation direct acting antiviral agents are highly effective and reliable in our study.

Key Words: Chronic hepatitis C, direct acting antiviral agents, sustained virologic response, adverse effects

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit C Virüsü Genom Yapısı	3
2.1.1. Hepatit C virüsü yapısal proteinleri	4
2.1.2. Hepatit C virüsü yapısal olmayan proteinler	4
2.2. Genotipler	6
2.3. Replikasyon	7
2.4. İmmünopatogenez	8
2.5. Epidemiyoloji	10
2.6. Hepatit C Virüsü Bulaş Yolları	11
2.6.1. Parenteral Bulaş	12
2.6.2. Parenteral Olmayan Bulaş	13
2.7. Hepatit C Enfeksiyonu Klinik Seyri	15
2.7.1. Akut Hepatit C	15
2.7.2. Okült Hepatit C	17
2.7.3. Kronik Hepatit C	18
2.8. Tanı	20
2.8.1. Serolojik ve Moleküler Testler	20
2.8.2. Biyokimyasal ve Hematolojik Testler	22

2.8.3. Görüntüleme 22
2.8.4. Karaciğer Histopatolojisinin Değerlendirilmesi 22
2.8.5. Karaciğer Sirozu Değerlendirmede Kullanılan Skorlar 27
2.9. Kronik Hepatit C Tedavisi 28
2.9.1. Tedavi Öncesi Değerlendirme 29
2.9.2. Tedavi Endikasyonları 29
2.9.3. Tedavi Kontrendikasyonları 30
2.9.4. Kronik Hepatit C Tedavisinin Amaçları 30
2.9.5. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar 30
2.9.6. Kronik Hepatit C Güncel Tedavi Rehber Önerileri 43
2.9.7. Ülkemizde Güncel Hepatit C Tedavisi 45
2.9.8. Antiviral Tedavi Alanlarda İzlem 48
3. GEREÇ VE YÖNTEM 50
3.1. Hasta Seçimi 50
3.1.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri 50
3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri 50
3.2. Çalışma Protokolü 51
3.3. Kullanılan İstatiksel Yöntemler 51
4. BULGULAR 53
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 54
4.2. Hastaların Başlangıç Laboratuvar Parametreleri 59
4.3. Hastalarda Tedavi Seçimi ve Tedaviye Yanıt 61
4.4. Tedavi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler 73
5. TARTIŞMA 75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 87
KAYNAKLAR 88
EKLER
EK 1 : Hasta Takip Formu
EK 2 : Vakaların Laboratuvar Takip Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alfa Fetoprotein
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	AlaninAaminotransferaz
Anti HBs	Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Antikor
APRI	Aspartat Aminotransferaz / Trombosit Oranı İndeksi
Apricot	AIDS pegasys ribavirin international coinfection trial
ASN	Asunaprevir
AST	Aspartat Aminotransferaz
BOC	Boceprevir
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDC	Amerikan Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezleri
CTL	Sitotoksik T hücre lenfosit
DCV	Daclatasvir
DEA	Direkt Etkili Antiviral
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DSV	Dasabuvir
EASL	The European Association for the Study of the Liver
EBV	Elbasvir
eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EIA	Enzyme Immunoessay
EKG	Elektrokardiyografi
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FasL	Fas Ligand
FİB-4	Yaş x AST/Trombosit x $ALT^{1/2}$
GLE	Glecaprevir
GGT	Gama Glutamil Transferaz

GT	Genotip
GZR	Grazoprevir
Hb	Hemoglobin
HbsAg	Hepatit B Yüzey antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HSK	Hepatosellüler Karsinom
HCV	Hepatit C Virüsü
HCVcAg	HCV Kor Antijen
HIV	İnsan İmmün etmezlik Virüsü
HVY	Hızlı Viral Yanıt
IDSA	The Infectious Diseases Society Of Amerika
IFN	İnterferon
IFN-γ	İnterferon Gama
Ig	İmmunglobülin
IL	İnterlökin
INR	Uluslarası Düzeltme Oranı
IPS-1	" interferon promoter stimulatör-1" İnterferon Uyarıcısı
IRES	" internal ribosomal entry site" Ribozom İç Giriş Bölgesi
ISDR	"interferon sensitivity determinig region" İnterferon Duyarlılığı Belirleyici
IU	İnternasyonel Ünite
IV	İntravenöz
kDa	Kilo Dalton
kg	Kilogram
KHC	Kronik Hepatit C
KRY	Kronik Renal Yetmezlik
KVY	Kalıcı Virolojik Yanıt
KVY12	Tedavi Bitimi 12. Haftada HCV RNA Negatifliği
KVY24	Tedavi Bitimi 24. Haftada HCV RNA Negatifliği
LDV	Ledipasvir

MELD	Model for End-Stage Liver Disease
ml	Mililitre
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCR	Non-coding Region
NK	Naturel Killer Hücreleri
NPI	Nükleozid Polimeraz İnhibitörleri
NS proteinler	Yapısal Olmayan Proteinler
NTPaz	Nükleozid trifosfataz
OATP	Organik Anyon Taşıyıcı Protein
OBV	Ombitasvir
PCR	Polymerase Chain Reaction
PegIFN	Pegile İnterferon
PIB	Pibrentasvir
PI	Proteaz İnhibitörleri
PKR	Çift İplikli RNA'ya Bagımlı Protein Kinaz
PPI	Proton Pompa İnhibitörleri
PROD	Pariteprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir
PTV	Paritaprevir
PTZ	Protrombin Zamanı
RAS	Rezistan Asssociated Substitutions
RBV	Ribavirin
RIG I	Retinoik Asitle Uyarılabilir Gen I
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif ooksijen Türleri
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
RT-PCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RTV	Ritonavir
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu

SIM	Simeprevir
sn	Saniye
SOF	Sofosbuvir
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TE	Transient Elastografi
Th	T Helper Hücre
TRIF	TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β
TVR	Telaprevir
TLR	Toll Like Receptor
TSY	Tedavi Sonu Yanıt
USG	Ultrasonografi
UTR	Untranslated Region
VEL	Velpatasvir
VHSD	Viral Hepatit Savaşım Derneği
VOX	Voxilaprevir

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Hepatit C virüsünün şematik yapısı 3
2.2. Hepatit C genomu tarafından kodlanan proteinler 4
2.3. Dünya'da hepatit C subtip dağılımı 6
2.4. Türkiye'de genotip dağılımı 7
2.5. Hepatit C virüsü replikasyon fazları 8
2.6. Hepatit C virüsü ve konağın doğal immün yanıt cevabı 9
2.7. Küresel hepatit C virüs insidansı 11
2.8. Hepatit C virüs enfeksiyonun seyri 19
2.9. APRI (AST to Platelet Ratio Index) formül 25
2.10. FIB-4 (Fibrozis-4) indeksi 25
2.11. Fibro-indeks 26
2.12. Hepatit C virüsü tedavisinin zaman çizelgesi ve yaklaşık olarak kalıcı viral yanıt oranları 32
2.13. Direkt etkili antivirallerin hepatit C virüs genomundaki hedef bölgeleri 34
4.1. Çalışmaya alınan hastaların içeriği 53
4.2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı 54
4.3. Çalışmaya alınan hastaların genotip dağılımı 56
4.4. Direkt etkili antiviral tedavi alan hastaların ALT değerlerinin tedavi haftasına göre değişimi 71
4.5. Direkt etkili antiviral tedavi alan hastaların AST değerlerinin tedavi haftasına göre değişimi 71
4.6. Tüm hastaların HCV RNA düzeyinin tedavi ile logaritmik değişimi 72
4.7. Genotipe göre tedavi sonrası 12.haftada kalıcı viral yanıt oranları 72
4.8. Verilen rejimlere göre tedavi sonrası 12.haftada kalıcı viral yanıt oranları 73

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Karaciğer fibrozisinin patolojik değerlendirilmesi 23
2.2. Child Pugh skorlama sistemi 27
2.3. Direkt etkili antivirallerin genel özellikleri 35
2.4. EASL 2020 rehberine göre tüm genotipler için önerilen tedavi rejimleri 43
2.5. EASL 2020 rehberine göre tedavi naif veya tedavi deneyimli, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda genotiplere göre tedavi 44
2.6. Naif KHC hastalarında Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre ödenen tedaviler 46
2.7. Tedavi deneyimli KHC hastalarında Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre ödenen tedaviler 47
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri 55
4.2. Tedavi deneyimli hastaların almış oldukları tedavilerin dağılımı 56
4.3. Hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı 58
4.4. Hastaların HCV bulaş kaynakları dağılımı 59
4.5. Tüm hastalarda tedavi başlangıcında çalışılan laboratuvar parametreleri 60
4.6. Tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı 62
4.7. Tedavi sürelerinin tedavi gruplarına göre dağılımı 62
4.8. Genotiplere göre tedavi rejimlerinin dağılımları 62
4.9. Hastaların siroz durumuna göre aldıkları tedavilerinin dağılımı 63
4.10. Tedavi rejimine, genotipe ve siroz durumuna göre hastaların 4. hafta, tedavi sonu, KVY12 ve KVY24'te tedavi yanıtı 64
4.11. Tüm hastalarda DEA tedavisi ile laboratuvar değerleri değişimi 65
4.12. Tedavi rejimine göre DEA tedavi ile laboratuvar değerleri değişimi 66
4.13. ALT, AST ve HCV RNA değerlerinde tedavi takibinde anlamlı farklılık saptanan zaman dilimine ait posthoc bonferroni analiz bulguları 68
4.14. Tedavi sonu yanıta ulaşamayan üç hastanın tanımlayıcı özellikleri 69
4.15. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre KVY12'ye ulaşma oranı ve *p* değerleri 70
4.16. Relaps olguların tanımlayıcı özellikleri 71

4.17. Tedavi sonrasındaki HCV RNA , ALT ve AST değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı 73
4.18. Hastalarda DEA tedavi altında gelişen olası yan etkiler 74

1. GİRİŞ

İlk kez 1970'li yıllarda Hepatit A virüsü ve Hepatit B virüsü keşfinden sonra, bu türlerle açıklanamayan yeni bir hepatit etkeni varlığından şüphelenilmiş ve buna non-A non-B hepatit ismi verilmiştir. 1989 yılında Choo ve arkadaşları tarafından genom klonlanarak ortaya konmuş ve hepatit C adını almıştır (1). Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada kronik karaciğer hastalıklarının ana nedenlerinden biridir (2). Dünya çapında yaklaşık 170-200 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HCV ile enfekte hastaların %85'e varan kısmı virüs klirensi sağlayamamakta ve kronik enfeksiyon geliştirmektedir. Kronik enfeksiyon sonucu hastalarda karaciğer fibrozu, siroz, ekstrahepatik tutulum ve hepatosellüler karsinom (HSK) gelişebilmektedir (3).

HCV, yedi doğrulanmış genotip ve 67 alt tip olarak sınıflandırılabilir (4). Bu genotipler, hepatit C hastalığının farklı prognozuna yol açar ve antiviral tedavi seçimini etkiler (5). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, ülkemiz düşük endemik bölgeler arasında olup, 1b genotipi en yaygın olan genotiptir (6). Direkt etkili antiviral (DEA) ilaçlardan önce hastalarda kronik hepatit C (KHC) tedavisinde kullanılan pegile interferon (PegIFN) ve ribavirin (RBV) kombinasyonu, uzun süreli kullanım zorunluluğu, ciddi yan etkiler nedeniyle toleransının güç olması ve kür başarısının az olması nedeniyle beklentileri karşılamaktan uzak kalmıştır (7). DEA ajanlar, HCV yaşam döngüsü içerisinde belirli aşamaları hedef alan, doğrudan etkili oral antivirallerdir. Etki mekanizmalarına ve hedef bölgelerine göre tanımlanan dört sınıfı vardır. Bu sınıflar NS3/4A proteaz inhibitörleri (PI), NS5A inhibitörleri, NS5B nükleozid polimeraz inhibitörleri ve NS5B non-nükleozid polimeraz inhibitörleridir. DEA ilaçlar interferonsuz, iyi tolere edilebilen, tedavi yanıt oranı yüksek oral rejimlerdir. DEA ilaçlarla hemen hemen tüm hastalarda kalıcı virolojik yanıt sağlanmaktadır (8). DEA ilaçlara RBV ilave edilebilmektedir. Bugün için bilinen önemli bir yan etkileri olmamakla birlikte, özellikle kompanse ve dekompanse sirozu olan hastalarda dikkatli olunmalı, AST, ALT ve bilirubin değerleri yakından izlenmelidir (9).

Bu yeni tedavilerle beraber ilk olarak 2014 yılında AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), 2015 yılında EASL (The European Association for the Study of the Liver) Hepatit C rehberlerinde önemli değişiklikler olmuştur.

Ülkemizde bu ilaçlar 2015 yılında Viral Hepatit Savaşım Derneği (VHSD) kılavuzunda yer almıştır. DEA ilaçlar ilk kez 2016 tarihinde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT) yer almıştır. Bu tebliğ yayınlandıktan sonra ilaçlar geri ödeme kapsamına alınmıştır ve kullanılmaya başlanmıştır.

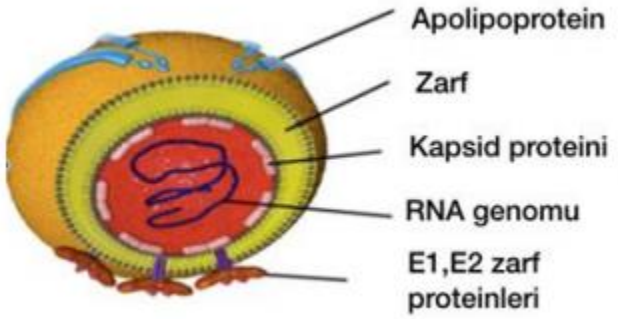
Bu çalışmada KHC tedavisinde SUT'a uygun olarak geri ödemesi olan paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (PTV/RTV/OBV) ± dasabuvir (DSV) ± ribavirin(RBV), sofosbuvir± ribavirin, sofosbuvir+ ledipasvir (SOF/LDV) ± ribavirin, glecaprevir+pibrentasvir (GLE/PIB) kombinasyonları kullanılmıştır.

Çalışmamızda ülkemizde kronik HCV enfeksiyonunda kullanılan DEA'ların gerçek yaşam verilerinin heterojen bir hasta grubunda etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Virüsü Genom Yapısı

Hepatit C virüsü *Flaviviridae* ailesi, *Hepacivirus* cinsinde yer alan pozitif polariteli, tek iplikli bir virüstür (10). İkozahedral simetrisi olan nükleokapsid, genomik RNA ve birçok kor proteini kopyasından oluşmaktadır. Nükleokapsid E1 ve E2 zarf glikoproteinlerinin (gp) gömülü olduğu konak hücre kaynaklı çift katmanlı lipid zarf ile çevrilidir. Kor proteini ve E1 ve E2 zarf glikoproteinleri viriyonun ana protein komponentleridir (11, 12) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Hepatit C virüsünün şematik yapısı (13)

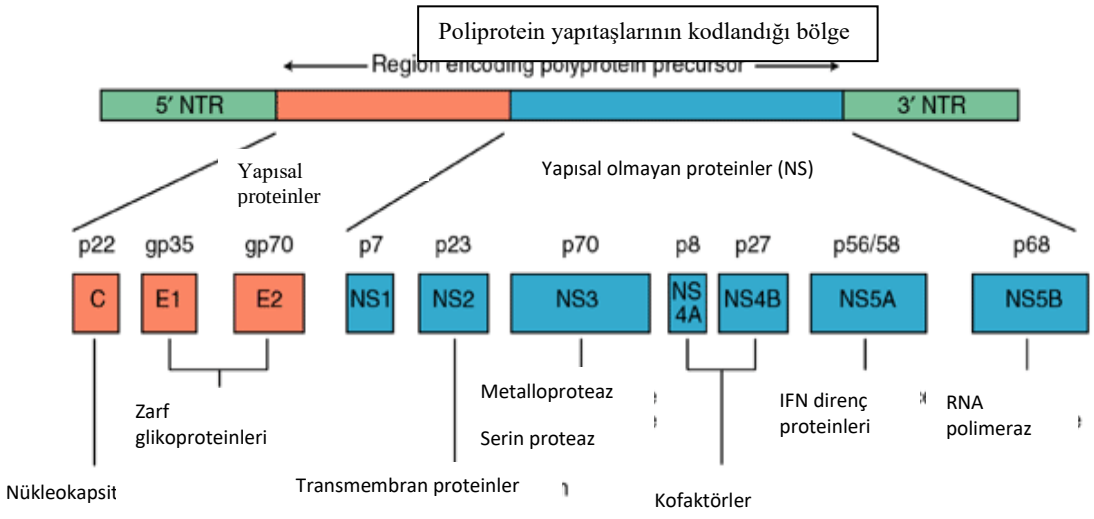
HCV RNA genomu tek iplikli ve pozitif polariteli olup 9600 nükleotid uzunluğundadır. HCV genomunun 5’ ve 3’ uçlarında herhangi bir proteini kodlamayan (NCR: non-coding region ya da UTR: untranslated region) ancak viral proteinlerin translasyonunda ve virüsün replikasyonunda görev alan bölgeler bulunur. 5’-NCR içinde IRES (internal ribosomal entry site) adı verilen ve viral genomun ökaryotik ribozomun 40S alt ünitesine tutunduktan sonra başka bir tranlasyon başlatıcı sinyale gerek duymaksızın ribozom tarafından okunmasını sağlayan bölge vardır. Genomun her iki ucunda kodlanmayan bu bölgelerin arasında virüsün yapısal ve yapısal olmayan proteinlerinin kodlandığı, 9377 baz uzunluğunda bir bölge yer alır. Bu kısımdan kodlanan viral poliproteinler konağa ve virüse ait proteazlar tarafından işlenerek yapısal ve yapısal olmayan 10 adet olgun viral proteine ayrılır (14).

2.1.1. HCV Yapısal Proteinleri

Yapısal proteinler; kor protein ve zarf glikoproteinlerinden (E1 ve E2) oluşmaktadır. E1 ve E2 genleri, iki zarf glikoproteinini kodlarlar; bunlar gp35 ve gp70'tir (15). Virüs partikülünün lipid kılıfı içine gömülüdürler ve konak hücreye tutunmada gereklidirler. NS4A'nın ürünü, NS3 proteaz için kofaktördür. NS4B hidrofobik karakterde integral membran proteinidir. NS5B'nin ürünü RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görür (16).

2.1.2. HCV Yapısal Olmayan (non structural: NS) Proteinler

Virüsün yapısal olmayan proteinleri NS2, NS3, NS4B, NS5A, NS5B'dir. Bu proteinler yapısal proteinlerden farklı olarak viral proteazlarca kesilerek olgun protein haline getirilir. Yapısal olmayan proteinler viral replikasyon ve olgunlaşma için gereklidir. Bu nedenle de antiviral tedavi için çekici hedeflerdir. p7(NS1), NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B yapısal olmayan proteinleri oluşturur (17) (Şekil 2.2).



(Cambridge Üniversitesi Moleküler Tıp C, 2003 baskısı)

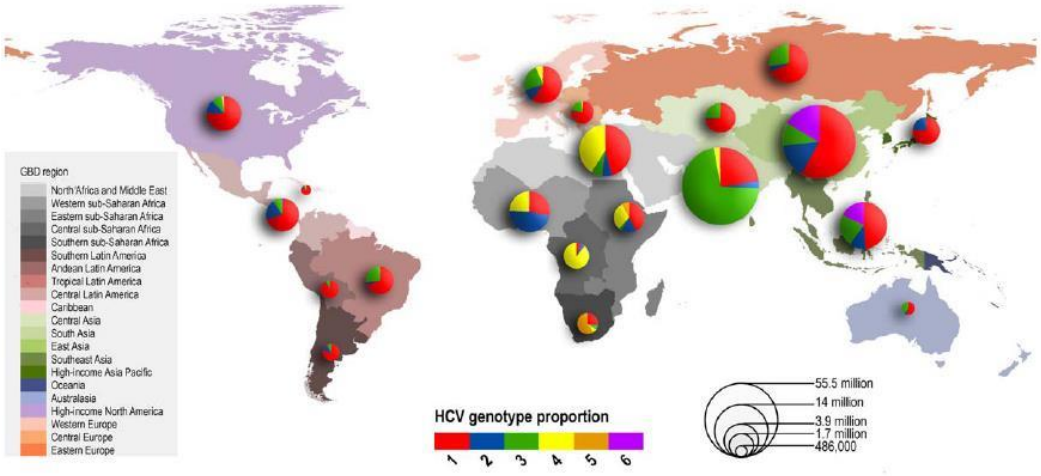
Şekil 2.2. Hepatit C genomu tarafından kodlanan proteinler

- NS1 proteini: Virüsün genomunda yapısal proteinleri kodlayan bölgenin sonunda 66 aminoasit uzunluğunda bir protein yer alır. P7 proteini olarak adlandırılan bu protein viral partiküllerin birleşimi ve hücreden çıkışı için gerekli olup (iyon kanalı aktivitesi) RNA replikasyonunda rolü yoktur (18).

- NS2 proteini: 23 kDa büyüklüğünde, hidrofobik bir transmembran proteinidir ve sistein proteaz etkinliğine sahiptir. NS2'nin karboksi ucu ile NS3'ün amino ucu bir araya gelerek NS2/NS3 birleşkesini kesen çinko bağımlı bir sistein proteaz oluşturur. NS2 hem kendisi ile homo-dimer oluşturur hem de E1-E2, p7, NS3, NS5A proteinleri ile etkileşir ve virüsün bir araya gelme sürecinde kalıp olarak iş görür. NS2 ve NS3, yapısal olmayan bölgelerin oluşumunda rol oynayan proteazları kodlar (19).
- NS3 proteini: 67-70 kDa büyüklüğünde bir serin proteaz, RNA helikaz, nükleozid trifosfataz (NTPaz) aktiviteleri gösteren bir proteindir. NS3 konağın interferon yolakları ile de etkileşir. Virüslerin algılanmasında önemli bir sitoplazmik reseptör olan RIG-I viral RNA ile bağlandığında IPS-1 (interferon promoter stimulatör-1) ile etkileşir. Bu etkileşim sonucu ortaya çıkan sinyaller tip-1 interferon yanıtına neden olur. NS3/4A proteaz etkinliği ile IPS-1'i 508. pozisyondaki sisteinden keser ve tip-1 interferon yanıtını etkisizleştirir. Virüs replikasyonu açısından son derece önemli olan bu protein çok iyi bir tedavi hedefidir (20).
- NS4B proteini: 27 kDa büyüklüğünde 261 aminoasitten oluşan bir integral membran proteinidir. NS4B membran ağlarının değişikliğini artırarak HCV replikasyon kompleksinde iskele görevi görür (21).
- NS5A proteini: Viral replikasyonda, hücre sinyal ileti yolaklarının ve interferon yanıtlarının modülasyonunda rol oynayan hidrofilik bir fosfoproteindir. NS5A'nın fosforile ve hiperfosforile olmak üzere 2 tipi vardır. NS5A 3 bölgeye ayrılmaktadır. İlk bölge (Domain I: DI) RNA bağlanma kapasitesinde olup RNA replikasyonu açısından önemlidir. İkinci bölgede PKR ve NS5B bağlanma bölgeleri yer alır (22). Üçüncü bölgede ise HCV olgun viral proteinlerin bir araya gelerek viral partikülü oluşturması için gereklidir. NS5A'da ayrıca interferon tedavisine yanıtın belirlendiği ISDR (interferon sensitivity determinig region) denilen bölge mevcuttur. Bu bölgedeki mutasyonların artması tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (23) .
- NS5B proteini: HCV poliproteinin karboksil ucunda yer alır. NS5B'nin ürünü RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görür (16). NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri HCV replikasyon döngüsünde temel bir rol oynar ve ilaç tedavisi için ideal bir hedeftir (14).

2.2. Genotipler

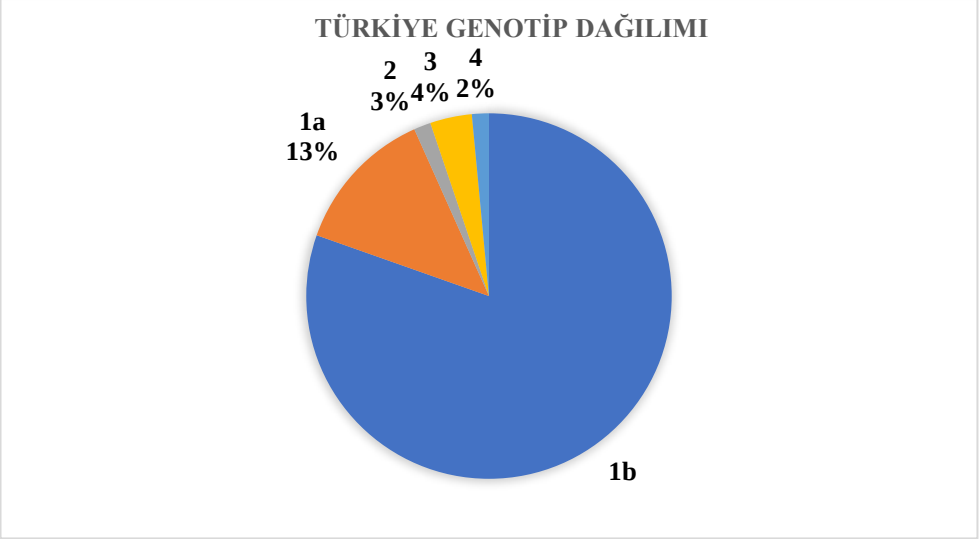
Hepatit C virüsü genom düzeyinde değişkenlik göstermektedir. Genetik çeşitlilik RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin hata onarım işlevinin olmaması ve HCV virüsünün replikasyonunun hızlı olmasından kaynaklanmaktadır. Virüs genomunda gözlenen DNA ya da protein dizisi benzerlikleri esas alınarak HCV genotipleri ve alt tipleri oluşturulmuştur. Günümüzde kabul edilen sınıflandırmaya göre genotipler rakamla (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), alt tipler ise küçük harf ile (a, b, c,….) ifade edilmektedir. Hepatit C virüsünde genotiplemeye yönelik ortak kurallar 2005'de yayınlanmış ve 2014 yılında güncellenmiştir. Buna göre hepatit C virüsünün 7 genotip ve 67 alt tipi belirlenmiştir. Epidemiyolojik çalışmalara göre HCV genotipleri ve alt tiplerinin dağılımı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Genotip 1, 2 ve 3 tüm dünyada yaygın olarak görülürken, genotip 4, 5 ve 6'nın görüldüğü coğrafik bölgeler sınırlıdır (24). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ülkemizde 1b genotipi en yaygın olan genotiptir (25) (Şekil 2.3). Genotiplerin çeşitliliği de ülkeler arasında değişkendir. En fazla çeşitlilik Çin ve Güneydoğu Asya'da gözlenirken, Mısır ve Moğolistan gibi bazı ülkelerde neredeyse tüm HCV enfeksiyonları tek bir genotipten kaynaklanmaktadır (26).



Şekil 2.3. Dünya'da hepatit C subtip dağılımı (27)

Epidemiyolojik profilin sadece tek bir HCV genotipinin varlığını gösterdiği ülkelerde genotipleme gerekli olmayabilir. HCV enfeksiyonunda tedaviyi, tedavi

süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip ve subtip tayini yapılmalıdır.



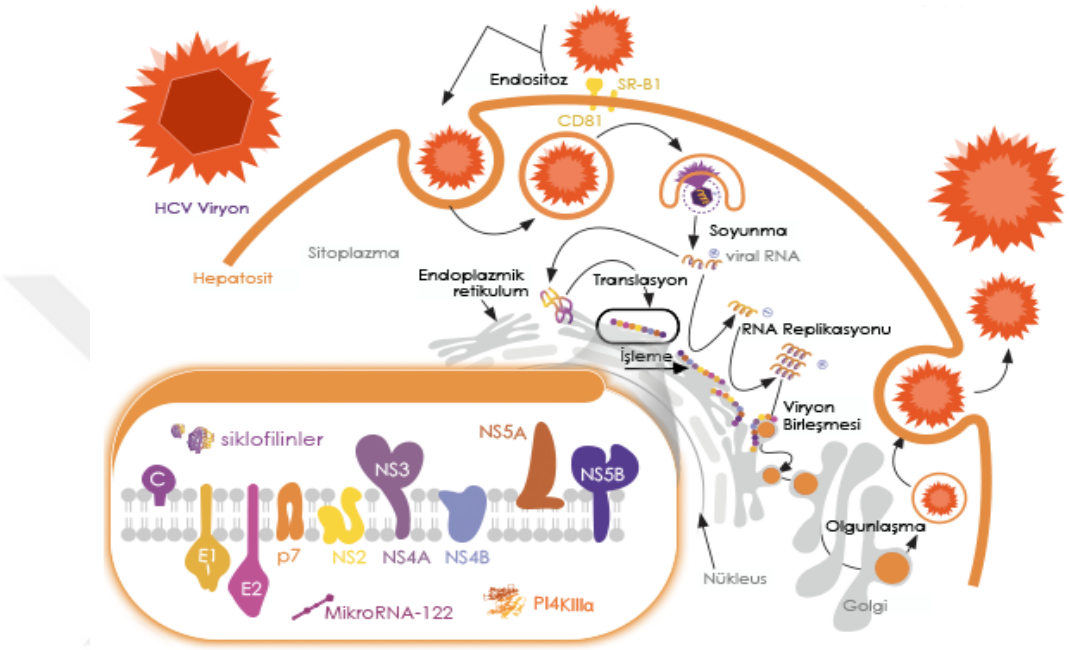
Şekil 2.4. Türkiye'de genotip dağılımı (28)

2.3. Replikasyon

HCV virüs replikasyonu 7 aşamalık bir döngüde gerçekleşir (Şekil 2.5).

1) Bağlanma; lipoproteinlerle çevrili olan HCV virüsü hedef hücreye CD81, LDL reseptörü, Niemann-Pick-C1-like1(NPC1L1), EGF reseptörü, DC-SIGN, LSIGN, human scavenger reseptör-B1(SR-B1), CLDN1 ve okludin (OCLN) gibi hücre yüzey reseptörleri ile tutunur.
2) Giriş; HCV zarf glikoproteinleri ile hücresel reseptörlerin etkileşimi ile klatrin bağımlı endositoz ile hücre içine alınır.
3) Soyulma; endozomun asidifikasyo nu sonucu viral zarf proteinlerinde yapısal değişiklik olur, viral ve endozomal zarlar kaynaşır, kapsid soyulması gerçekleşir ve genom sitozole salınır.
4) Translasyon; genomik RNA prekürsör poliproteinlerin üretimini sağlar ve konak ile virüsteki proteazlarla tekli proteinlere dönüşümü sağlanır.
5) Replikasyon; yapısal olmayan proteinler ile bazı konak faktörleri replikatif negatif sarmal vasıtasıyla HCV RNA genomlarını sentezleyen replikasyon kompleksini oluştururlar.

6) Matürasyon; viral prekürsörlerin birleşimi virionun E1 ve E2 glikoproteinlerini de kazandığı endoplazmik retikulumda gerçekleşir.
7) Ayrılma; egzositoz veya hücreden bağımsız mekanizmalarla hücreyi terkeder (29).



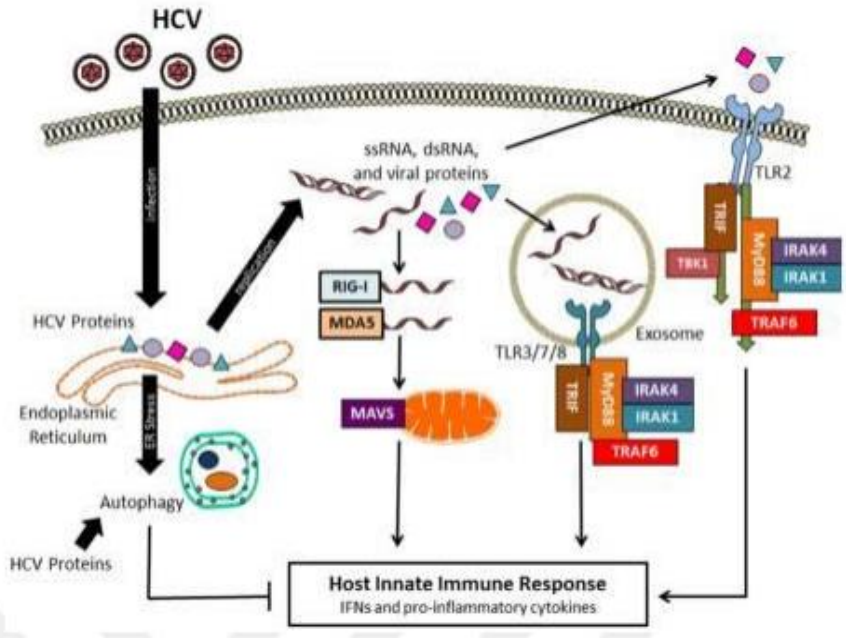
Şekil 2.5. HCV replikasyon fazları (30)

2.4. İmmünopatogenez

HCV karaciğeri enfekte ettikten sonra viral replikasyon gerçekleşir. Virüse karşı ilk savunma natural killer (NK) hücreleri tarafından oluşturulur. Enfeksiyon bölgesinde hızla toplanarak aktive olan NK hücreleri doğrudan enfekte hücr eleri ortadan kaldırarak veya sitokin ve kemokin üretilmesi aracılığı ile dolaylı olarak hastalık patogenezine etki ederler (31). HCV'nin doğal bağışıklığa gösterdiği direnç, NS3/4A proteaz, Toll like reseptör 3 (TLR3) ve interferon düzenleyici faktör 3 (IRF3) aktivasyonu ile IFN- β gen ekspresyonunu tetikleyen retinoik asidle uyarılabilir gen I (RIG I) sinyalini inhibe etmesiyle ilişkilendirilmiştir (32). Bunlara ek olarak yapısal ve yapısal olmayan proteinler, doğal bağışık yanıt fonksiyonlarını inhibe edebilir. Dendritik hücreler ve antijen sunan diğer hücreler ile etkileşen viral proteinler antiviral sitotoksik T hücre (CTL) yanıtını başlatır (33). Aktive CTL'ler klonal olarak çoğalarak

lenf bezlerini terk eder ve enfekte dokulara yönelirler. Burada viral antijenleri tanır ve fonksiyonlarını gerçekleştirirler. CTL yanıtı karaciğer hasarının başlıca nedenidir. CTL'lerin karaciğer hücrelerine sitopatik etki gösterebilmesi için Fas ve perforin yolaklarının aktive olması gerekir. NK hücreler, T helper (Th) hücreler ve trombositler hepatosit gibi Fas pozitif hücrelerde apopitozu uyaran Fas Ligand (FasL) eksprese ederler. FasL aracılığı ile Fas tetiklenerek kaspaz 8 aktive edilir ve sinyal yolakları tetiklenir. Fas aracılı apopitoz gerçekleşir (34) (Şekil 2.6).

Diğer hepatit virüsleri gibi HCV sitopatik değildir. Virüsle enfekte hepatositler konağın immün yanıtını başlatır, hepatosit hasarından immün yanıt sorumludur. Hastalığın kronikleşmesi HCV'ye yönelik T hücre cevabının az olması ya da hiç olmaması ile yakından ilişkilidir. Güçlü hücresel immün yanıt olması iyileşmeyi sağlamaktadır. İyileşen hastalarda periferik kanda saptanabilir ölçüde CD4+ T hücre cevabı bulunurken, CD8+ T hücre cevabı yoktur. Kronikleşmiş enfeksiyonu olanlarda ise CD8+ T hücre cevabı var, CD4+ T hücre cevabı yoktur (35). HCV'ye özgül CD38+ CD8+ T lenfositlerin karaciğer hücrelerinin parçalanmasına ve hepatite yol açtığını, CD38- CD8+ T lenfositlerin ise IFN-γ üreterek enfeksiyonu sitolitik olmayan yollarla temizlediklerini göstermiştir. Karaciğerde ve periferik kanda poliklonal sitotoksik T lenfosit cevabı ne kadar kuvvetli ise, sirküle eden HCV RNA düzeyi o kadar düşük olmaktadır (36).



Şekil 2.6. HCV ve konağın doğal immün yanıt cevabı (37)

HCV'de karaciğer hasarı bağışıklık sisteminin yanında HCV'nin oksidanlarda artış ve hücrelerin anti-oksidan kapasitelerinde azalma yapması ile oksidatif strese yol açar. Virüsün direkt olarak reaktif oksijen türlerini (ROS) ve reaktif nitrojen türlerini (RNS) arttırması mitokondrial disfonksiyona yol açar. ROS'un profibrojenik sitokin olan TGF-beta'yı arttırdığı bilinmektedir. ROS ve RNS'nin mutasyonlarını artırarak ve hücresel DNA'da hasar oluşturarak HSK gelişimine yol açar (38).

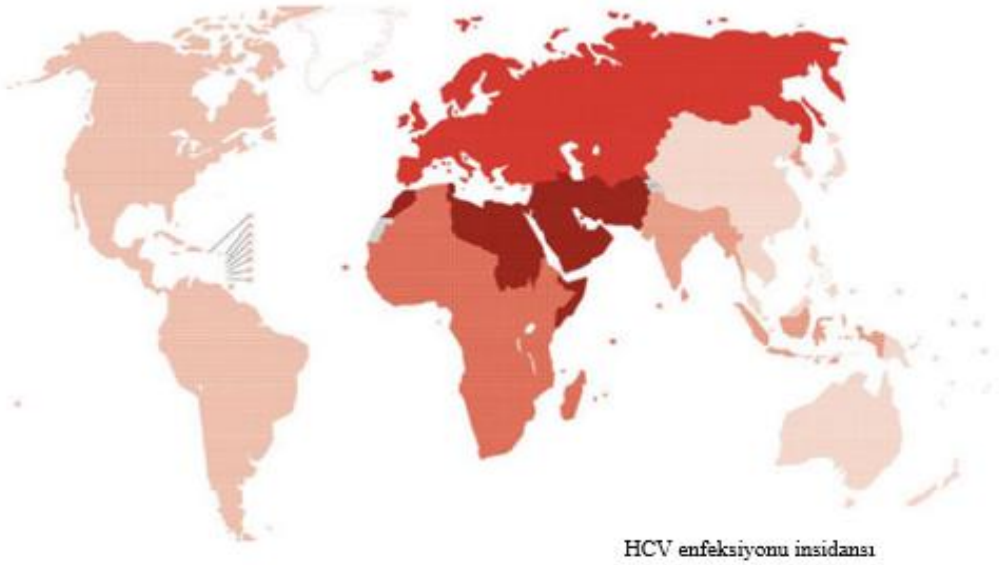
Hepatit C virüsü siroza yol açmasının yanısıra, virüs proteinleri protoonkogenleri aktive ederek HSK'ya zemin hazırlamaktadır. Yapısal proteinlerden kor proteininin; transkripsiyonu ve protoonkogenleri aktive etmesi, apoptozu inhibe etmesi, büyüme faktörleri ve reseptörlerini stimüle etmesi ve tümör reseptör genine (p53) etkisiyle onkojenik etki yaptığı bilinmektedir. Supresör gen olan pRb; kor ve NS5B proteinleri tarafından inhibe edilmektedir (38).

2.5. Epidemiyoloji

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde HCV karaciğer hastalıklarının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Hepatit C enfeksiyonu, tüm dünyada kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli nedenlerinden birisidir (39). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 raporuna göre 2015 yılında 1,75 milyon yeni HCV enfeksiyonu mevcut olup dünya nüfusunun yaklaşık %1'ü virüs ile enfektedir. 71 milyondan fazla insan ise kronik taşıyıcıdır (40). Dünya'da HCV insidans dağılımı Şekil 2.7'de özetlenilmiştir.

Bölgesel risk faktörleri ve HCV'nin genomik farklılıklarından dolayı her coğrafyada prevelansı farklıdır, aynı ülkede farklı bölgelerdeki prevelansı da aynı değildir. HCV enfeksiyonu prevalansının yaklaşık %1 olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ'ne göre HCV'nin yüksek prevalansta görüldüğü bölgeler Doğu Akdeniz (%2,3) ve Avrupa (%1,5)'dır (40).

Ülkemiz prevelansı %0.6-0.8 arasında olan ülkeler içinde yer almakta olup viremik hasta sayısının 492 bin olduğu tahmin edilmektedir. Viral Hepatit ile Savaşım Derneği (VHSD) saha çalışmasında anti-HCV pozitiflikleri 2008 yılında 41.006 kişide %0.5; 2009 yılında 46.471 kişide %0.4; 2010 yılında 40.954 kişide %0.4; 2011 yılında da 21.785 kişide %0.7 olarak saptanmıştır. VHSD Otobüs Projesi kapsamında ise toplam 36.554 kişide pozitiflik oranı %0.9 olarak bulunmuştur (41).



HCV enfeksiyonu insidansı

	Harita Anahtarı	İnsidans Hızı (/100000)		Toplam sayı (x1000)	
		En iyi tahmin	Belirsizlik Aralığı	En iyi tahmin	Belirsizlik Aralığı
Afrika Bölgesi		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Amerika Bölgesi		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Doğu Akdeniz Bölgesi		62.5	55.6–65.2	409	363–426
Avrupa Bölgesi		61.8	50.3–66.0	565	460–603
Doğu Asya Bölgesi		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Batı Pasifik Bölgesi		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

Şekil 2.7. Küresel Hepatit C Virüs İnsidansı, 2015 (40)

Ülkemizde kronik hepatitlerin etiyolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artmaktadır. Ökten'in (42) yaptığı çalışmaya göre Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun etiyolojide hala önemini korumasına karşılık son 10 yılda HCV'nin katkısı %23'ten %38.1'e çıkmıştır. Benzer şekilde sirozların etiyolojisinde HBV %56.6'dan %45.9'a inerken, HCV'nin katkısı %25.2'den %45.9'a yükselmiştir. Kuşkusuz burada HCV tanı testlerinin geliştirilmesinin önemi büyüktür (43).

2.6. HCV Bulaş Yolları

HCV bulaşının en sık nedenleri damar içi ilaç kullanımı, kan transfüzyonları ve uygunsuz medikal girişimlerdir, damar içi ilaç kullanımı gelişmiş ülkelerde en sık sebep olurken kan transfüzyonları gelişmekte olan ülkelerde en sık bulaş nedenidir (44). HCV başlıca parenteral, cinsel ilişki ve perinatal yollarla bulaşır.

2.6.1. Parenteral Bulaş

HCV hastalarının %30-60'ından parenteral bulaş sorumludur (45).

Kan ve Kan Ürünleri

Geçmişte yapılan kan transfüzyonu HCV enfeksiyonu için büyük bir risk faktörüdür. HCV 1970'li yılların sonları ile 1980'li yılların başlarında transfüzyon ile nakledilen en önemli viral etken olmuş ve bu yıllarda yapılan transfüzyonlarda olguların yaklaşık % 7-10'unda virüsün bulaştığı saptanmıştır. 1990'da anti-HCV antikorları için verici taramanın başlatılması, posttransfüzyon akut HCV enfeksiyonu riskini hemen hemen ortadan kaldırmıştır (46). Ülkemizde ise HCV taraması 1996 yılında başlamıştır (47). HCV taramasının yapılmadığı yıllarda 20 ünite ve daha fazla kan transfüzyonu yapılmış hastalarda %47 oranında anti-HCV pozitifliği saptanabilmekteydi (48).

Damar İçi İlaç Kullanımı

Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu kullanımıdır. Dünya üzerinde 10 milyon damar içi ilaç kullanan kişinin anti-HCV pozitif olduğu düşünülmektedir. Amerika, Rusya ve Çin damar içi ilaç kullanımına bağlı anti-HCV pozitifliği saptanan hasta sayısının en yüksek olduğu ülkelerdir. Damar içi ilaç kullanımına bağlı %60-80 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmaktadır (49). HCV enfeksiyonu olan damar içi ilaç kullanan hastalarda tedavinin amacı HCV ile ilgili morbidite ve mortalitenin azaltılmasının yanı sıra, ortak enjektör kullanımı nedeniyle bulaşma riskini de engellemektir. Bu hastalarda aynı zamanda tekrarlayan HCV enfeksiyonları da gözlenebilmektedir.

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz hastaları HCV gibi kan yoluyla bulaşan hastalıklara karşı daha açıktır, bunun nedeni hemodiyalizin vasküler bir giriş yolu gerektirmesi ve kronik üremiye bağlı bağışıklık sisteminin zayıf düşmesidir. Bununla birlikte hemodiyaliz ünitelerinde pek çok hastanın aynı anda tedavi alması ve belirli aralıklarla bu tedaviye devam edilmesi de bulaş için riskli bir ortamın oluşmasına neden olmaktadır (50). Gelişmiş ülkelerde hemodiyaliz hastalarında HCV prevelansı %2.6 ila %22.9 arasında değişmektedir. Hemodiyalize uzun süredir devam eden hastalarda, erkeklerde, diyabet hastalarında, böbrek nakli öyküsü olanlarda ve alkol kullananlarda bu riskin daha fazla arttığı gözlenmiştir (51).

Transplantasyon

HCV pozitif vericiden organ nakli olması durumunda alıcıda HCV enfeksiyonu gelişebilmektedir (52).

Sağlık Çalışanına Bulaş

Enfekte hastalardan sağlık çalışanına bulaşın en önemli kaynağı kazaen iğne batmasıdır. İğne ile yaralanma sonucu HCV bulaşma riski %0-10 arasındadır (53). Sağlık çalışanları arasındaki genel HCV prevelansı normal popülasyonla benzerdir.

Organ Nakli

Seronegatif alıcılara anti-HCV pozitif donörlerden yapılan organ transplantasyonu sonucu da bulaş olmaktadır (54). İmmünsüprese organ alıcılarında antikor testleri HCV enfeksiyonunun prevalans ve bulaşını göstermede daha az değerlidir. Bu nedenle bu hastalarda HCV RNA testi de gereklidir (55).

2.6.2. Parenteral Olmayan Bulaş

Vertikal Bulaş

Anti-HCV ve HCV RNA pozitif, HIV (İnsan immün yetmezlik virüs) negatif anneden bebeğe perinatal bulaş %5.8 iken HIV pozitif anneden bulaşın %10.8 olduğu gösterilmiştir. Annenin HIV ile koenfeksiyonu en önemli perinatal bulaş risk faktörüdür (56). Diğer önemli risk faktörleri viral yükün fazla olması ve invazif girişimlerdir (57). Perinatal bulaşın %30-50'sinin intrauterin yolla, geri kalanının da doğum sırasında (intrapartum) enfekte olduklarına dair veriler elde edilmiştir. Postpartum bulaşmalar ise nadirdir (58). HCV'li anneden emzirme ile bebeğe bulaş riski olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Cinsel Yolla Bulaş

Tek bir partnerle düzenli heteroseksüel ilişki ile HCV bulaş riskinde artışın olmadığı düşünülmektedir. Fakat partner sayısının fazla olması ve HIV koenfeksiyonu bulunması durumunda risk artmıştır. Özellikle HIV ile enfekte homoseksüel erkeklerde bulaş riski fazladır (59).

Diğer

Dövme ile HCV bulaşabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada dövme yaptıran ve başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin %12.6'sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %2.4'tür (60). İnsan ısırığı ve

geleneksel halk tedavileri (örneğin akupunktur ve hacamat ritüelleri) de HCV bulaşı ile ilişkili olabilmektedir (61).

2.6.3. KHC Virüs Enfeksiyonu Açısından İncelenmesi Gereken Öncelikli Gruplar

VHSD 2017 kılavuzuna göre ,

I.A. Riskli davranışlar

- IV ilaç ve madde kullanımı,
- IV olmayan madde bağımlıları ,
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar,

Eşcinsel erkekler

Çoklu partneri olanlar

I.B. Riskli temaslar

- Hemodiyaliz hastaları,
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berberler, seks işçileri, kuaförler, güzellik merkezi çalışanları vb.),
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları,
- Dövme, piercing, toplu sünnet olanlar, güvenli olmayan şartlarda manikür ya da pedikür yaptıranlar,
- Ortak kişisel hijyenik eşya kullanım öyküsü olanlar,
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim öyküsü olanlar,
- Aile içi temas riski olanlar,
- Organ nakli olan hastalar,
- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü alanlar,
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.)

I.C. Diğer durumlar

- Koenfeksiyon varlığı (HBV, HIV),
- İmmünsüpresif kişiler ve kemoterapi alan hastalar,
- Açıklanamayan karaciğer hastalığı ve açıklanamayan ALT yüksekliği olanlardır.

2.7. Hepatit C Enfeksiyonu Klinik Seyri

HCV ile enfekte hastalarda spontan HCV RNA klirensi %15-25'inde görülürken, kronikleşme %75-85'inde görülmektedir. KHC hastalarının %10-20'sinde 2 yıl içinde siroz gelişirken; siroz gelişen hastalarda her yıl HSK insidansı %1-4'tür (62). İleri yaş, siyahi ırk, erkek cinsiyet, akut enfeksiyonu asemptomatik geçirme, HIV enfeksiyonu bulunması kronikleşme oranını arttıran faktörlerdir.

2.7.1. Akut Hepatit C

Akut hepatit C enfeksiyonu HCV ile temastan itibaren 6 ay içerisinde gelişen HCV enfeksiyonunu ifade eder. HCV ile temastan 2-14 gün sonra viremi ile beraber karaciğer enzimlerinde yükselme olur. HCV spesifik antikorlar ise 20-150 gün içerisinde saptanır. Primer hastalık genellikle asemptomatik olup hastaların %15-30'unda semptomatik olur. Halsizlik, çabuk yorulma, kas ağrısı gibi non-spesifik semptomlar görülebilir. Akut hepatit C enfeksiyonunun %25'inde virüs temizlenir ve HCV RNA tespit edilemez (14). Akut HCV enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik seyrettiği için tanı koyulması zordur. Aynı zamanda akut enfeksiyon ile kronik enfeksiyonu ayırt etmek her zaman kolay olmayabilir. Çünkü her iki durumda da hastaların HCV RNA, anti-HCV pozitifliği ve yüksek aminotransferazları olabilir. Bununla birlikte, çoğu vakada yeni enfeksiyonu düşündürecek bulgular (yakın zamanda bulaşma hikayesi, akut hepatit kliniği ve diğer nedenlerin dışlanması) yardımcı olabilir. Tanı için yeni anti-HCV serokonversiyonu ve HCV RNA pozitifliği gerekir. Akut hepatit C enfeksiyonuna bağlı fulminan hepatit oldukça seyrektir (63).

Maruziyet durumunda temastan sonra ilk 12 hafta içerisinde, 4 haftalık aralıklar ile HCV RNA tetkiki önerilir. İlk 2 hafta içerisinde anti-HCV negatif saptanabileceğinden en geç 12. haftada anti-HCV ve HCV RNA bakılmalıdır. Daha önce anti-HCV pozitifliği bilinmeyen ancak akut hepatit tablosunda olan hastalar, anti-HCV pozitif veya negatif olması durumunda HCV RNA pozitif ise akut hepatit C tanısı koyulur.

Yapılan çalışmalar, genel olarak, akut HCV enfeksiyonunun dinamiklerinin 4 evreye ayrıldığını göstermektedir (35, 64-66).

1. Tırmanma öncesi evre : Bu evrede düşük düzeyde ve aralıklı olarak HCV RNA saptanabilmektedir.

2. Tırmanma evresi: Temastan 1-2 hafta sonra gelişmeye başlayan bu evrede viral yük katlanarak artar (HCV RNA miktarı 11-17 saatte bir ikiye katlanır). Bu evre ortalama 10-12 gün sürer.
3. Düzenli yüksek viral yük evresi: Ortalama 1-2. haftadan itibaren uzun süreli ve yüksek titrede HCV RNA'nın saptandığı evredir. Kırk ila altmış gün sürelidir ve bu evrenin son 10-20 gününde ALT yükselmeye başlar. Ancak bu evrede, çoğu hastada HCV RNA düzeyleri dalgalanma gösterebilir, kimi kez de zaman zaman negatifleşen bir gidiş gösterebilir. HCV öz (core) antijeni bu evrede saptanabilmektedir (67, 68) .
4. Serokonversiyon evresi : ALT'nin yükselmeye başlamasından ortalama 10-20 gün sonra (düzenli yüksek viral yük evresinin sonunda, enfeksiyonun 40-60. günlerinde) anti-HCV antikorları ortaya çıkar . Antikor titresi yükselirken viral yük düşmeye başlar. Yapısal olmayan proteinlere karşı gelişen antikorlar, yapısal proteinlere karşı gelişen antikorlardan genellikle daha önce ortaya çıkarlar. Her iki grup proteinlere karşı gelişen antikorlar IgG1 sınıfındandır (69). Nötralizan antikorlar ise az sayıda olguda ortaya çıkarlar. HCV öz antijenine karşı gelişen IgM yapısındaki antikorlar ise hem akut hem de kronik hepatit C enfeksiyonunun reaktivasyonunda pozitif olduklarından akut hepatit C tanısında kullanılmamaktadırlar. Ancak akut primer enfeksiyonda, kronik hepatit reaktivasyonuna göre yüksek titrelerde saptandığı gösterilmiştir (70).

Akut hepatit C sonrasında hastaların %50-90'ı kronikleşir. Sarılıkla seyreden semptomatik hastalar, kadın cinsiyet, genç yaş ve IL28B'de genetik polimorfizm bulunması spontan klirensle ilişkili olsa da oran düşüktür. Akut hepatit C'de kronikleşmeyi beklemek yerine tedavi verilmesi bazı rehberler tarafından önerilmektedir. Hastaları akut dönemde tedavi etmek oldukça yüksek başarıyı beraberinde getirmekte ve bu durum maliyet etkin olarak bulunmuştur (71) .

Akut Hepatit C Tedavisi

AASLD 2019 rehberinde yaşam beklentisi olan tüm yetişkin hastalarda, akut hepatit C enfeksiyonu tanısı ile birlikte spontan klirens gelişmesi beklenilmeden hemen antiviral tedavi verilmesini önermektedir. Akut HCV enfeksiyonunu tedavi etmek diğer duyarlı bireylere enfeksiyon bulaşmasını azaltma potansiyeline sahiptir,

bu durum tedavinin ikincil kazancı olarak kabul edilmektedir. Bu rehber yüksek etkinlik ve güvenlik nedeniyle akut enfeksiyon tedavisi için de KHC enfeksiyonu için önerilen tedavi rejimlerinin aynılarının verilmesini önermektedir (72).

Türkiye Viral Hepatit Savaşım Derneği 2019 kılavuzunda da hasta akut hepatit C tanısı aldığında hemen DEA başlanmasını önermektedir.

- Genotip 1, 4, 5, 6 ile enfekte olanlarda Sofosbuvir + Ledipasvir 8 hafta,
- Genotip 1b ile enfekte olanlarda Paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir 8 hafta ,
- Bütün genotiplerde Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta
  Sofosbuvir + Velpatasvir 8 hafta
  Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir 8 hafta önerilmiş.

Ancak Türkiye'de 24.06.2020 tarihli SUT'a göre akut hepatit C tedavisinde DEA tedaviler geri ödeme kapsamında olmayıp, bu hastalarda 24 hafta süre ile interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi uygulanır bu tedaviye ribavirin eklenmez ibaresi yer almaktadır.

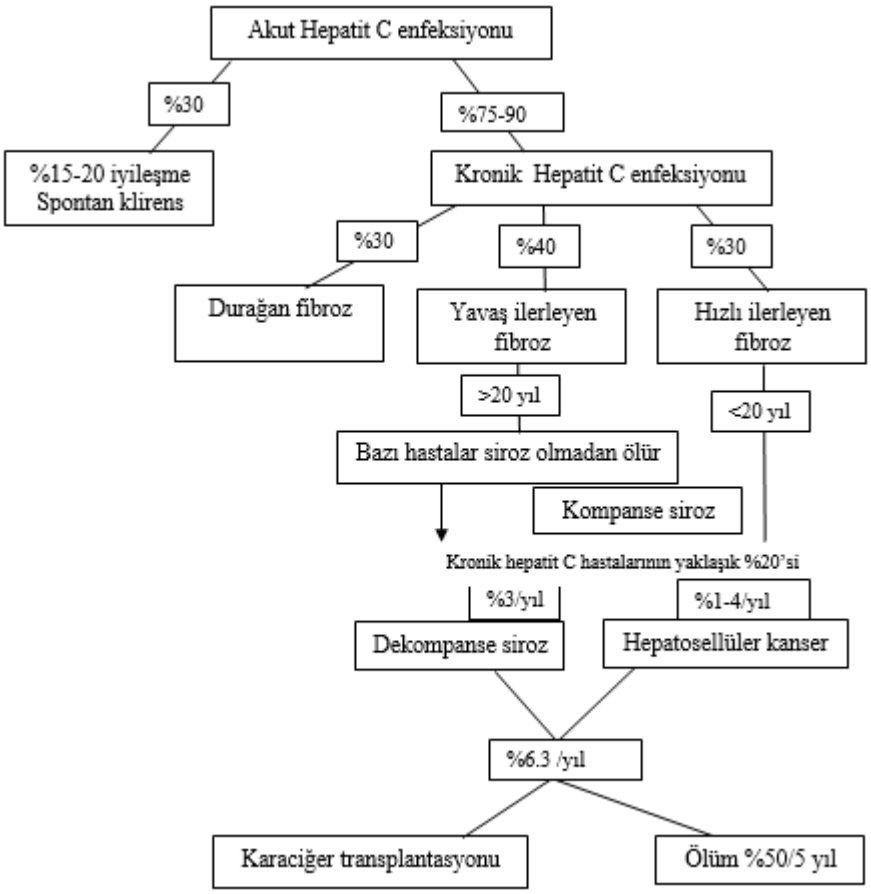
2.7.2. Okült Hepatit C

Serumda viral yük tespit edilemezken, periferik kan mononükleer hücrelerinde ve karaciğerde HCV RNA saptanması ile karakterizedir. Seronegatif okült hepatit C (anti-HCV ve HCV RNA negatif) ve seropozitif okült hepatit C (anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif) olarak ikiye ayrılır. Hepatit C virüsü her ne kadar hepatotropik bir virüs olsa da periferik kandaki mononükleer hücrelerde HCV RNA pozitifliği saptanması virüsün ekstrahepatik replikasyonunu göstermektedir. Okült hepatit C aynı zamanda hepatit C nedeni ile tedavi almış kalıcı viral yanıt sağlanmış hastalarda da tespit edilebilmektedir. Okült hepatit C, kronik hepatit C'den daha az karaciğer hasarına yol açan ılımlı bir hastalıktır. Ancak viral replikasyonun düşük de olsa devam etmesi karaciğer hasarına neden olur ve siroz, hepatosellüler karsinom gelişme riski oluşturur (73).

2.7.3. Kronik Hepatit C

Hepatit C enfeksiyonu sessiz seyirlidir ve çoğu kez rutin serolojik ve biyokimyasal taramalarda ortaya çıkmaktadır. Ciddi karaciğer hastalığı ve siroz gelişmedikçe klinik belirtiler hafiftir veya hiç yoktur (74). HCV ile enfekte olanların %15'i kendiliğinden iyileşen, %25'i asemptomatik, aminotransferazları normal ve iyi huylu histolojiye sahip olgulardır. Geri kalan %60'lık grup ise kronikleşir (75) (Şekil 2.8'de özetlenmiştir). Enfeksiyon kronikleştikten sonra spontan temizlenme oranı nadirdir. Kronikleşme genç kadın ve çocuklarda daha az sıklıkta görülmektedir. Hastalarda karın ağrısı, halsizlik, bulantı, depresyon, artralji, myalji, kaşıntı gibi non-spesifik semptomlar görülmektedir (76). Hastalık seyri boyunca ALT seviyeleri dalgalanma gösterebilir fakat genellikle üç katından fazla artış görülmez. KHC karaciğerde fibrozis yaparak siroz, portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler kansere neden olur. Hastalık seyri yavaş ilerlemektedir.

Son dönem karaciğer hastalığı gelişen hastalarda hipoalbüminemi, protrombin zamanında uzama, bilirubin seviyelerinde artış görülmektedir. Asit, gastrointestinal kanama ve ensefalopati gibi portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar görülebilir (77). Fibrozis gelişimi hastalar arasında farklılık göstermektedir. Yaş, erkek cinsiyet, alkol tüketimi, obezite, insülin direnci, HBV veya HIV koenfeksiyonu fibrozis gelişimini arttıran bazı faktörlerdir. Hepatik steatozu olanlarda fibrozise ilerleme ve HSK daha sık görülür (78). Bazı hastalarda KHC tanısı siroza bağlı komplikasyonlar geliştiğinde koyulur. Sirozlu hastalarda gelişen asit, hepatik ensefalopati ve varis kanaması dekompansasyon riskini artırmaktadır. Sirozlu hastalarda 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %85-91 ve %69-79'dur. Yıllık dekompansasyon riski %2-5, HSK riski %1-4'tür (79). Tedavi öncesi hastalığın şiddeti invazif veya non-invazif yöntemlerle belirlenir.



Şekil 2.8. HCV enfeksiyonunun seyri (80)

KHC'nin Karaciğer Dışı Bulguları

KHC seyri sırasında oluşan immünkomplekslere bağlı olarak karaciğer dışı birçok klinik tablo görülebilir. HCV ile enfekte hastaların %40-47'sinde hastalık boyunca en az bir ekstrahepatik bulgu saptanmaktadır (81). Başlıcaları mikst esansiyel kriyoglobülinemi, Raynaud fenomeni, Sicca sendromu, Lichen planus, tip 2 diyabet, sistemik vaskülit, periferik nöropati ve membranoproliferatif glomerulonefrittir. KHC hastalarında uzun süreli B hücre stimülasyonu nedeniyle B hücreli non-Hodgkin lenfoma riskinin de arttığı bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HCV'nin bilinenlerin yanında birçok kardiyovasküler, metabolik, renal ve santral sinir sistemi hastalığıyla ilişkisi saptanmıştır. DEA ilaç tedavilerinin kullanılmasıyla ekstrahepatik hastalıklara bağlı ölüm oranlarında azalma beklenmektedir (82).

Siroz ve Hepatosellüler Karsinom

Sirozun derecelendirilmesi, risk değerlendirilmesi bakımından önemlidir (83). Karaciğer sirozu kompanse ve dekompanse siroz olarak ikiye ayrılır. Dekompanse sirozun özellikleri arasında asit, varislere sekonder üst gastrointestinal kanama veya portal hipertansif gastropati, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati bulunur. Dekompanse sirozda ve HSK gelişen hastalarda beklenen yaşam süresi belirgin şekilde kısalmaktadır.

Hepatosellüler karsinom KHC'nin geç dönem komplikasyonlarındandır. Her yıl KHC'li hastaların % 2-5'inde HSK gelişmektedir. Genelde sirozlu hastalarda ortaya çıkar (84). Klinik bulgular, daha önceki siroza bağlı belirti ve bulguların aniden kötüleşmesi ve buna sağ üst kadran ağrısının eşlik etmesi şeklindedir. Ancak, bazı olgular asemptomatik olabilir. Serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi genellikle yüksektir (85). USG veya bilgisayarlı tomografi (BT) intrahepatik kitleyi ortaya çıkarır. Ancak en spesifik tanı karaciğer biyopsisidir (86).

2.8. Tanı

2.8.1. Serolojik ve Moleküler Testler

Anti-HCV

Ulusal ve uluslararası kılavuzlar akut veya kronik HCV enfeksiyonuna sahip olduğundan kuşkulanılan hastaların ilk önce yaygın olarak kullanılan tarama testleri ile (anti-HCV) test edilmesini önermektedirler (87). Anti-HCV testi için üçüncü veya dördüncü kuşak 'Enzyme Immunoassay' (EIA) testleri kullanılmalıdır. Birinci jenerasyon testler NS4 antijenine, 2. jenerasyon testler öz proteini ve NS3 antijenlerine karşı gelişen antikorları saptarlar. Üçüncü kuşak testler ise öz proteini, NS3, NS4 ve NS5 antijenlerine karşı gelişen antikorları saptar ve yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (88). Akut enfeksiyonlarda saptanabilir HCV RNA düzeyi varlığında anti-HCV antikorlarının negatif olduğu bir pencere dönemi mevcuttur**.** HCV teması sonrası 1. kuşak EIA testleri 12-26 haftada, 2. kuşak EIA testleri 10-12. haftada (ortalama 82 gün) pozitifleşirken 3. kuşak EIA'lar ise 8 haftada (ortalama 66 gün) pozitifleşmektedir. 4. kuşak testlerde ise 3. kuşak testlerdeki antikorlara ek olarak antijenler (NS3 antijen veya öz protein) de tespit edilerek pencere dönemi daha da kısaltılmış, ortalama 26.8 gün olarak bildirilmiştir (89). Spontan seroklirens veya

tedavi sonrası kalıcı viral yanıt durumunda anti-HCV pozitifliği ömür boyu devam eder. Ancak bazı hastalarda kaybolabilir. Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif saptandığı durumlarda yanlış pozitiflik, transfüzyon, tedavi almış ve kalıcı viral yanıt gelişmiş veya spontan seroklirens gelişmiş olgular düşünülmelidir.

HCV RNA

Anti-HCV pozitif olan, immün sistemi baskılanmış veya akut HCV enfeksiyonu geçirdiğinden kuşkulanılan hastalarda, HCV enfeksiyonunu doğrulamak için HCV RNA testi yapılmalıdır (87). HCV RNA testi, viral RNA'yı doğrudan saptayarak, aktif HCV enfeksiyonu ile eski enfeksiyonu birbirinden ayırır. Aynı zamanda anti-HCV pozitifliğini doğrulama avantajına sahiptir. HCV RNA genellikle virüs alındıktan sonra 1-2 hafta içinde saptanabilir. Hasta serumunda HCV RNA'nın gösterilmesi serum ALT düzeylerinden bağımsız olarak hepatitin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca immün yetersizlikli ve seronegatif hastalarda HCV enfeksiyonunun ortaya koyulmasını sağlamaktadırlar (90). Kalitatif RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla birlikte, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV RNA kantitatif olarak belirlenmelidir. Kantitatif HCV RNA testleri için alt sınır < 15 IU/mL olmalıdır.

Genotip Tayini

KHC'li hastalarda tedavi seçeneği ve süresini belirlemek amacıyla mutlaka bakılmalıdır (45). Genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların ELISA ile gösterilmesi yöntemiyle genotip serolojik olarak tespit edilmektedir.

Klinik uygulamada, anti-HCV antikor ve HCV RNA test sonuçlarına göre şu olasılıkların değerlendirilmeleri gerekir (91, 92) :

- Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif sonuçlar :
  1) İyileşmiş (viral arınma sağlanmış) akut HCV enfeksiyonu (HCV RNA testi 6-12 ay içerisinde yinelenmelidir),
  2) HCV RNA dalgalanmaları ile giden kronik HCV enfeksiyonu,
  3) Tedaviyle baskılanmış HCV enfeksiyonu,
  4) Yalancı negatif HCV RNA sonucu,
  5) Yalancı pozitif anti-HCV sonucu (düşük prevalanslı ve temas kuşkusu bulunmayan durumlarda destekleme testi yapılmalıdır).

- Anti-HCV negatif, HCV RNA pozitif sonuçlar :
  1) Akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesi, pencere dönemi,
  2) İmmün yetersizlik ya da baskılanmaya bağlı seronegatiflik,
  3) Yalancı pozitif HCV RNA sonucu (test yinelenmelidir),
  4) Yalancı negatif anti-HCV sonucu.

- Anti-HCV pozitif, HCV RNA pozitif sonuçlar :
  1) Aktif HCV enfeksiyonu (akut ve kronik enfeksiyon ayırımı yapılamaz) ,
  2) Yalancı pozitif HCV RNA sonucu (test yinelenmelidir),
  3) Yalancı pozitif anti-HCV sonucu (destekleme testi yapılmalıdır).

- Anti-HCV negatif, HCV RNA negatif sonuçlar :
  1) Hasta HCV ile hiç temas etmemiştir,
  2) Okült HCV enfeksiyonu (Karaciğer biyopsilerinde HCV RNA araştırılmalıdır),
  3) Yalancı negatif HCV RNA sonucu,
  4) Yalancı negatif anti-HCV sonucu.

2.8.2. Biyokimyasal ve Hematolojik Testler

Hastalarda ayrıca tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri, AST, ALT, GGT, ALP, albümin, globülin, bilirubin, üre ve kreatinin bakılmalıdır. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez.

2.8.3. Görüntüleme

Hepatik ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile karaciğerin parankimi, büyüklüğü, nodülaritesi, batında asit durumu değerlendirilerek siroz ve HSK tanısında yol gösterir.

2.8.4. Karaciğer Histopatolojisinin Değerlendirilmesi

İnvazif Testler

Karaciğer Biyopsisi: Karaciğerde nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi, diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması, tedavi seçenekleri ve süresinin belirlenmesi gereklidir (93). Karaciğer biyopsisi bu durumlar hakkında en güvenilir bilgileri veren bir tanı yöntemidir. Karaciğer fibrozisini ve nekroinflamasyonunu değerlendiren çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır (94) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Karaciğer histopatolojisi değerlendirilmesi (94)

Knodell	METAVIR	Batts-Ludwig	İshak
0 : Fibrozis yok	0 : Fibrozis yok	0 : Fibrozis yok	0 : Fibrozis yok
1 : Portal Fibrozis	1 : Portal Fibrozis (Septa formasyonu olmadan)	1 : Portal Fibrozis	1 : Bazı portal alanda fibroz ± kısa fibroz septa
	2 : Portal Fibrozis (az sayıda septa formasyonu ile)	2 : Periportal Fibrozis	2 : Çoğu portal alanda fibroz ± kısa fibroz septa
3: Köprüleşme Fibrozisi (Portal-portal veya portal-santral)	3: Siroz olmadan çok sayıda septa	3: Septal Fibrozis	3: Çoğu portal alanda fibroz ve nadir portal-portal köprüleşme
4 :Siroz	4 : Siroz	4 : Siroz	4 : Portal alanlarda fibroz yayılma ve belirgin köprüleşme (portal-portal veya portal- santral)
			5 : Belirgin köprüleşme (portal-portal veya portal- santral) ve nadir nodüller
			6 : Siroz

Karaciğer biyopsisi mutlak kontrendikasyonları (95) :

1. Uyumsuz hastalar,
2. Trombosit sayısı ≤ 80.000/mm³ olması,

3. Kanama zamanı ≥ 10 dk, protrombin zamanı uzaması ≥ 4 sn veya INR ≥ 1.5 olması,

4. Son 7-10 gün içinde non-steroid antiinflamatuar ilaç (asetil salisilik asit gibi) kullanımı,

5. Genişlemiş safra yolları,

6. Hidatik kist olasılığı taşıyan kitle, hemanjiom, adenom veya hipervasküler tümörlerdir.

Karaciğer biyopsisinin ağrı, kanama, safra peritoniti veya safra yollarına kanama, geçici bakteriyemi, pnömotoraks, hemotoraks gibi komplikasyonları olabilir. Ancak karaciğer biyopsisinin yeterli miktarda örnek alınamaması, farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerinin görülebilmesi, biyopsiye bağlı komplikasyonlar, tekrarlanması gerektiğinde hastalar tarafından kabul oranının düşük olması gibi zorlukları vardır (96). Ülkemiz koşullarında değerlendirildiğinde 01.02.2019 tarihinde tebliğ edilen SUT'a göre tedavi başlanması için karaciğer biyopsisi yapılma koşulu kaldırılmıştır.

Non-invazif Testler

Karaciğer elastikiyetinin ultrasonografik olarak değerlendirildiği transient elastografi yöntemi (TE) ya da serumdan bakılan bazı biyobelirteçler karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilir. Ancak fibrozis derecesi düşük olan ve non-invazif testlerle saptanamayan hastalarda hastalık şiddetini belirlemek için biyopsi gerekebilir (97).

I- APRI (Aspartat aminotransferase to Platelet Ratio Index):

APRI skoru ilk olarak Wai ve arkadaşları tarafından KHC hastalarında tanımlanmıştır (98). Aspartat aminotransferazın (AST) trombosit sayısına oranı ile hesaplanabilen kolay ve invazif olmayan bir yöntemdir. Karaciğerdeki fibrozisin artmasıyla birlikte hepatositlerde trombopoetin yapımında azalma olur ve bunun sonucunda trombositopeni gelişir (99). İleri karaciğer hastalıklarında mitokondriyal hasar gelişir ve bunun sonucunda da serum AST seviyelerinde yükselme olur. APRI skorlamasında karaciğerdeki fibrozisten etkilenen bu iki test formülarize edilmiştir. Hastanın AST değeri/AST'nin normal üst sınır değeri/hastanın trombosit değeri (10^9/L) x 100 formülü ile hesaplanır. APRI skorunun 0.5'in altında olan grupta belirgin fibrozis

yok saptanırken 1.5 değerinin üzerinde olan grupta belirgin fibrozis olabileceği belirtilmiştir (100).

$$\textbf{APRI} = \frac{\dfrac{\text{AST (U/L)}}{\text{AST (Normalin Üst Sınırı) (U/L)}}}{\text{Trombosit sayısı } 10^9/\text{L}} \times 100$$

Şekil 2.9. APRI (AST to Platelet Ratio Index) formülü

II- FIB-4 (Fibrozis-4) İndeksi:

İlk olarak HIV ve HCV enfeksiyonu beraberliğinde yapılan APRICOT çalışması (AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial) verilerinden yola çıkarılarak oluşturulmuş bir formüldür. ALT, AST, trombosit sayısı ve yaşı değerlendirilerek hesaplanır. Yapılan bir çalışmada FIB-4 değeri 1.45'in altında olduğunda şiddetli fibrozisi tanımada negatif prediktif değeri %90 olarak saptanmıştır. FIB-4 değeri >3.25 ise şiddetli fibrozisi %65 pozitif prediktif değer ve %97 özgüllükle saptamaktadır (101).

$$\textbf{FIB-4} = \frac{\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Trombosit sayısı } 10^9/\text{L} \times \sqrt{ALT}\ \text{(U/L)}}$$

Şekil 2.10. FIB-4 (Fibrozis-4) indeksi

III- Fibro-Indeks :

AST, trombosit sayısı ve gama globülin olmak üzere üç biyokimyasal belirteçten oluşan basit bir skorlama yöntemidir. Hafif veya belirgin fibrozis için spesifisitesi iyidir ancak duyarlığı düşüktür. Bu düşük duyarlılık nedeniyle, Fibro-

Indeks tek başına kullanılacak yeterli bir araç değildir, diğer fibroz belirteçleri ile birlikte kullanılır (102).

Fibro-indeks =

1,738 – 0.064 X Trombosit sayısı $10^4/mm^3$

+

0.005 X AST (IU/L)

+

0.463 X gamma globülin (g/dL)

Şekil 2.11. Fibro-indeks

IV-Transient elastografi (TE) (Fibroscan) :

Karaciğer sertliğini ve esnekliğini ultrason dalgalarını kullanarak sayısal olarak ölçen bir cihazdır (103). TE; prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşmaktadır. Probdaki ultrasonik dönüştürücü karaciğere düşük frekanslı ve amplitüdlü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun esnekliği ile ilişkilidir. Sertlik arttıkça dalganın yayılım hızı artar. Bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır (104). TE ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm^3 olup karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüğüne denk gelmektedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir (105).

TE hızlı, ucuz, tekrarlanabilen ve ağrısız bir yöntemdir. Ancak bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Karında sıvı olması elastik dalgaların yayılımını değiştireceğinden asitli hastalarda kullanılması önerilmez. İnterkostal aralığı dar olanlarda küçük prob kullanılarak ölçüm yapılabilir. Obezite durumunda cilt altı yağ dokusu ses dalgalarını yavaşlattığından ölçüm kalitesi bozulur. Viral hepatit hastalarında nekroinflamatuvar aktivitenin artması TE ölçümlerini etkileyerek sonuçlarının yanlış olarak yüksek bulunmasına yol açmaktadır. Akut hepatit evresinde TE'nin kullanılmaması tavsiye edilmektedir (106).

2.8.5. Karaciğer Sirozu Değerlendirmede Kullanılan Skorlamalar

Siroz gelişen olgularda mevcut karaciğer hastalığının şiddetini belirlemede dünyada pek çok skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Karaciğer hastalığının derecesini değerlendirmek için Child-Pugh skoru ve MELD skoru (Model for End-Stage Liver Disease) oluşturulmuştur.

Child-Pugh Sınıflaması

Değişkenler serum albümin, bilirubin, asit, ensefalopati ve protrombin zamanını içerir. Skor 5-15 arasındadır. 5 veya 6 puanı olan hastalarda Child-Pugh sınıf A sirozu (kompanse siroz), 7 ila 9 puanı olanlar Child-Pugh sınıf B (ciddi fonksiyonel bozukluk) ve 10-15 puan alanlar Child-Pugh sınıf C sirozu (dekompanse siroz) olarak isimlendirilir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Child Pugh skorlama sistemi

	1 puan	**2 puan**	**3 puan**
Total bilirubin (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albümin (g/dl)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanında uzama (sn) veya INR	<4 veya <1.7	4-6 veya 1.7-2.3	>6 veya >2.3
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Puan 5-6 Child A (Kompanse siroz) Puan 7-9 Child B (Ciddi fonksiyonel bozukluk Puan 10-15 Child C (Dekompanse Siroz)			

Child-Pugh sınıflandırma sistemi, sağ kalım ile korelasyon gösterir; Child-Pugh sınıf A, B ve C sirozlu hastalar için bir yıllık sağ kalım oranları sırasıyla yaklaşık olarak yüzde 100, yüzde 80 ve yüzde 45'tir (107).

MELD Skoru

MELD skoru 2002 yılından beri kullanılan, matematiksel bir modeldir. İleri karaciğer hastalığı olan hastalarda sağkalımı öngörür (108). Bilirubin düzeyleri, kreatinin, INR ve sirozun etiyolojisine dayanmaktadır. MELD = 9.57 ×

$\log_e$(creatinine) + 3.78 × Log_e(total bilirubin) + 11.2 × Log_e(INR) + 6.43 formülü ile hesaplanır. Serum kreatinin üst sınırı 4'te sınırlandırılmıştır. Buna ek olarak, hasta geçen haftada en az iki kez diyaliz yapmışsa, serum kreatinin değeri otomatik olarak 4.0'a ayarlanacaktır.

Maksimum MELD puanı 40'dır. Sirozlu hastalarda, artan MELD skoru, hepatik disfonksiyonun şiddetinin artması ve üç aylık mortalite riski artışı ile ilişkilidir. MELD skoru ≥10 olan hastalar değerlendirilmek üzere karaciğer transplantasyon merkezine sevk edilmelidir.

2.9. Kronik Hepatit C Tedavisi

HCV ile enfekte olan her hasta hepatit C tedavisi yönünden değerlendirilmelidir. Tedaviden önce HCV genotipi ve genotip 1 olanlarda subtip tayini yapılmalıdır. Tedavi şekli ve süresi genotip ve subtipe göre değişmektedir. Genotip ve subtip tayini için 5' translasyon olmayan bölge ve öz proteini kodlayan bölge veya NS5B kodlayan bölgeyi analiz eden bir test kullanılmalıdır. Genotip 1 olan hastalarda subtip tayini yapılamadığı takdirde hastalar GT1a ile enfekte gibi tedavi edilmelidir.

Karaciğer hastalığının evresi tayin edilmelidir. İleri karaciğer hastalığının varlığı tedavi süresini, rejimini, tedavi sonrası prognoz ve takibini belirler. İleri karaciğer hastalığını belirlemede invazif olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Eğer yöntemler arasında uyumsuzluk varsa veya klinikle bağdaşmayan bulgular elde edilirse; başka bir karaciğer hastalığının varlığının ayırt edilmesi gerekirse (otoimmün karaciğer hastalıkları veya steatohepatit gibi) karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (95).

Komorbid durumlar araştırılmalıdır. Hepatit B veya HIV koenfeksiyonu yönünden araştırma yapılmalıdır. Alkol kullanımı sorgulanmalı, varsa kısıtlanmalıdır. Karaciğeri etkileyebilecek bütün durumlar gözden geçirilmelidir. Bu bağlamda; kalp yetmezliği, böbrek bozuklukları, ilaç kullanımı, diyabet ve obezite, otoimmünite ve karaciğeri ilgilendiren genetik bozukluklar araştırılmalıdır. Eğer bazı hastalara tedavi için öncelik verilecekse ileri karaciğer hastalığı olanlar, ekstrahepatik tutulumu olanlar, hepatit C bulaştırma riski yüksek olanlara öncelik verilmelidir. Hasta hepatit B ve hepatit A için bağışık değilse aşılamaları yapılmalıdır. Siroz ise pnömokok aşısı yapılmalıdır (95).

Hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanmalı ve ilaç etkileşimleri araştırılmalıdır. Bir süre ara verilebilecek ilaçlar (proton pompa inhibitörü ve statinler gibi) kesilebilir. Kontrendike olan ilaçların yerine mutlak endikasyonları varsa benzer etkiye sahip diğer ilaçlar verilmelidir. Böbrek yetmezliği, dekompanse olma, bazı ilaçlar için kontrendikasyon sayılan durumlar bilinmeli ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir (95).

Hastalara hastalıkları ile ilgili bilgi verilmelidir. Hastalara hastalığın bulaşma şekilleri ve hijyen tedbirleri konusunda bilgi verilmelidir. Tedavi sırasında gebeliğin engellenmesi konusunda bilinçlendirilmelidir.

2.9.1. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tedavi öncesi değerlendirme tüm hastalara yapılmalıdır. Bu değerlendirme sırasında şu noktalar detaylı olarak aydınlatılmalıdır:

- Gebelik testi (doğurganlık çağındaki kadınlara)
- Hepatit A ve B aşılaması
- Sirozlu hastalarda pnömokok aşısı
- Sirozlu hastaların HSK yönünden taranması
- Renal fonksiyonların durumu
- İlaç etkileşimleri
- Genotip tayini
- HCV bulaşı konusunda eğitimi

2.9.2. Tedavi Endikasyonları

- Kronik HCV enfeksiyonu tanısı alan tüm hastalar ve daha önceden tedavi almış fakat kalıcı viral yanıt (KVY) olmayan tüm hastalar kontrendikasyon olmadığı sürece DEA tedavi almalıdır.
- Karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar önce nakle gönderilmeli daha sonra tedavi edilmelidir fakat nakil listesinde 6 aydan uzun süre bekleme olacaksa nakil öncesi tedavi verilmesi düşünülebilir.
- Karaciğer dışı sebeplerle veya nakil dışı HSK nedeniyle yaşam beklentisi 1 seneden az olan hastalar dışındaki bütün hastaların tedavi edilmemesinin haklı

bir gerekçesi yoktur. MELD ≥18 ve karaciğer nakli 6 aydan kısa sürede yapılabilecek hastaların tedavisi nakil sonrasına ertelenebilir (95).

2.9.3. Tedavi Kontrendikasyonları

- Sitokrom p450/P-glikoprotein indükleyici ilaçlar ile herhangi bir DEA'nın kullanılması kontrendikedir. DEA ilaç konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltır.
- NS3/4A proteaz inhibitörü içeren tedavi rejimleri dekompanse siroz (Child Pugh B ve C) veya daha önce dekompansasyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.
- Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) 30 ml/dk/1.73 m2'den düşük olan hastalarda sofosbuvir kullanımından mümkünse kaçınılmalı, yalnızca alternatif bir rejim yoksa kullanılmalıdır (95).

2.9.4. Kronik Hepatit C Tedavisinin Amaçları

Hastalarda antiviral tedavinin amacı, tedavinin tamamlanmasını izleyen 12 hafta içinde saptanamayan bir RNA seviyesi olarak tanımlanan KVY elde edilmesi ile öngörülen HCV RNA'nın eradikasyonudur (109). Kalıcı viral yanıt, genel mortalite, karaciğer ile ilişkili mortalite, karaciğer transplantasyonu ihtiyacı, hepatosellüler karsinom oranları ve karaciğer ile ilgili komplikasyonların azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (110).

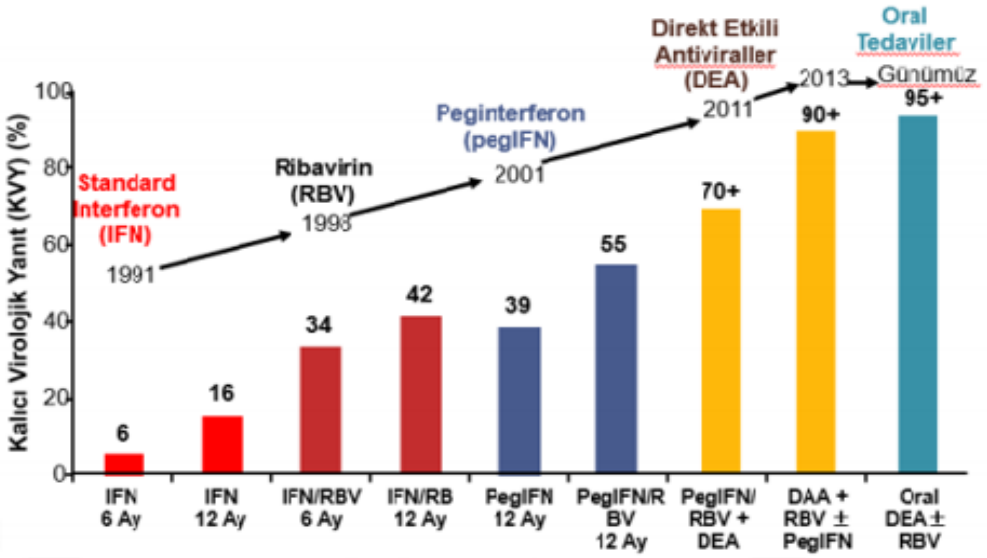
2.9.5. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar

KHC'li tüm hastalar antiviral tedavi için adaydır ve tedavi için kontrendikasyon olmayan tüm hastalar tedavi edilmelidir (111). Tedavinin amacı HCV'nin eradike edilerek komplikasyonların önlenmesidir. KHC'de ilk tedavi 1991'de standart alfa IFN monoterapisi ile başlamıştır. 24 haftalık tedavi ile KVY oranları yaklaşık %6, 48 haftalık tedavi ile %16 olarak gözlenmiştir. IFN tedavisine 1997 yılında RBV eklenmiş olup 24 haftalık tedavide KVY oranları %34'e, 48 haftalık tedavide ise %42'ye yükselmiştir (112). 2001 yılında IFN'un pegilasyonu ile yarı ömrü uzatılarak virolojik yanıt oranları arttırılmaya çalışılmıştır. Peg-IFN+RBV'nin 48 haftalık tedavisi ile KVY oranları %56'ya yükselmesine rağmen yeterli tedavi oranına ulaşılamamış ve yan etki oranları azaltılamamıştır (113). HCV için bir hücre kültürü

sisteminin geliştirilmesi ve sonrasında HCV yaşam döngüsünün detaylı değerlendirilmesi, HCV replikasyon döngüsündeki basamakları direkt olarak hedefleyen yeni tedaviler olan DEA geliştirilmesinin önünü açmıştır (114, 115).

Direkt etkili antiviral ilaçların hedefi; E2, NS3/4A ve NS5A gibi viral replikasyon proteinleridir. IFN ve RBV hepatit C virüsüne spesifik olmayıp, DEA ajanlar HCV'ye özgüdür ve replikasyonu inhibe ederler (116). DEA olarak adlandırılan bu ilaçlardan ilk olarak 2008 yılında NS3/4A proteaz inhibitörleri olan Telaprevir (TVR) ve Boceprevir (BOC) ortaya çıkmıştır (117). Bu ajanlarla yapılan monoterapilerde direnç gelişimi gözlenmiş olup, 2011'de bu ajanlar peg-IFNα ve RBV ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere HCV genotip 1 tedavisi için onay almışlardır. Üçlü tedavi rejimi ile KVY oranları %75'lere kadar yükselmiştir (118, 119). Ancak bu ajanların ciddi yan etkilere ve ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olması, karmaşık tedavi rejimleri ve sirotik hastalar ile önceki tedavisi başarısız hastalardaki KVY oranlarının daha düşük olması nedeniyle kullanımları belirgin oranda kısıtlanmıştır (118). 2011'den sonra daha az yan etki ile %90'lara ulaşan KVY oranları elde edilebilen yeni DEA'ların geliştirilmesi ile IFN'siz rejimler gündeme gelmiştir. 2012'de NS3/4A proteaz inhibitörü Asunaprevir ve NS5A inhibitörü Daclatasvir'in birlikte kullanıldığı bir çalışmayla ilk adımlar atılmaya başlanmıştır (120, 121). Genotip 1 hastalarda kullanılmak üzere 2014 yılında, 3 yeni DEA ilaç lisans almıştır. Bunlar proteaz inhibitörü olan Simeprevir (SIM), RNA polimeraz inhibitörü olan SOF ve NS5A inhibitörü olan Daclatasvir (DCV) 'dir. 2015 yılında yeni DEA ilaçların kombine olarak tedavide kullanılması ile KVY oranı yaklaşık %99'lara ulaşmıştır (122). Şekil 2.12'de yıllara göre tedavilerin KVY oranları gösterilmektedir.

HCV tedavisindeki yenilikler ile oldukça etkin ve tolere edilen tedavi rejimlerinin var oluşu, HCV'nin eliminasyonuna doğru bir harekete neden olmuştur. Artık KHC'de yeni tedaviler ile %100'e yakın oranda kür sağlanabilmektedir. DSÖ, HCV'nin 2030 yılına kadar halk sağlığı tehdidi olarak ortadan kaldırabileceğini öneren bir matematiksel model başlatmıştır. 2030 yılı hedeflerine ulaşmak için HCV ilişkili mortaliteyi %65 oranında, yeni enfeksiyon gelişimini %90 oranında azaltması beklenmektedir (123).



Şekil 2.12. HCV tedavisinin zaman çizelgesi ve yaklaşık olarak KVY oranları (124, 125)

İnterferon (IFN)

HCV enfeksiyonu tedavisinde interferon 1990'ların başında kullanılmaya başlanmıştır. İnterferonlar bakteri, virüs, parazit ve tümör hücrelerine karşı yanıtta immün sistem hücreleri tarafından oluşturulan doğal proteinlerdir. İnterferonlar antiviral etkilerini konak genlerini uyararak antiviral, immünmodülatör etki ile gösterirler, doğrudan virüsü hedef almazlar. IFN makrofaj veya NK hücreleri gibi makrofajları aktive ederler ve MHC aracılığıyla antijen sunan hücreleri uyarırlar (126).

IFN tedavileri esnasında başlıca yan etkiler: gribal enfeksiyon bulguları, halsizlik, uykusuzluk, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ağrısı, konsantrasyon kaybı, irritabilite, depresyon, libido azalması, alopesi, hipotiroidi, hipertiroidi, hipoglisemi ya da hiperglisemidir. Bunlardan en sık görüleni gribal enfeksiyon bulgularıdır (127). IFN tedavisi yan etkilerinden dolayı zor tolere edilmektedir. Hastaların üçte birinden fazlasında doz azaltımı, yaklaşık % 10'unda ise tedavinin kesilmesi gerekmektedir (128).

Peg-IFN

IFN'lere polietilenglikol molekülünün eklenmesiyle, haftalık enjeksiyonlara olanak sağlayan pegile interferonlar 1990'ların sonunda geliştirilmiştir (129). Bu tedavi ile HCV klirens oranları da artmıştır. 2011 yılında 24 veya 48 haftalık pegile interferon alfa 2a ya da 2b tedavisi standart hale gelmiştir (130). Genotip 2, 3, 5 ve

6’da (en yüksek genotip 2’de olmak üzere) %80’e varan kür oranları mevcutken; genotip 4’te orta derecede yanıtlar bildirilmiştir (131). Buna karşın dünyada en yaygın genotip olan genotip 1’de %40’tan da az başarıya ulaşılmıştır (132). IFN’nin nöropsikiyatrik yan etkilerinden dolayı, peg-IFN+Ribavirin (RBV) tedavisi kontrol altında olmayan depresyon ve psikozda kontrendikedir. Yine IFN’nin immünmodülatör etkilerinden dolayı bu tedavi otoimmün hastalığı olanlarda da kontrendikedir. Sirozlu bireylerde IFN, yaptığı nekroinflamasyon ve hepatosit nekrozu nedeniyle dekompansasyonu tetikleyebilir. Bu nedenle IFN dekompanse sirozu olanlarda da kontrendikedir (133). IFN’nin kontrendikasyonları genel olarak; dekompanse siroz, ciddi kalp hastalığı, renal yetmezlik, gebelik veya laktasyon, intihar eğilimi, ciddi lökopeni veya trombositopeni, otoimmün hepatit, ülseratif kolit/crohn hastalığı, kadınlar için kontrasepsiyonu reddetme, aşırı duyarlılık reaksiyonları şeklinde sıralanabilir.

Ribavirin (RBV)

RBV, 1970 yılında geliştirilmiş bir guanozin anoloğudur ve geniş antiviral spektrumu ile IFN’nin sağladığı KVY’yi arttırır. İmmünmodülasyon, viral replikasyonu engelleme, NS5B RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe etme gibi etkileri de mevcuttur. RBV kiloya göre oral yolla verilir. 75 kilogram ve üzeri hastalarda 1200 mg/gün; 75 kilogramın altındaki hastalarda 1000 mg/gün sabah-akşam ikiye bölünerek kullanılır (134). RBV, karaciğer dışı dokularda (monosit, makrofaj ve dendritik hücreler) birikerek etkili olması, buralarda HCV’nin replikasyonun inhibisyonunu ve klirensini, dolayısıyla nüksün önlenmesini sağlayabilir. RBV hepatit C tedavisinde tek başına etkili değildir. IFN-alfa ve RBV kombinasyonu, KHC tedavisinde önemli bir aşama olmuş ve kalıcı cevap oranlarında ciddi yükselmeler sağlamıştır.

Ribavirin + IFN beraber kullanıldığında:

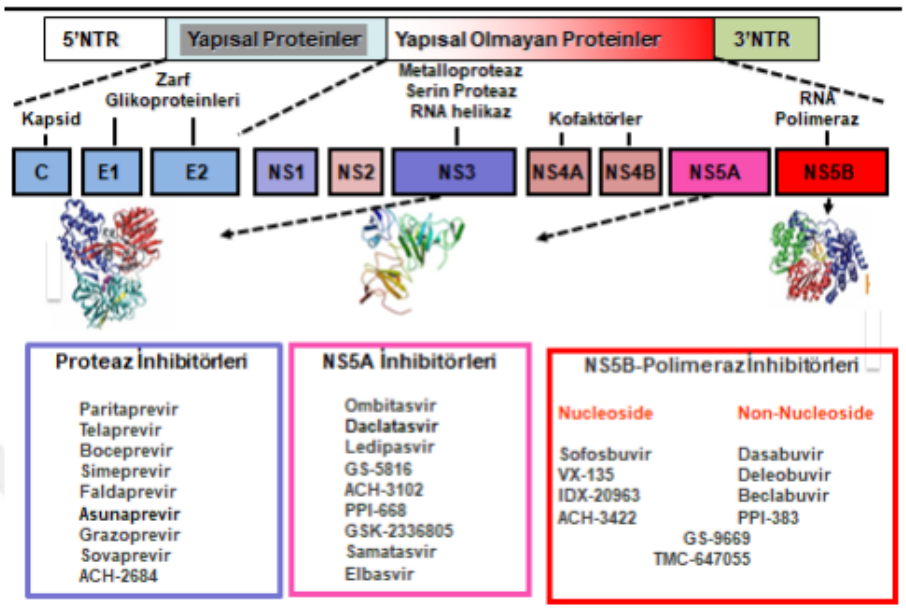
- Virüse karşı konağın hücresel immünitesinin aktive edilmesini,
- Hücre içi guanozin trifosfat havuzunun azalması, böylece inozin monofosfatdehidrogenaz enzim blokajı yoluyla viral replikasyonun azalmasını,
- RNA’ya bağımlı RNA polimerazın inhibisyonunu,
- HCV genomu üzerinde hatalar meydana getiren bir RNA mutajeni olarak görev yapmayı sağlar (135).

RBV metaboliti olan ribavirin trifosfat, eritrositlerde plazma konsantrasyonunun 60 katı birikir; hemolize ve hemolitik anemiye yol açar. Anemi tolere edilebilir sınırlarda olduğu sürece hastalarda tedavi uyumunu fazla etkilememektedir. Ayrıca; öksürük, kaşıntı, döküntü, bulantı ve dispepsi gibi gastrointestinal sistem bozuklukları, hipotansiyon ve bradikardi gibi hemodinamik değişiklikler, depresyon, iştahsızlık, baş ağrısı ve alopesi gibi yan etkiler de bulunmaktadır (136, 137).

Direkt Etkili Antiviraller

DEA ajanlar HCV yaşam döngüsü içerisinde belirli aşamaları hedef alan doğrudan etkili antivirallerdir. Etki mekanizmaları ve hedef bölgelerine göre tanımlanan dört DEA sınıfı vardır (Şekil 2.13).

1. NS3/4A proteaz inhibitörleri (PI'lar)
2. NS5A inhibitörleri
3. NS5B nükleozid polimeraz inhibitörleri
4. NS5B non-nükleozid polimeraz inhibitörleri



Şekil 2.13. Direkt etkili antivirallerin HCV genomundaki hedef bölgeleri (138)

Tablo 2.3. Direkt etkili antivirallerin genel özellikleri

	NS3 /4A inhibitörleri (Proteaz inhibitörü)	**NS5A inhibitörleri**	**NS5B Nukleozid inhibitörleri (NI)**	**NS5B Nonnükleozid inhibitörleri (NNI)**
Potens	Yüksek düzey	Yüksek düzey	Orta düzey potens	Orta düzey potens
Genotip kapsamı	Sınırlı genotipik kapsam	Multigenotipik kapsam	Pangenotipik kapsam	Sınırlı genotipik kapsam
Direnç	Düşük direnç bariyeri	Düşük direnç bariyeri	Yüksek direnç bariyeri	Düşük direnç bariyeri

1. NS3/4A Proteaz İnhibitörleri

NS3/4A HCV replikasyonu için gerekli olan serin proteazları inhibe eder. Ayrıca viral replikasyon sürecinde NS3/4A proteaz TRIF aracılı TLR sinyalini ve cardif aracılı RIG 1 sinyalini bloklar. Bunun sonucunda IFN indüksiyonu ve viral eliminasyon sağlanır (139). Bu grupta geliştirilen ilk ilaçlar boceprevir (BOC) ve telaprevir (TVR) 'dir.

Birinci Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri

HCV replikasyonunda ve viral poliproteinin kesilmesinde görev alan NS3/4A serin proteazı inhibe ederek viral klirense olanak tanırlar. Monoterapide direnç gelişmiş olgularda Peg-IFN ve RBV ile kombine verilmek suretiyle üçlü tedavi rejimi şeklinde uygulanmıştır. İlk jenerasyon NS3 /NS4A proteaz inhibitörü olan BOC ve TVR klinik olarak 2011 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Peg-IFN ve RBV tedavisi ile farklı genotiplerde başarı %48-88 arasında saptanırken, üçlü tedavi rejimi ikili kombinasyona göre %15-20 oranda iyileşmeye katkı sağlamıştır (140). Ancak bu kombinasyonlarla IFN ve RBV yan etkilerinden uzaklaşılamamıştır.

Boceprevir (BOC) :

NS3 proteaz inhibitörüdür. Oral yoldan günde 3 kez 800 mg kullanılır. Tedavi süresi ≥24 haftadır. Anemi, tat duyusunda bozulma, yorgunluk, bulantı, iştahsızlık ve baş ağrısı gibi yan etkiler gözükebilir (141). Yapılan in vitro çalışmalarda BOC genotip 1, 2, 5 ve 6 ya karşı etkinken, genotip 3'e karşı etkin bulunmamıştır (142).

IFN+BOC tedavisi alan genotip 1 sirotik hastalarda KVY oranları; relaps olgularda %53.9, kısmi yanıtlılarda ve yanıtsızlarda %38.3 olarak bildirilmiştir (143).

Telaprevir (TVR) :

HCV NS3/4A serin proteaz enziminin selektif alfa ketoamid peptidomimetik inhibitörü olup HCV genotip 1a ve 1b'ye karşı in vitro mükemmel antiviral aktiviteye sahiptir (144). Oral yoldan günde 3 kez 750 mg kullanılır. Döküntü, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, anemi, anorektal rahatsızlık hissi, bulantı ve ishal gibi yan etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda TVR genotip 2,5 ve 6'ya karşı etkinken, genotip 3'e karşı etkin bulunmamıştır (142). Genotip 4'te tedaviye eklenmesi KVY'ye belirgin etki sağlamamıştır.

İlk jenerasyon ajanların yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranları yüksekti. Dozaj şemaları karışıktı ve ilaç-ilaç etkileşimleri fazlaydı. Fibrozis düzeyi yüksek ve siroz bulunan hastalarda KVY oranları düşüktü. Ciddi yan etkiler tedavi deneyimli ve sirotik hastalarda daha çok görülmekteydi. Sonuç olarak, iyi tolere edilebilir ve daha etkin KHC tedavilerine açık bir ihtiyaç ortaya çıkmıştır (145).

İkinci Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri

İkinci kuşak PI'lar paritaprevir (PTV), simeprevir (SIM), grazoprevir (GZR), asunaprevir (ASN), voxilaprevir (VOX) ve glecaprevir (GLE)'dir (145). İkinci kuşak PI'lar daha kolay tolere edilebilir, tablet sayısı olarak kullanımı daha kolaydır. PI'ların direnç gelişim bariyerleri düşük olması nedeniyle kombine tedavilerde kullanımı uygundur. Özellikle genotip 1 HCV enfeksiyonunda etkiliyken, diğer genotiplere karşı da sınırlı etkinliğe sahiptirler. Diğer genotiplerde S3 proteazın aktif alanının yüksek oranda korunmuş olmaması ve proteaz alanındaki sekans farklılıkları, bu ilaç grubunun genotip 1 dışı genotiplerde sınırlı etkinliğinin nedenidir. Bununla birlikte ikinci kuşak PI'lar genotip 1 HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılacak oral antiviral rejimlerin önemli bir bileşenidirler.

Simeprevir :

NS3/4 proteaz inhibitörüdür. HCV genotip 1a ve 1b üzerine oldukça etkilidir. Birinci kuşak PI'lar olan telaprevir ve boceprevir ile karşılaştırıldığında, direnç açısından genetik bariyeri oldukça yüksektir. IFN+RBV tedavi deneyimi olan hastalarda sofosbuvir ile birlikte 150 mg/gün dozda verilir. Bu kombinasyonun RBV eklenerek veya eklenmeden 12 hafta süre ile kullanılması oldukça yüksek etkinliğe

sahiptir. Renal veya hafif karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanılmasına gerek yoktur (86, 146).

Paritaprevir :

Düşük doz bir başka proteaz inhibitörü olan ritonavir ile kullanılan bir ajandır. Ritonavir HCV üzerinde etki göstermemesine karşın güçlendirici olarak rol alır. PTV ve ritonavir, NS5A inhibitörü olan OBV ve non-nükleozid NS5B inhibitörü olan DSV ile sabit doz kombinasyonu içerisinde yer almaktadır (147).

Asunaprevir :

Bu proteaz inhibitörünün genotip 1b non-sirotik ve kompanse sirotik hastaların tedavisinde DCV ile kombinasyonu oldukça etkindir. Primer olarak karaciğerden metabolize olur, feçesle atılır. Hemodiyaliz ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekli değildir. Asunaprevir günde iki kez alınmaktadır (148). Bronowicki ve arkadaşları (149) tarafından yapılan çalışmada Peg-IFN alfa + RBV ile kombine edildiğinde sadece Peg-IFN alfa + ribavirine göre hızlı virolojik yanıt (HVY) ve KVY oranlarında belirgin bir üstünlüğü olduğu görülmüştür. Fakat minimal dozlarda dahi yüksek hepatotoksisite riskine sahip olduğundan Peg-IFN alfa içermeyen tedavilerde daha etkili olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Poordad ve arkadaşları (150) yaptığı çalışmada genotip 1 hastalarda daclatasvir + beclabuvir ile asunaprevirin fikse edilmiş tek doz şeklinde uygulandığı tedavide KVY oranını naif grupta %92 ve tedavi deneyimli grupta ise %89.3 olarak bildirmiştir.

Grazoprevir (GZR) :

Grazoprevir NS3/4A proteaz inhibitörü olup elbasvir ile birlikte günlük tek tablet olarak kullanılacak oral tedavidir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. C-WORTHY çalışmasında grazoprevir + elbasvir kombinasyonu ile 12 haftalık tedavi sonucunda genotip 1 hastalarda tedavi naif sirotik hastalarda %97, önceki tedavilere çok kötü cevaplı sirotik veya non-sirotik hastalarda %91 oranında KVY'ye ulaşılmıştır (151). Sabit doz kombinasyonu ile pangenotipik tedavi yapılabilir.

Glecaprevir :

Glecaprevir potent ve pangenomik bir proteaz inhibitörüdür. Pibrentasvir (NS5A inhibitörü) kombinasyonu ile HCV tedavisinde yer alır (147).

Voxilaprevir :

Potent pangenomik yeni bir makrosiklik NS3/4A proteaz inhibitörüdür. VOX, SOF ve Velpatasvir (VEL) ile sabit doz kombinasyonu, birinci nesil proteaz inhibitörü kullanımı sonrası RAS saptanan virüse karşı yüksek etkinliğe sahiptir (152).

2. NS5A İnhibitörleri

NS5A proteini, hem viral replikasyonda hem de virüsün bir araya gelmesinde rol oynar. Ancak bu görevlerini hangi moleküler mekanizmalar ile yerine getirdiği belirsizdir. Buna bağlı olarak NS5A inhibitörlerinin etki mekanizması da belirsizdir. NS5A'yı inhibe eden ajanlar genel olarak oldukça güçlü ve tüm genotiplerde etkili ajanlardır. Ancak direnç bariyerleri düşüktür ve değişken oranda toksisiteleri mevcuttur. Genotip 1 ile enfekte hastalarda diğer DEA'lar ile kombinasyon halinde verildiğinde çok yüksek KVY oranları sağlarlar (153). Mevcut NS5A inhibitörleri ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, pibrentasvir, velpatasvir ve daclatasvirdir.

Ledipasvir (LDV) :

HCV genotip 1a ve 1b'nin tedavisinde SOF/LDV olarak tek tablet kombinasyonunun önemli bir yeri vardır. LDV'ye karşı suboptimal tedavi sırasında hızlı direnç gelişme potansiyeli vardır. Özellikle Y93H ve Q30K mutasyonu olan hastalarda direnç gelişme ihtimali daha yüksektir (154).

Ombitasvir (OBV) :

Genotip 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a ve 5a'ya karşı pangenotipik etkinliği olan NS5A inhibitörüdür (147). Proteaz inhibitörü olan PTV, ritonavir ve non-nükleozid NS5B inhibitörü DSV ile sabit doz kombinasyonu genotip 1a, 1b ve 4'e etkindir.

Daclatasvir (DCV) :

Hepatit C virüsüne ait olan bir protein olan NS5A'yı inhibe eder ve bu inhibisyon neticesinde dogrudan HCV viral replikasyonunu ve protein tranlasyonunu bloke e der. Sofosbuvir, interferon ve ribavirin ile kombine kullanılmıştır (155). Günde bir kez, yemekle veya yemekten bağımsız olarak, 60 mg'lık oral doz halinde verilir. Yalnızca diğer DEA ajanlar ile kombinasyon halinde kullanılır. Böbrek veya karaciğer yetmezliği için doz ayarlaması gerekmez.

Pibrentasvir (PIB) :

Pangenotipik NS5A inhibitörü olan PIB, sadece proteaz inhibitörü glecaprevir ile sabit dozlu bir kombinasyon halinde kullanılabilir.

Velpatasvir :

Pangenotipik NS5A inhibitörü olan VEL klinik kullanımda sadece NS5B inhibitörü SOF ile sabit doz kombinasyonu halinde kullanılabilir (152).

Ruzasvir :

Yeni jenerasyon pangenotipik NS5A inhibitörü olan bu ilacın imidazol-prolin-valin Moc motifleri korunurken önceki NS5A inhibitörlerinden farklı olarak etkin bir tetrasiklik indol çekirdeği içerir. Bu sayede polimorfik suşlara etkinliği arttırılmıştır (156).

3. NS5B RNA Bağımlı RNA Polimeraz İnhibitörleri

Nükleozid Polimeraz İnhibitörleri (NPI) aktif alana bağlanarak yeni oluşmaya başlayan RNA sarmalının uzamasını sonlandırırlar. Direnç bariyerleri yüksektir. HCV genotiplerinin hepsinde aktif alan yüksek düzeyde korunduğu için pangenotipik etkilidirler. Sofosbuvir bu grupta yer almaktadır (157).

Sofosbuvir :

SOF, HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin pangenotipik inhibitörüdür. Oral yoldan 400 mg/gün dozunda kullanılır. Emilimi yiyeceklerden etkilenmez. Büyük çoğunluğu vücutta defosforile edilerek GS-331007 nükleozid metaboliti şeklinde atılır. Atılımı %80 oranında böbreklerden, %15 oranında dışkı yoluyladır (158, 159). Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Ağır böbrek yetmezliği olan, glomerüler filtrasyon hızı <30/ml/dakika ya da son dönem böbrek yetmezliğinde olan hastalarda kullanılmaz. Bu durumda serumda SOF düzeyi çok yüksek düzeylere çıkabilir (160, 161). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan düzeyi değişmezken, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda serum düzeyi 2-3 kat artmaktadır (162). SOF 12 ve 24 haftalık tedavilerde oldukça iyi tolere edilir. En yaygın gözlenen yan etkisi özellikle RBV ile kombine kullanımlarda belirgin olan yorgunluk ve baş ağrısı olup %20 oranında gözlenir. Kullanımı sırasında, klinik semptom vermeyen kreatin kinaz, amilaz ve lipaz enzimlerinde hafif yükselmeler de gözlenmiştir (160, 162, 163). SOF ile gözlenen ilaç etkileşimleri, HCV proteaz inhibitörleri ile gözlenenlerden önemli ölçüde daha düşüktür. SOF p-glikoprotein tarafından taşınır. Güçlü p-glikoprotein indükleyici ilaçlar SOF'un plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürür. Bu nedenle SOF; rifampisin, karbamazepin, fenitoin veya sarı kantaron otu gibi p-

glikoproteinin bilinen indükleyicileriyle birlikte kullanılmamalıdır (122). Antiaritmik ilaçlarla birlikte kullanımında kardiyak toksisite görülebilir. Özellikle amiyodaron ile birlikte kullanımında sıklıkla tedavinin ikinci haftasından sonra görülmekle birlikte bazen saatler veya günler sonra bile görülebilen ciddi bradikardi durumu gelişebilmektedir. Amiyodaron yarı ömrü uzun bir ilaç olduğu için kalp pili olmayan hastalarda SOF içeren bir tedavi rejimi başlanacaksa, amiyodaron kesilerek üç ay beklenmesi önerilmektedir (164).

Merisitabin (R7128) :

Oral bir sitidin nükleozid analoğu olup, HCV NS5B polimerazın potent ve selektif bir inhibitörüdür.

4. Non-nükleozid Polimeraz İnhibitörleri

Dasabuvir (DSV) :

OBV-PTV-Ritonavir kombinasyonunda yer alan antiviral ilaçtır. DSV'nin , genotip 1a ve 1b için etkinliği yüksek iken,; 2a, 2b, 3a ve 4a genotiplerinde düşük bir aktiviteye sahiptir (147).

5. Sabit Doz İlaç Kombinasyonları :

Sofosbuvir-Ledipasvir (SOF/LDV) :

SOF/LDV, 400 mg SOF ve 90 mg LDV sabit doz kombinasyonunu içeren, tek tablet formunda bir ilaçtır. Gıdalardan bağımsız günde 1 kez alınır (86). Ledipasvirin yüksek potent özelliği sayesinde sofosbuvir ile kombinasyonunda tedavi etkinliği artmaktadır. Ledipasvir temel olarak değişmeden safra ile atılır, çok az bir kısmı (yaklaşık %1) renal yolla atılır. Ledipasvir plazma konsantrasyonu şiddetli karaciğer yetmezliği olan ve normal karaciğer fonksiyonlarına sahip hastalar arasında farklılık göstermez. Bu kombinasyonun en sık yan etkileri halsizlik ve baş ağrısıdır. Ledipasvirin hepatik organik anyon taşıyan proteini (OATP) inhibe ettiği düşünüldüğünden rosuvastatin başta olmak üzere statin grubu hipolipidemik ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmez. Ledipasvirin çözünürlüğü pH arttıkça azaldığı için H2 reseptör antagonistleri, antiasidler, proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi gastrik pH'yı arttıran ilaçlar ile birlikte kullanıldığında serum konsantrasyonu düşebilir. Birlikte kullanılmaları gerekiyorsa eş zamanlı olarak ya da 12 saat ara ile verilmelidirler (164). Ülkemizde 4 Mart 2015'te kullanım onayı almıştır.

Sofosbuvir - Velpatasvir (SOF/VEL) :

VEL 100 mg ve SOF 400 mg'lık sabit doz kombinasyonu günde bir kez alınır. Pangenotipik etkilidir. İdeal tedaviye en yakın kombinasyon olarak umut vermektedir (165). Ülkemizde henüz kullanımı yoktur.

Sofosbuvir -Velpatasvir-Voxilaprevir :

Bu kombinasyonda, NS5B inhibitörü sofosbuvir ve NS5A inhibitörü velpatasvire NS3/4A inhibitörü voxilaprevir eklenmiştir. Neredeyse tanımlanmış tüm hedefleri kapsayan bir tedavi seçeneğidir. Pangenomik etkilidir ve çoğunlukla daha önce DEA rejimlerinde başarısızlığa uğramış hastalar için tedavi şansı sunmaktadır (166). Sabit doz birleşimidir, 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir, 100 mg voxilaprevirden oluşur. İlacın içeriğindeki voxilaprevir nedeni ile yemeklerle birlikte alınması önerilir (48). Tedavi deneyimli ve dekompanse sirotik hastalar da dahil olmak üzere sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir kombinasyonu HCV eradikasyonu için önemli bir adımdır. Aynı zamanda HIV koenfeksiyonu, organ nakli veya böbrek yetmezliği gibi durumlarda da kullanıma uygundur. Sekiz haftalık tedavi başarısı %95'in üzerindedir. DEA deneyimli ve başarısız olgularda tedavi süresinin 12 haftaya uzatılması önerilmektedir (166, 167).

Ombitasvir- Paritaprevir- Ritonavir- Dasabuvir (PROD)

Bu kombinasyon HCV tedavisinde %90'ın üzerinde kür oranı sağlamakta olup ombitasvir NS5A inhibitörü, paritaprevir NS3/4A serin proteaz inhibitörü, dasabuvir non-nükleozid NS5B polimeraz inhibitörü, ritonavir ise farmakolojik destekleyici olarak kullanılan bir HIV proteaz inhibitörüdür (168). Ritonavirin doğrudan HCV üzerinde etkisi yoktur. Ancak CYP3A aracılı metabolizmanın inhibe edilmesi nedeni ile PTV düzeyini artırdığı için tedaviye eklenir. Kombine tabletlerde 12.5 mg OBV, 75 mg PTV ve 50 mg ritonavir olmak üzere iki tablet günde bir kez alınır. Kombinasyona ek olarak DSV günde iki kez bir tablet 250 mg eklenerek kullanıma sunulmuştur. Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir-dasabuvir kombinasyonu KHC genotip 1 hastalarda ribavirinli veya ribavirinsiz olarak kullanılır. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda standart doz önerilir ancak ciddi yetmezlik veya hemodiyaliz hastaları için öneri mevcut değildir (162). Hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A) olan hastalarda PROD kombinasyonu için doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh B) olan

hastalarda bu kombinasyonun kullanılması önerilmemektedir. Ağır karaciğer yetmezliği olan (Child Pugh C) dekompanse sirozlu hastalarda PROD kullanımı kontrendikedir (146). Yan etki açısından oldukça iyi tolere edilen bir kombinasyondur ve genellikle hafif düzeyde yan etkiler görülür. En sık rastlanan yan etkiler bulantı, kaşıntı, uykusuzluk, asteni ve diyaredir. Bu yan etkiler ribavirinle kombinasyonda daha sık gözlenmiştir. Diğer bir yan etki bilirubin düzeyinin yükselmesi olup ribavirinle kullanıldığında daha sık gözlenmiştir (169). Nadiren ALT artışlarına da yol açmaktadır. Bu kombinasyonu kullanan siroz hastaları dekompansasyon açısından yakından izlenmeli ve rutin aralıklarla transaminaz ve bilirubin takibi yapılmalıdır (170).

Güçlü bir CYP3A4 enzim inhibitörü olan RTV'nin CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilen ilaçlarla (alfuzosin, amiyodaron, astemizol, terfenadin, sisaprid, ergot türevleri, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, oral midazolam, triazolam, ketiapin, kinidin, salmeterol, arteriyel hipertansiyon için kullanıldığında sildenafil) birlikte kullanımında plazma konsantrasyonu belirgin olarak artabilir, bundan dolayı bu ilaçlarla kullanımı kontrendikedir (86). Ayrıca PTV düzeyini artırabilecek enzim inhibitörü ilaçlarla (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampisin, sarı kantaron, enzalutamid gibi virolojik etkinliği baskılayacak enzim indükleyiciler ve azol türevi antifungaller, bazı makrolid antibiyotikler) birlikte kullanımı da kontrendikedir (86).

Glecaprevir- Pibrentasvir :

NS3/4A proteaz inhibitörü GLE ile tek doz kombinasyonu olan ilaç pangenotipik etkilidir ve direnç bariyeri yüksektir (171). Safra yolu ile atılır, GFR<30 ml/dk/1.73 m2 olan hastalarda yüksek KVY oranları görülmektedir (172). Sabit doz kombinasyonudur: 100 mg glecaprevir ve 40 mg pibrentasvirden oluşur. Yemeklerle birlikte ve bir defada 3 tablet olarak alınır. Dekompanse siroz hastalarında kontrendikedir. Baş ağrısı ve yorgunluk en sık yan etkisidir (48). 28 Aralık 2018 tarihinde yayınlanan SUT ile genotip 2,3,5 ve 6'nın tedavisinde SUT tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır. Daha sonra yeni bir güncelleme ile tüm genotiplerde ödeme kapsamına girmiştir.

Grazoprevir - Elbasvir (GRZ-EBV) :

GZR, dirençli varyantlar da dahil olmak üzere tüm HCV genotipleri üzerine etkili, NS3/4 proteaz inhibitörüdür. EBV, NS5A inhibitörü olup pangenotipik etkilidir

(172). GZR 100 mg ve EBV 50 mg olmak üzere sabit dozda, tek tablet olarak, günde bir kez kullanılır. Ülkemizde henüz kullanımı yoktur.

Asunaprevir-Daclatasvir (ASN-DCV) :

Asunaprevirin, ikinci kuşak NS3 proteaz inhibitörü ve pangenotipik etkili potent NS5A inhibitörü olan daclatasvir ile kombinasyonudur. DCV 60 mg/gün tek tablet şeklinde, ASN ise 100 mg tek tablet günde iki kez kullanılır (86, 146). Ülkemizde henüz kullanımı yoktur.

2.9.6. Kronik Hepatit C Güncel Tedavi Rehber Önerileri

KHC tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve uygulama şekilleri ile ilgili birçok rehber bulunmaktadır (EASL, AASLD, APASL vb.). Bölge olarak öncelikle EASL rehberi izlenmektedir. Bu nedenle bu rehber bilgileri de paylaşılmıştır.

Tablo 2.4. EASL 2020 rehberine göre HCV genotipi/alt tipi belirlenemediği durumlarda önerilen tedavi rejimleri (111)

<table>
<tr><th></th><th>Genotip</th><th>Siroz durumu</th><th>Tedavi durumu</th><th>SOF/VEL</th><th>GLE/PIB</th><th>SOF/VEL/ VOX</th><th>GZR/EBR</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Basitleştirilmiş tedavi , genotip bağımsız , alt tip belirsiz*</td><td rowspan="4">Tüm genotipler</td><td rowspan="2">YOK</td><td>Naif</td><td rowspan="4">12 hafta</td><td rowspan="3">8 hafta</td><td rowspan="4">YOK</td><td rowspan="4">YOK</td></tr>
<tr><td>Deneyimli</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Kompanse Siroz (Child-Pugh A)</td><td>Naif</td></tr>
<tr><td>Deneyimli</td><td>12 hafta</td></tr>
</table>

*HCV genotipi ya da alt tip belirlemesi yapılamadığında

EASL Rehberine göre karaciğer nakli endikasyonu olup HSK olmayan dekompanse (Child-Pugh B ve C) siroz hastalarında tedavi:

MELD skoru <18-20 olan dekompanse hastalarda nakilden önce tedavi başlamalıdır. MELD skoru ≥18-20 olan hastalar için önce karaciğer nakli tavsiye edilmektedir (111).

1) Tüm genotipler için sofosbuvir/velpatasvir+ribavirin 12 hafta

(Ribavirin 75 kg altında 1000 mg , 75 kg üzerinde 1200 mg olacak şekilde)

2) Hasta ribavirini tolere edemiyorsa, ribavirinsiz olarak sofosbuvir/velpatasvir 24 hafta olarak tavsiye edilmektedir (111).

EASL Rehberine göre karaciğer nakli endikasyonu olmayan dekompanse (Child-Pugh B ve C) siroz hastalarında tedavi:

Dekompanse sirozu olan, karaciğer nakil endikasyonu bulunmayan ve eşlik eden komorbidite durumları olan hastalar hayatta kalabilmeleri için acilen tedavi edilmelidir (111).

1. Tüm genotipler için sofosbuvir/velpatasvir+ribavirin 12 hafta
   (Ribavirin 75 kg altında 1000 mg , 75 kg üzerinde 1200 mg olacak şekilde)
2. Hasta ribavirini tolere edemiyorsa , ribavirinsiz olarak sofosbuvir/velpatasvir 24 hafta olarak tavsiye edilmektedir (111).

Tablo 2.5. EASL 2020 Rehberine Göre Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN + RBV, Sofosbuvir +RBV) Deneyimli, Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Genotiplere Göre Tedavi (111)

<table>
<tr><th>Genotip</th><th>Siroz durumu</th><th>Tedavi durumu</th><th>SOF/VEL</th><th>GLE/PIB</th><th>SOF/VEL/ VOX</th><th>GZR/EBR</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Genotip 1a , 1b 2 ,4 , 5 ve 6</td><td rowspan="2">YOK</td><td>Naif</td><td rowspan="3">12 hafta</td><td rowspan="2">8 hafta</td><td rowspan="3">YOK</td><td rowspan="3">12 hafta (Sadece genotip 1b de)</td></tr>
<tr><td>Deneyimli</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Kompanse siroz (Child-Pugh A)</td><td>Naif</td></tr>
<tr><td>Deneyimli</td><td>12 hafta</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Genotip 3</td><td rowspan="2">YOK</td><td>Naif</td><td rowspan="2">12 hafta</td><td>8 hafta</td><td>YOK</td><td>YOK</td></tr>
<tr><td>Deneyimli</td><td>12 hafta</td><td>YOK</td><td>YOK</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Kompanse Siroz (Child-Pugh A)</td><td>Naif</td><td rowspan="2">12 hafta + RBV*</td><td>8-12 hafta**</td><td rowspan="2">12 hafta</td><td>YOK</td></tr>
<tr><td>Deneyimli</td><td>16 hafta</td><td>YOK</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Subtip 1l,4r,3b,3g,6u,6v, bir ya da birkaç NS5A RAS bulunduran diğer subtipler,</td><td rowspan="2">YOK</td><td>Naif</td><td rowspan="4">Bilinmiyor</td><td rowspan="4">Bilinmiyor</td><td rowspan="4">12 hafta</td><td rowspan="4">YOK</td></tr>
<tr><td>Deneyimli</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Kompanse Siroz (Child-Pugh A)</td><td>Naif</td></tr>
<tr><td>Deneyimli</td></tr>
</table>

RAS resistance-associated substitions
* Genotip 3 için öneri Y93H RAS çalışılan merkezlerde, başvuruda Y93H RAS olan hastalarda Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir rejimidir. Vox'a erişimin olmadığı durumlarda SOF/VEL+ RBV önerilir. Y93H RAS bulunmayan hastalarda SOF/VEL 12 hafta önerilmektedir.
** GLE/PIB rejimi de genotip 3 naif hastalarda 8 haftaya kısaltılabilir ancak bu öneriyi pekiştirmek için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Solid Organ Nakilli (karaciğer dışı) hastalarda tedavi :

1. Tüm genotipler için sofosbuvir/velpatasvir 12 hafta önerilir. Bu ilaçlar immünsüpresan ilaç dozunu etkilemez güvenle kullanılabilir (111).
2. Tüm genotipler için glecaprevir/ pibrentasvir 12 hafta önerilir. Bu ilaç ile tedavi sırasında ve sonrasında immünsüpresan ilaç dozunu yakın takip etmek gerekir (111).

HSK bulunan kronik hepatit C hastalarında tedavi :

HSK bulunan sirozu olmayan veya kompanse (Child-Pugh A) sirozu olan hastalar, karaciğer rezeksiyonu veya ablasyonu ile potansiyel olarak iyileştirici tedavi için uygun ise DEA tedavisini HSK tedavisi sonrasına ertelemelidir. Ancak bu hastalar karaciğer nakil tedavisi için beklemekteyse DEA tedavisi, nakil öncesi ya da sonrasında genel tedavi önerilerine göre planlanabilir (111).

HSK bulunan KHC hastaları karaciğer nakli için beklemekte ve uzun bekleme sürelerine sahip merkezlerde tedavi edilmekte ise tümörün ilerlemesine bağlı olarak nakil bekleme listesinden ayrılma durumu göz önüne alınarak karaciğer transplantasyonundan önce tedavi başlatılmalıdır (111).

2.10.8. Ülkemizde Güncel Hepatit C Tedavisi

Dünyada ve ülkemizdeki rehberlerin çeşitli tedavi önerileri olmasına rağmen, ülkemizde tedavi mevcut olan tedavi rejimleri, rehberler ve SUT'a göre geri ödeme kapsamında olan rejimler göz önüne alınarak düzenlenmektedir. Ülkemizde DEA rejimleri ilk olarak 18.06.2016 tarihli SUT'ta ödeme onayı almış ve SUT belirli aralıklar ile güncellenmiştir. 04.09.2019 tarihli güncellenen tebliğe göre tedavi seçenekleri Tablo 2.6 ve 2.7'de belirtilmiştir.

24.06.2020'de ise belirtilen esaslarda daha önce bir defaya mahsus tedavi ödeneceği ibaresi iki defaya mahsus olarak değiştirilmiştir. İkinci defaya mahsus tedavi ödenecek ise ;

1- Non-sirotik veya Child-Pugh A karaciğer sirozu olan hastalarda (Glecaprevir+Pibrentasvir)+Ribavirin ile maksimum tedavi süresi toplam 16 hafta,

2- Child-Pugh B veya Child-Pugh C karaciğer sirozu olan Genotip 1, 4, 5 veya 6 hastalarda (Sofosbuvir+Ledipasvir)+Ribavirin ile maksimum tedavi süresi toplam 24 hafta olarak tedavi süreleri düzenlenilmiştir.

Tablo 2.6. Naif KHC hastalarında Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre ödenen tedaviler (04.09.2019 SUT'a göre)

Genotip	Non-Sirotik	Sirotik	
		Child-Pugh A	Child-Pugh B ve C
Genotip 1a	OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 hafta GLE/PIB 8 hafta	OBV/PTV/r +DSV +RBV 24 hafta GLE/PIB 12 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 1b	OBV/PTV/r+DSV 8 veya12 hafta GLE/PIB 8 hafta	OBV/PTV/r+DSV 8 veya 12 hafta GLE/PIB 12 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 2	GLE/PIB 8 hafta	GLE/PIB 12 hafta	-
Genotip 3	GLE/PIB 8 hafta	GLE/PIB 12 hafta	-
Genotip 4	OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 hafta GLE/PIB 8 hafta	OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 hafta GLE/PIB 12 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 5	GLE/PIB 8 hafta	GLE/PIB 12 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 6	GLE/PIB 8 hafta	GLE/PIB 12 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Daha önce P/PR * tedavisi alan ve komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12.haftadan önce son verilmiş olanlar naif gibi tedavi edilir. P:Peginterferon PR:Peginterferon + Ribavirin			

Tablo 2.7.Tedavi deneyimli KHC hastalarında Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre ödenen tedaviler (Daha önce PegIFN, PegIFN + Ribavirin tedavisi alan ya da PegIFN+Ribavirin+ Bocepravir/Telaprevir tedavi deneyimli HCV RNA'sı pozitif hastalar)

Genotip	Non-Sirotik	Sirotik	
		Child-Pugh A	Child-Pugh B ve C
Genotip 1a (NS5A naif)	OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 hafta** GLE/PIB 8 hafta	OBV/PTV/r +DSV +RBV 24 hafta ** GLE/PIB 12 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 1a (NS5A deneyimli)	GLE/PIB 16 hafta	GLE/PIB 16 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 1b (NS5A naif)	OBV/PTV/r+DSV 12 hafta ** GLE/PIB 8 hafta	OBV/PTV/r+DSV 12 hafta ** GLE/PIB 12 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 1b (NS5A deneyimli)	GLE/PIB 16 hafta	GLE/PIB 16 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 2 (NS5A naif)	GLE/PIB 8 hafta	GLE/PIB 12 hafta	-
Genotip 2 (NS5A deneyimli)	GLE/PIB 16 hafta	GLE/PIB 16 hafta	-
Genotip 3 (NS5A naif)	GLE/PIB 16 hafta	GLE/PIB 16 hafta	-
Genotip 3 (NS5A deneyimli)	GLE/PIB 16 hafta	GLE/PIB 16 hafta	-
Genotip 4 (NS5A naif)	OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 hafta** GLE/PIB 8 hafta	OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 hafta ** GLE/PIB 12 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 4 (NS5A deneyimli)	GLE/PIB 16 hafta	GLE/PIB 16 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 5-6 (NS5A naif)	GLE/PIB 8 hafta	GLE/PIB 12 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta
Genotip 5-6 (NS5A deneyimli)	GLE/PIB 16 hafta	GLE/PIB 16 hafta	SOF/LDV +RBV 12 hafta

**Sadece P/PR deneyimli hastaları kapsar.

NS5A inhibitörleri: Ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir, elbasvir, ombitasvir

2.9.8. Antiviral Tedavi Alanlarda İzlem

Tanımlar

- Hızlı viral yanıt (HVY) : Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olmasıdır.
- Tedavi sonu yanıt (TSY) : Tedavi bitiminde HCV RNA'nın saptanmamasıdır.
- Kalıcı virolojik yanıt : Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) serumda HCV RNA'nın saptanamamasıdır (<15 IU/ml).
- Relaps : Tedavi sonunda saptanabilir HCV RNA olmamasına rağmen tedavi sonrası 12-24 hafta içinde HCV RNA'nın pozitifleşmesidir (95).
- Re-enfeksiyon: Başarılı bir tedavinin ardından kalıcı viral yanıt elde edilmiş hastaların yeniden HCV ile enfekte olmalarıdır (173).

Viral Yük İzlemi

İnterferonsuz tedavi rejimleri ile tedavi sırasında viral yük seviyesinin izlenmesi, minimal prognostik değere sahiptir. İnterferonsuz rejimlerin geniş klinik çalışmalarında; siroz olmayan neredeyse tüm hastalarda dört haftalık tedavi ile hepatit C virüsü saptanamayacak viral seviyeye ulaşmıştır. Ancak bu eşiğin başarısızlığa uğraması, KVY başarısızlığını doğru olarak tahmin etmez (174). Tedavi sırasında viral yükü kontrol etmenin başlıca nedenleri, rejime uyumu değerlendirmek, tedavinin seyrini ve virolojik yanıtı belgelemektir. İlaçların masrafları ve uygunsuz kullanım ile potansiyel viral direnç riski göz önüne alındığında, klinik uygulamada 4. haftada HCV RNA kantitatif testlerinin kontrol edilmesi önerilmektedir (175).

AASLD ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ortak yönergeleri, 4. hafta HCV RNA pozitif saptanırsa, 6. haftada kantitatif HCV RNA testinin tekrar kontrol edilmesini ve >1 log artış varsa tedavinin kesilmesini önermektedir. 12. haftada viral seviyenin klinik değeri belirsizdir. Hastaların büyük çoğunluğunda tedavi sonunda viral yük saptanmaz. Bir çalışmada, DEA tedavinin sonunda ölçülebilir fakat düşük seviyede (<65 uluslararası ünite / mL) viremiye sahip altı hastanın hepsinde kalıcı viral yanıta ulaşılmıştır (176). Tedaviye verilen virolojik yanıt, tedavinin kesilmesinden sonraki 12. hafta içinde viral yükün kontrol edilmesi ile değerlendirilmelidir.

Diğer Laboratuvar Testleri

Hastalarda tedavi başlangıcında hemogram, biyokimyasal tetkikler, karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri çalışılmalıdır. Hastalarda tedavi takibinde ALT, AST, albümin, total bilirubin, ALP, GGT, AFP, kreatinin, hemogram, INR izlenmelidir.

KVY sağlanan hastalarda izlem

Tedavi bittikten sonra 12, 24 ve 48. haftada HCV RNA ve ALT takibi yapılmalıdır. Non-sirotik hastalarda tedavi bitiminden sonra 48. Haftada HCV RNA negatif ise takipten çıkartılabilir. Sirozu/ileri fibrozisi (metavir 3-4, ishak ≥4) olan hastalarda USG ve AFP ile HSK yönünden takibe devam edilmelidir. HCV bulaş riski devam eden hastalarda yılda bir defa HCV RNA bakılmalıdır. İmmünsüpresif tedavi veya kemoterapi alan hastalarda HCV rekürrens takibi yapılmaz.

KVY sağlanamayan hastalarda izlem

Yeni tedaviler açısından değerlendirilmelidir. Sirozu olan hastalar ultrasonografi (6 ayda bir) ve AFP düzeyi ile HSK yönünden takibe devam edilmelidir. Özellikle portal hipertansiyon riski açısından yapılan endoskopik değerlendirmeler de diğer sirozlu hastalardaki gibidir. Non-sirotik hastalar 6 ayda bir, tam kan, biyokimya ve INR testleri ile takip edilir (177).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne 01.07.2016 tarihi ile 31.12.2019 tarihleri arasında başvuran ve başvurdukları dönemde KHC enfeksiyonu tedavisi alan 172 hasta dahil edildi. Çalışmamız retrospektif olarak planlanıldı. Hasta verilerine hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ve poliklinik hasta dosyaları taranarak ulaşıldı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 18/02/2020 tarihli, 2020-18 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya 01.07.2016 ve 31.12.2019 tarihleri arasında KHC tanısı ile 8-24 hafta süre ile DEA tedavi başlanılan hastalar alındı. Çalışmaya 172 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18 yaş ve üzeri olan,
2. En az 6 ay süreyle anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği devam eden,
3. DEA ile güncel tedavi almış ve tedavisini tamamlamış olan,
4. Antiviral tedavi öncesi, tedavi süreci ve tedavi bitiminden 12-24 hafta sonraki klinik ve laboratuvar sonuçları ile ilgili bilgilere ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

1. 18 yaş altında olan,
2. DEA ile güncel tedavi almamış olan,
3. DEA ile tedavisine başlamış ancak çeşitli nedenlerle antiviral tedaviyi yarıda bırakan ya da yan etki nedeniyle tedavisi tamamlanamayan,
4. DEA tedavi sonrasında takip amacıyla başvurmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak taranarak yaş, cinsiyet, önceki tedavi durumu, bilinen kronik hastalığı, koenfeksiyon durumu belirlendi. Karaciğer biyopsisindeki fibrozis indeksi, tedavi öncesinde çalışılan biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreleri, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında çalışılan biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreleri kayıt altına alındı, yan etki profili incelendi.

HCV genotipi, siroz durumu, sirotik hastaların Child Pugh skoru, geçmiş tedavi durumu değerlendirilerek DEA tedavi seçimi yapıldığı görüldü. Tedavi öncesi HCV RNA, ALT, AST, AFP, INR, albümin, kreatinin, total bilirubin, HCV genotip tayini sonuçları kaydedildi. Çalışmamızda normal ALT değeri 0-33 U/L, AST değeri 0-32 U/L, AFP değeri 0.5-5.8 IU/ml kabul edildi. Karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastaların patoloji raporları incelendi. Karaciğerin histopatolojik tanı değerlendirilmesinde Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ) ve İSHAK skorlama sistemleri kullanıldı. İSHAK skorlamasına göre fibrozis evresi F0-3 olanlar non-sirotik; F4-6 olanlar ise sirotik olarak kabul edildi. Tedavi boyunca 4 haftada bir izlem yapıldı. Tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 12-24. Haftada HCV RNA düzeyleri, ALT ve AST düzeyleri kontrol edildi. Hastaların tanı anındaki verileri ile DEA kullanımı sonrasındaki değerlendirmelerinde; virolojik cevap kriteri olarak HCV RNA düzeyi kullanıldı, bu değerin ≤15 IU/mL olması negatif olarak kabul edildi. Tedavi sonu HCV RNA düzeyi negatif olan hastalar tedavi sonu yanıta, tedavi sonrası 12 hafta ve 24 hafta sonra negatif olan hastalar ise kalıcı viral yanıta ulaşmış kabul edildi. Bu değerler tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldı.

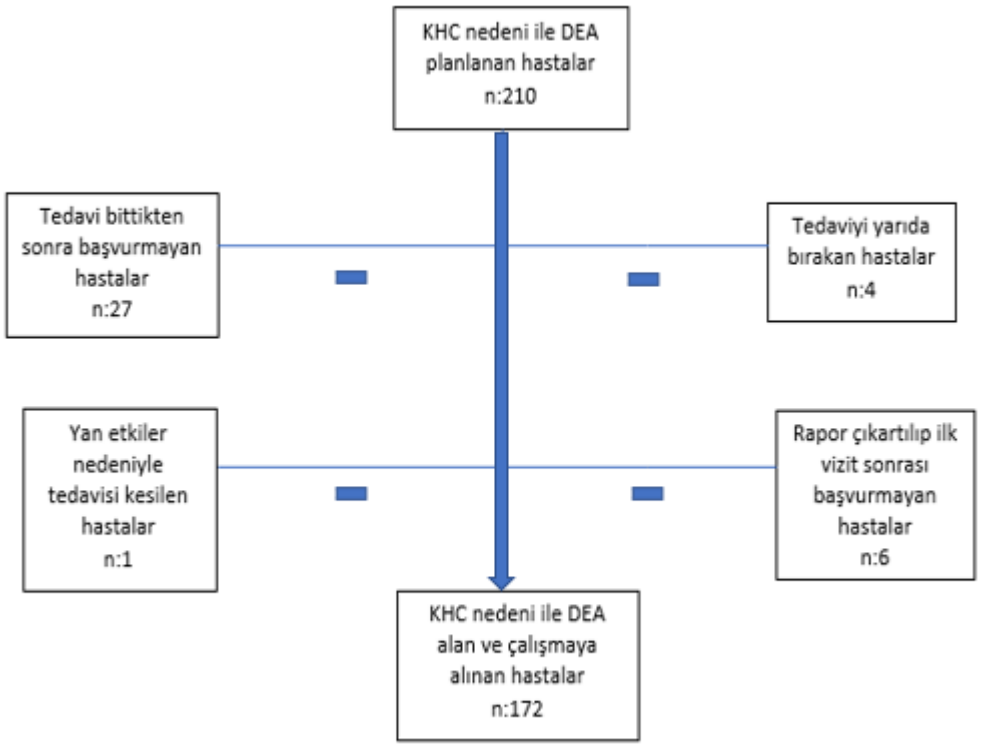
3.3. Kullanılan İstatiksel Yöntemler

Verilerin analizi IBM SPSS 21 programı ile yapıldı. Nicel (nümerik) değişkenlere ait özet değerler ortalama±standart sapma ya da medyan(Q1-Q3) olarak, nitel (kategorik) değişkenlere ait özet değerler ise frekans ve yüzde ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uygunluk görülmediği için iki bağımsız grup kıyaslaması Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. Nitel değişkenler arasındaki ilişki Ki kare analizi (Fisher exact) ile değerlendirildi. Ölçümlerden elde edilen nicel değerler Tekrarlı Ölçümlerde

Varyans Analizi (Repeated Measures ANOVA) ile değerlendirildi. Ana etkiler (grup ve ölçüm zamanları) ile etkileşim teriminin (grup*zaman) önemliliği değerlendirildikten sonra, anlamlı çıkan faktörlere ait alt grupların karşılaştırılması Bonferroni testi ile yapıldı. Analiz sonucu $P<0.05$ olarak elde edilen durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

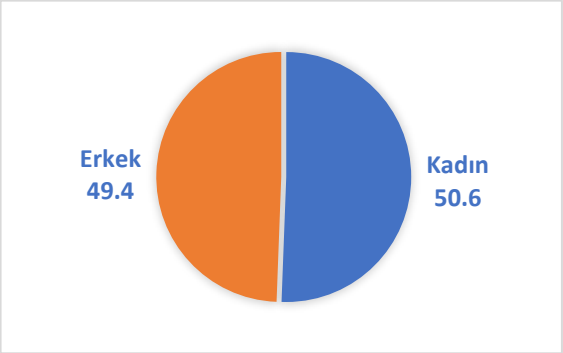
Çalışma periyodu olan 01.07.2016 – 31.12.2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde KHC tanısı ile DEA tedavi planlanılmış olan 210 hasta tespit edildi. Bu hastalardan 38 tanesinin verileri kriterlere uygun olmadığı için çalışma dışında bırakıldı. 38 hasta irdelendiğinde; 27 hastanın tedavi bittikten sonra takibi bırakarak başvurmadığı, 6 hastanın rapor düzenlenildikten sonra tarafımıza hiç başvurmadığı, 4 hastanın ise tedaviyi yarıda bıraktığı görüldü. 1 hasta ise yan etki nedeniyle tedavisinin 3. haftada sonlandırılmış olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Sonuçta 172 hastanın verilerinin değerlendirmek için uygun olduğu görüldü (Şekil 4.1) .



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların değerlendirilmesi

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların %49.4'ü erkek (n=85) ve %50.6'sı (n=87) kadınlardan oluşmakta olup, hastaların %34.9'u 65 yaş ve üzerinde idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tüm hastaların yaşlarının ortalama değeri 56.39±15.47 yıl (18-81) idi. Kadın hastaların yaş ortalaması %61.21±11.24 yıl (29-81), erkek hastaların ise 51.46±17.58 yıl (18-81) idi. Kronik hepatit C tanı süresi ortalama 5.4±5.93 (0.5-30) yıl olarak hesaplanmıştır. Kompanse sirozu bulunan hastaların bilinen hastalık süresi 7.38±6.54 yıl olup, non-sirotik hastalarda bu süre 5.0±5.77 yıl olarak saptanmıştır. Siroz durumuna göre bilinen hastalık süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0.73). Hastaların %11.6'sını (n=20) mahkum hastalar oluşturmuştur. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n=172	%
Cinsiyet		
• Erkek	85	49.4
• Kadın	87	50.6
Yaş		
• 18-64	112	65.1
• ≥65	60	34.9
Cezaevinde olan	20	11.6
Genotip		
• Genotip 1	5	2.9
• Genotip 1b	125	72.7
• Genotip 1a	16	9.3
• Genotip 2	4	2.3
• Genotip 3	20	11.6
• Genotip 4	2	1.2
Tedavi deneyimi		
• Naif	120	69.8
• Deneyimli	52	30.2
Karaciğer durumu		
• Non-sirotik	146	84.9
• Sirotik	26	15.1
▪ Kompanse (Child Pugh A)	26	▪ 100
▪ Dekompanse (Child Pugh B,C)	0	▪ 0
Biyopsi		
• Var	147	85.5
• Yok	25	14.5
Ek hastalık		
• Var	125	72.7
• Yok	47	27.3
İlaç kullanımı		
• Var	120	69.8
▪ Tek ilaç	24	▪ %80
▪ Çoklu ilaç	96	▪ %20
• Yok	52	30.2

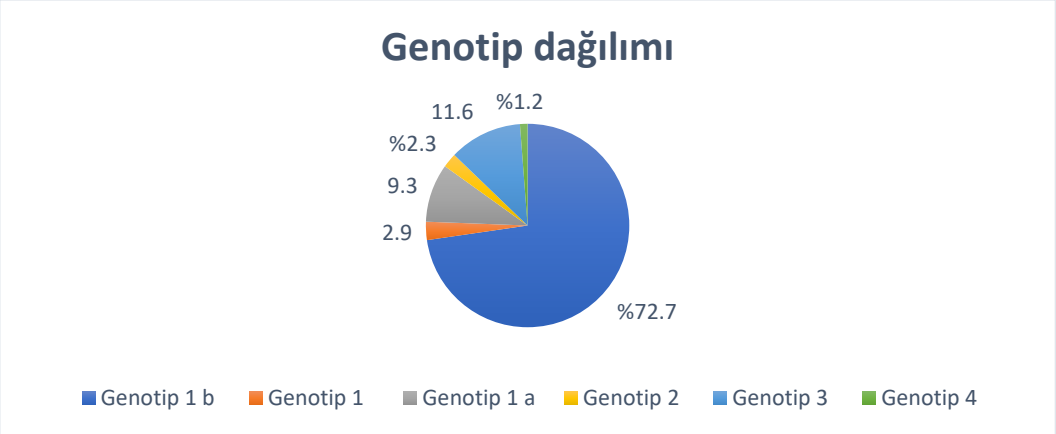
Hastaların %69.8'i (n=120) KHC için tedavi almamış naif hastalar iken %30.2'si (n=52) tedavi deneyimliydi. Tedavi deneyimli olan hastalardan %71.2'sinin

(n=37) bir kez, %25'inin (n=13) iki kez, %1.9'unun (n=1) üç kez ve %1.9'unun (n=1) 4 kez tedavi deneyimi vardı. Tedavi deneyimi olan bu hastaların %15.4'ü (n=8) klasik IFN ± RBV, %88.5'i (n=46) Peg-IFN ± RBV tedavisini, %7.7'si (n=4) Peg-IFN±RBV+TVR tedavisini almıştı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tedavi deneyimli hastaların almış oldukları tedavilerin dağılımı

Tedavi Deneyimi	**Sıklık (n)**	**Yüzde (%)**
Klasik IFN± RBV	8	15.4
Peg-IFN ±RBV	46	88.5
Peg-IFN±RBV+TVR	4	7.7

Hastaların HCV genotip dağılımlarına bakıldığında %72.7 oranla en yaygın genotip 1b olup, bu grupta 125 hasta bulunmaktaydı. Diğer genotip dağılımları, 16 hastada (%9.3) genotip 1a, 5 hastada (%2.9) genotip 1 (alt tip tayini yapılamamış), 4 hastada (%2.3) genotip 2, 20 hastada (%11.6) genotip 3, 2 hastada (%1.2) genotip 4 olarak görülmekteydi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Çalışmaya alınan hastaların genotip dağılımı

Hastaların siroz durumu takiplerindeki biyokimyasal parametreler, klinik bulgular ve biyopsi raporlarından elde edildi. 1 hastada abdominal ultrasonografi ile batında yaygın asit mevcuttu. 172 hastanın %85.5'ine (n=147) tedavi öncesinde

karaciğer biyopsisi yapıldığı, %14.5'ine (n=25) ise biyopsi yapılmadığı görüldü. Biyopsi yapılmama nedenleri incelendiğinde, 16 hastaya biyopsiyi kabul etmemiş olması nedeni ile, 3 hastaya kanama bozukluğu bulunması nedeni ile, 3 hastaya karaciğerde hemanjiom saptanarak kontrendike durum nedeni ile, 3 hastaya kronik renal yetmezlik (KRY) bulunması gibi nedenler ile biyopsi yapılmamış olduğu görüldü.

Hastalarda HAİ ortalama değeri 6.9±2.1 (3-15) iken fibrozis ortalama değeri 2.5±1.3 (0-6) olarak bulundu. Hastaların %84.9'u non-sirotik (n=146), % 15.1'i (n=26) ise kompanse sirotik (Child Pugh A) olarak değerlendirildi. Sirotik hastaların genotipik dağılımı incelendiğinde 26 hastanın 22'si genotip 1b, 2'si genotip 1a, 1'i genotip 2 ve 1'i genotip 3 idi.

Hastaların %72.7'sinde (n=125) ek hastalık mevcuttu ve 120 hasta (%69.8) bu hastalıklar nedeni ile ilaç kullanıyordu. Ek hastalıkların dağılımı tablo 4.3'te görüldüğü gibidir. En sık görülen kronik hastalık %40 (n=70) oranda hipertansiyon olup , diyabetes mellitus %22 (n=38) ve astım %15.6 (n=27) diğer sık görülen komorbid hastalıklardı. Koenfeksiyon olarak HIV pozitif olan 1 hasta vardı, HBV enfeksiyonu olan hasta yoktu. İlaç kullanan 120 hastanın %80'i çoklu ilaç kullanıyordu. İlaç-ilaç etkileşimi 65 hastada tespit edildi. İlaç-ilaç etkileşimi bulunan 40 hastada ilaç değişikliği yapıldı, etkileşim olmayan başka bir ajana geçildi. 24 hastanın etkileşim olan ilacı DEA tedavi süresince kesildi, 1 hastanın ise etkileşim saptanan ilacının dozu azaltıldı. Hastalarda tedavi sürecini etkileyen bir durum gözlenmedi.

Tablo 4.3. Hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı

Eşlik eden hastalıklar	Sıklık (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	70	40.6
Diyabetes mellitus	38	22
Astım	27	15.6
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	14	8.1
Kronik renal yetmezlik	9	5.2
Hemodiyaliz	9	5.2
Major depresyon	8	4.6
Yaygın anksiyete bozukluğu	8	4.6
Koroner arter hastalığı	7	4.0
Hipotiroidi	6	3.4
Benign prostat hipertrofisi	5	2.9
Aritmi	3	1.7
Gastrit	3	1.7
Guatr	3	1.7
Peptik ülser	3	1.7
Romatoid artrit	3	1.7
Burger hastalığı	2	1.1
Epilepsi	2	1.1
Kalp kapak hastalığı	2	1.1
Serebrovasküler hastalık	2	1.1
Akciğer kanseri	1	0.5
Allerjik rinit	1	0.5
Behçet hastalığı	1	0.5
Crohn hastalığı	1	0.5
Demir eksikliği anemisi	1	0.5
Dispepsi	1	0.5
Fibromiyalji	1	0.5
Gastroözefageal reflü	1	0.5
Hipertiroidi	1	0.5
İmmün yetmezlik sendromu	1	0.5
Kalp yetmezliği	1	0.5
Lomber disk hernisi	1	0.5
Meme kanseri	1	0.5
Meniere hastalığı	1	0.5
Osteoporoz	1	0.5
Over kanseri	1	0.5
Özefagus varisi	1	0.5
Periferik arter hastalığı	1	0.5
Polisitemia vera	1	0.5
Portal hipertansiyon	1	0.5
Şizofreni	1	0.5
Ülseratif kolit	1	0.5

Hastalarda KHC olası bulaş kaynakları arasında en sık diş tedavisi öyküsü (%59.9) mevcuttu. Hastaların bazılarında birden fazla riskli temas öyküsü bulunuyordu. Diş tedavisinden sonra ikinci en sık görülen risk faktörü geçirilmiş operasyon öyküsü (%55.8) olup , 17 hastada da (%9.9) damar içi ilaç kullanımı öyküsü mevcuttu. İntravenöz ilaç bağımlığı bulunan 17 hastanın 14'ü mahkum hastalardan oluşmakta olup, bu hasta grubunda genotip 3 sıklığı tüm hasta grubuna oranla fazla görülmekte idi (sırasıyla %64, %11.6). Hastalarda olası bulaş kaynakları sıklığı Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların HCV bulaş kaynakları dağılımı

Olası bulaş kaynağı	**Sıklık (n)**	**Yüzde (%)**
Diş tedavisi öyküsü	103	59,9
Geçirilmiş operasyon öyküsü	96	55,8
Kan transfüzyonu	50	29,1
IV ilaç kullanımı	17	9,9
Aile öyküsü	8	4,7
Şüpheli cinsel temas	6	3,5

4.2. Hastaların Başlangıç Laboratuvar Parametreleri

Hastaların tedavi başlangıcında kantitatif HCV RNA, genotiplendirme, ALT, AST, ALP, GGT, AFP, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, INR, kreatinin, üre ve hemogram tetkikleri analiz edildi ve ortalama laboratuvar değerleri Tablo 4.5'te özetlenildi.

Tedavi başlangıcında ALT değeri %45.3 (n=77) hastada normal, %54.7 (n=93) hastada yüksek; AST değeri ise 78 hastada (%46.4) normal ve 90 hastada (%53.6) yüksek saptandı. Hastaların % 14'ünde tedavi başlangıcında trombositopeni (<150000 µL) mevcuttu, hiperbilirubinemisi olan 11 hasta ve albümin düşüklüğü olan (<3.5g/dL) 1 hasta vardı.

Hastaların %19'unda (n=32) tedavi başlangıcında bakılan AFP değerinde yükseklik saptandı. Hastaların tedavi başlangıcında ortalama AFP düzeyi 4.90±7.41 µg/L (n=168) olup, non sirotik hasta grubunda AFP düzeyinin ortalaması 4.11±3.99

µg/L (n=144) olarak saptandı. Kompanse siroz bulunan hasta grubunda AFP ortalaması ise 9.65±16.50 µg/L (n=24) olarak daha yüksek saptandı. Sirotik hasta grubunda tedavi başlangıcında çalışılan AFP düzeyi ortalaması, non-sirotik hasta grubundaki ortalamaya göre daha yüksek olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0.001).

Tablo 4.5. Tüm hastalarda tedavi başlangıcında çalışılan laboratuvar parametreleri

	Ortalama±Standart Sapma	**Minimum**	**Maksimum**
HCV RNA (IU/ml)	3139571 ± 5314478	1130	27300000
Lökosit (µL)	7524 ± 2330	2600	15800
Hemoglobin (g/dL)	14.1 ± 1.8	9.6	18.5
Trombosit (µL)	222000 ± 76136	58000	646000
Kreatinin (mg/ dL)	1.11 ± 1.47	0.44	9.79
ALT (U/L)	50 ± 43	8	312
AST (U/L)	41 ± 24	11	171
ALP (U/L)	88 ± 46	27	546
GGT (U/L)	47 ± 46	5	392
Total bilirubin (mg/dL)	0.62± 0.42	0.12	4.21
Direk bilirubin (mg/dL)	0.25 ± 0.12	0.03	0.83
AFP (µg/L)	4.91 ± 7.41	0.90	84.75
Albümin (g/dL)	4.51± 0.39	3.40	5.70
INR	1.08 ± 0.23	0.88	3.27

Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerleri analizi Tablo 4.6'da yapılmıştır.

Tablo 4.6. Tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

	SOF İÇEREN n=62	**GLE-PIB İÇEREN n=15**	**PROD İÇEREN n=95**
	Ortalama(min-maks)	**Ortalama (min-maks)**	**Ortalama (min-maks)**
HCV RNA (IU/ml)	3669135 (14300-25100000)	2792306 (1130-27300000)	3150047 (4330-24200000)
Lökosit (µL)	7265 (3300-15700)	7756 (2600-15800)	7107(3600-10220)
Hemoglobin (g/dL)	14.1 (10-17)	13.9 (9.6-17.2)	15.3 (10.6-18.5)
Trombosit (µL)	203952 (58000-450000)	232642 (68000-646000)	229200 (137000-418000)
Kreatinin (mg/dL)	0.9 (0.44-7.46)	1.29 (0.51-9.79)	0.87 (0.57-1.06)
Total bilirubin (mg/dL)	0.67 (0.12-4.21)	0.59 (0.21-1.72)	0.57 (0.26-1.38)
Direk bilirubin (mg/dL)	0.26 (0.03-0.83)	0.24 (0.09-0.56)	0.25 (0.10-0.50)
Albümin (g/dL)	4.49 (3.40-5.30)	4.5 (3.40-5.30)	4.7 (3.82-5.70)
AST (U/L)	46 (11-171)	38 (11-111)	41 (19-88)
ALT (U/L)	60 (11-312)	41 (8-164)	65 (17-123)
AFP (IU/L)	6.25 (1.20-84.75)	4.32 (0.90-26.15)	(1.30-5.40)
INR	1.09 (0.93-2.01)	1.08 (0.88-3.27)	1.04 (0.95-1.18)
GGT (U/L)	44 (5-165)	47 (11-392)	57 (19-295)
ALP (U/L)	84 (46-157)	93 (27-546)	79 (41-107)

4.3. Hastalarda Tedavi Seçimi ve Tedaviye Yanıt

KHC nedeniyle başlanılan antiviral tedavilere SUT ve güncel kılavuzlara göre karar verilmişti. Hastalara SUT geri ödemesi ve ülkemizde bulunan mevcut tedaviler göz önüne alınarak, SOF içeren rejim, PRO içeren rejim, GLE/PIB tedavisi olmak üzere 3 ayrı rejim verilmiştir. SOF ve PRO içeren rejim alan bazı hastalara genotipe göre ribavirin tedavisi de eklenilmiştir. Çalışmamıza alınan hastalardan 94'ü (%55.2) PROD içeren rejim (PROD±RBV), 62'si (%36) SOF içeren rejim (SOF±LDV±RBV), 15'i (%8.8) GLE-PIB içeren rejim ve 1'i PRO+RBV tedavisi almaktaydı. Hastaların 15'ine (% 8.7) 8 hafta, 127'sine (%73.8) 12 hafta, 1'ine (% 0.6) 16 hafta ve 29

tanesine (%16.9) 24 hafta süre ile tedavi verildi. Tedavi sürelerine göre hasta dağılımı Tablo 4.7'de; genotiplere göre tedavi dağılımı ise Tablo 4.8'de özetlenilmiştir.

Tablo 4.7. Tedavi sürelerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

Tedavi süresi	**SOF**	**GLE-PIB**	**PROD**	**Total**
8 hafta	-	14 (%93.3)	1 (%1.1)	15 (%8.7)
12 hafta	33 (%53.2)	-	94 (%98.9)	127 (%73.8)
16 hafta	-	1 (%6.7)	-	1 (%0.6)
24 hafta	29 (%46.8)	-	-	29 (%16.9)
Total	62 (%100)	15 (%100)	95 (%100)	172 (%100)

Tablo 4.8. Genotiplere göre tedavi rejimlerinin dağılımları

TEDAVİ REJİMİ	**HCV GENOTİP**						**TOTAL**
	1a	**1b**	**1**	**2**	**3**	**4**	
SOF+RBV	--	--	--	3 (%75)	13 (%65)	--	16 (%9.3)
SOF/LDV	2 (12.5)	17 (13.6)	1(%20)	--	--	1 (%50)	21 (%12.2)
SOF/LDV+ RBV	3 (18.8)	17 (13.6)	4 (%80)	--	1 (%5)	--	25 (%14.5)
PRO+RBV	--	--	--	--	--	1 (%50)	1 (%0.6)
PROD	--	85 (%68)	--	--	--	--	85 (%49.4)
PROD+RBV	9 (%56.3)	--	--	--	--	--	9 (%5.2)
GLE/PIB	2 (%12.5)	6 (%4.8)	--	1 (%25)	6 (%30)	--	15 (%8.7)
TOTAL	16(%100)	125(%100)	5(%100)	4(%100)	20(%100)	2(%100)	172(%100)

Antiviral tedavi verdiğimiz hastalar arasında 9 kişide hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Bu hastalarda SOF'un GFR düzeyi düşük hastalarda önerilmemesi nedeniyle, PROD tedavisi tercih edildi. Ancak hastalardan 1'inde kullanmakta olduğu ilacı ile etkileşim saptanması nedeniyle PROD rejimi verilemedi, SUT gereğince ödenen ilaç seçeneklerine göre o periyotta GLE-PIB geri

ödemeye girmemiş olması nedeniyle, hastaya 24 hafta süre ile SOF/LDV planlanıldı. Yakın takip ile izlendi, hastada tedaviye bağlı herhangi bir yan etki görülmedi.

Hastaların siroz düzeyine göre tedavi dağılımına bakıldığında; 146'sı non-sirotik olup olguların çoğunluğu PROD içeren rejim, 26'sı kompanse sirotik olup bu olguların da çoğunluğu SOF içeren rejim almakta idi. Siroz bulunan hastalarda daha çok SOF içeren rejim tercih edildiği yorumunu yapabiliriz. Hastaların siroz durumuna göre tedavi dağılımları Tablo 4.9'da özetlenilmiştir. Dekompanse sirozu olan hastamız olmadığı için tabloya bu grup eklenmemiştir.

Tablo 4.9. Hastaların siroz durumuna göre aldıkları tedavilerinin dağılımı

Seçilen tedavi		**Non-sirotik hastalar**	**Kompanse siroz bulunan hastalar**
SOF içeren rejim	62	46 (%31.7)	16 (%61.5)
PROD içeren rejim	95	87 (%59.6)	8 (%30.8)
GLE/PIB	15	13 (%8.9)	2 (%7.7)
Toplam	**172**	**146 (%100)**	**26 (%100)**

Hastaların 51'i (%29.7) DEA tedavi ile birlikte ribavirin almaktaydı. Ribavirin alan hastaların 43'ü non-sirotik, 8'i kompanse sirotik idi. Ribavirin alan hastaların %33'ü genotip 1b, %27.5'i genotip 3 ve %23.5'i genotip 1a idi. RBV alan hastaların 4'ü alt tip tayini yapılamayan genotip 1, 3'ü genotip 2, 1'i genotip 4 idi. 12 hafta süre ile SOF/LDV+RBV planlanılan bir hastada tedavinin 7. haftasında anemi gelişmesi nedeniyle ribavirin tedavisi kesilerek endikasyon dışı onay alındı, tedavisi 24 hafta süre ile SOF/LDV olarak değiştirildi. SOF+RBV kullanan 1 hastada ise anemi nedeniyle RBV dozu 1200 mg'dan 800 mg'a düşürüldü.

Hastaların tedavi sürecinde biyokimyasal parametreleri, hematolojik parametreleri ve kantitatif viral yük takibi yapıldı, yan etkiler açısından değerlendirildi. Tedavi süreci boyunca 4 haftada bir, tedavi sonunda, KVY açısından tedavi sonrasında 12-24. haftada laboratuvar parametreleri analiz edildi.

Tedavinin 4. haftasında HCV RNA düzeyi çalışılan 160 hasta bulunmaktaydı, bu hastaların 121'inde (%75.6) HCV RNA negatif olarak saptandı. 108 hasta non-

sirotik olup 13 hasta kompanse sirotik gruptaydı; non-sirotik hastaların %79'unda ve sirotik hastaların %54'ünde hızlı virolojik yanıt alındı. Bu hastaların tedavi rejimine, siroz durumuna ve genotipe göre dağılımları Tablo 4.10'da özetlenilmiştir.

Tablo 4.10. Tedavi rejimine, genotipe ve siroz durumuna göre hastaların 4.hafta , tedavi sonu KVY12 ve KVY24'te tedavi yanıtı

	4.hafta yanıt n (%)	**TSY n (%)**	**KVY12 n (%)**	**KVY24 n (%)**	**Relaps n (%)**
Tedavi rejimi					
>SOF+RBV (n=16)	12/14 (%85)	16/16 (%100)	12/14 (%85)	13/14 (%92)	2/14 (%14)
>SOF/LDV+RBV (n=25)	16/25 (%64)	23/24 (%95)	22/22(%100)	23/23(%100)	0
>SOF/LDV (n=21)	10/16 (%62)	21/21 (%100)	19/19(%100)	20/20(%100)	0
>PROD (n=85)	61/82 (%74)	81/83 (%97)	77/77(%100)	77/77(%100)	0
>PROD+RBV (n=9)	8/9 (%88)	8/8 (%100)	8/8 (%100)	6/6(%100)	0
>PRO+RBV (n=1)	1/1 (%100)	1/1 (%100)	1/1 (%100)	1/1 (%100)	0
>GLE/PIB (n=15)	13/13 (%100)	12/12 (%100)	13/13(%100)	12/12(%100)	0
Genotip					
>Genotip 1 (n=5)	2/4 (%50)	5/5 (100)	5/5 (%100)	5/5(%100)	0
>Genotip 1a (n=16)	11/14 (%78)	13/13 (%100)	15/15(%100)	11/11(%100)	0
>Genotip 1b (n=125)	86/118 (%72)	119/122(%97)	111/111(%100)	115/115(%100)	0
>Genotip 2 (n=4)	3/4 (%75)	4/4 (%100)	3/4 (%75)	3/3 (%100)	1/4 (%25)
>Genotip 3 (n=20)	17/18 (%94)	19/19 (%100)	16/17 (%94)	16/17 (%94)	1/17(%0,05)
>Genotip 4 (n=2)	2/2 (%100)	2/2 (%100)	2/2 (%100)	2/2 (%100)	0
Karaciğer durumu					
>Non-sirotik (n=146)	108/136 (%79)	139/142 (%97)	130/131(%99)	128/129 (%99)	1/131
> Sirotik (n=26)	13/24 (%54)	23/23 (%100)	22/23 (%95)	24/24 (%100)	1/23
	121/160(%75)	162/165(%98)	152/154 (%98)	152/153 (%99)	2
Total :172	**n:160**	**n:165**	**n:154**	**n:153**	**n:2**

Tüm hastalarda tedavi sırasında bakılan parametrelerin takibi Tablo 4.11'de, tedavi rejimlerine göre parametrelerin takibi ise Tablo 4.12'de özetlenilmiştir.

Tablo 4.11. Tüm hastalarda DEA tedavi ile laboratuvar değerleri değişimi

	zaman	**N**	**Ortalama±SD (min-maks)**
HCV RNA (IU/L)	Başlangıç	172	3139570 ± 5314477 (1130- 27300000)
	1.hafta	147	7993 ± 83660 (0 – 1010000)
	1.ay sonu	160	35353 ± (0 – 5650000)
	Tedavi sonu	165	0.85 ± 8.4 (0 -106)
ALT (IU/L)	Başlangıç	170	50.04 ± 42.66 (8 -312)
	1.ay sonu	162	15.75 ± 9.77 (3- 82)
	Tedavi sonu	164	15.03 ± 15.93 (1-199)
AST (IU/L)	Başlangıç	168	41.30 ± 24.34 (11 – 171)
	1.ay sonu	160	18.84 ± 6.44 (8 – 50)
	Tedavi sonu	156	17.84 ± 6.45 (6 – 60)
ALP (IU/L)	Başlangıç	164	88.25 ± 46.25 (27 – 546)
	1.ay sonu	155	90.83 ± 44.97 (33 – 525)
	Tedavi sonu	161	98.88 ±59.64 (31 – 708)
GGT (IU/L)	Başlangıç	166	46.80 ± 46.28 (5 – 392)
	1.ay sonu	161	22.56 ± 14.08 (9 – 90)
	Tedavi sonu	161	18.74 ± 16.16 (7 – 166)
AFP IU/L	Başlangıç	168	4.90 ± 7.41 (0.90 – 84.75)
	Tedavi sonu	166	3.04 ± 2.11 (0.75 – 16.78)
Total bilirubin (mg/ dL)	Başlangıç	166	0.61 ± 0.41 (0.12 – 4.21)
	1.ay sonu	158	0.89 ± 0.65 (0.21 – 5.50)
	Tedavi sonu	164	0.66 ± 0.54 (0.11 – 4.70)
Albümin (g/dL)	Başlangıç	169	4.51 ±0.38 (3.40 – 5.70)
	Tedavi sonu	170	4.52 ± 0.39 (3.50 – 5.72)
Kreatinin (mg/dL)	Başlangıç	169	1.11 ± 1.47 (0.44 – 9.79)
	Tedavi sonu	170	1.04 ± 1.19 (0.45 – 8.93)
INR	Başlangıç	167	1.08 ± 0.23 (0.88 – 3.27)
	Tedavi sonu	167	1.03 ± 0.13 (0.83 – 1.87)
Trombosit (µL)	Başlangıç	172	222000 ± 76135 (58000 – 646000)
	1.ay sonu	157	238898 ± 75679 (77000 – 597000)
	Tedavi sonu	163	243147 ± 81216 (47000 – 715000)
Hb (g/dL)	Başlangıç	169	14.07 ± 1.79 (9.6 – 18.5)
	1.ay sonu	157	13.59 ± 1.79 (8.4 – 18.2)
	Tedavi sonu	163	13.28 ± 1.86 (7.2 ± 17.9)

Tablo 4.12. Tedavi rejimlerine göre DEA tedavi ile laboratuvar değerleri değişimi

	SOF içeren rejim	**PRO içeren rejim**	**GLE/PIB içeren rejim**	**P**
ALT				
1.Hafta	21.78±11.09	17.88±11.26	26.46±17.35	0.189
4.hafta	15.18±5.09	16.41±12.11	13.57±5.09	
Tedavi sonu	18.02±24.16	13.29±7.57	13.00±5.07	
AST				
1.Hafta	21.36±5.37	20.61±9.52	19.15±8.45	0.250
4.hafta	19.69±6.25	18.65±6.55	16.69±6.21	
Tedavi sonu	19.66±7.76	16.86±5.52	16.50±4.25	
GGT				
1. Hafta	37.63±29.34	33.63±25.96	29.85±14.96	0.273
4. Hafta	24.95±17.80	21.60±12.09	19.31±7.27	
Tedavi sonu	19.95±15.56	16.86±7.67	27.82±45.98	
ALP				
1. Hafta	80.07±24.04	93.52±60.70	84.85±22.91	**0.040***
4. Hafta	78.55±20.86	97.54±54.89	92.08±23.74	
Tedavi sonu	79.22±23.61	112.86±73.96	91.73±28.14	
Total bilirubin				
1. Hafta	0.98±0.74	1.16±0.68	0.78±0.68	0.637
Tedavi sonu	0.70±0.63	0.63±0.47	0.76±0.51	
Albümin				
Tedavi Başı	4.49±0.41	4.49±0.35	4.69±0.46	0.309
Tedavi sonu	4.56±0.45	4.48±0.35	4.61±0.41	
Kreatinin				
Tedavi Başı	0.89±0.88	1.29±1.82	0.86±0.14	0.209
Tedavi sonu	0.86±0.58	1.18±1.51	0.82±0.13	
Trombosit				
Tedavi Başı	203951±72031	232642±78267	229200±69268	0.193
Tedavi sonu	234694±80491	250967±84684	224750±48878	
AFP				
Tedavi Başı	6.25±11.45	4.32±3.64	3.18±1.36	0.100
Tedavi sonu	3.56±2.64	2.75±1.72	2.79±1.72	

Tedavi öncesi ALT, AST ve HCV RNA değerlerine göre tedavinin 4 haftasında, tedavinin sonunda, tedavi sonrasında 12. haftada ve tedavi sonrasında 24. haftada görülen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p< 0.001$; $p< 0.001$; $p< 0.001$). Anlamlı fark bulunan zaman aralığını bulmak için posthoc bonferroni analizi yapıldı. Anlamlı fark saptanan zaman aralıkları Tablo 4.13'te özetlenildi.

Tedavi başlangıcına göre GGT ve AFP değerlerinde tedavi sonunda görülen azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$; p:0.028); INR ve kreatinin değerlerinde görülen gerileme ise anlamlı olarak bulunmadı (sırasıyla p:0.186 p: 0.207).

Hemoglobin (hb) değerinde tedavi başlangıcı ile tedavi sonu arasında görülen düşüş istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hb değerindeki gerilemenin RBV ile ilişkisine bakıldı. RBV alanlarda tedavi ile hemoglobin değerlerinde görülen azalma RBV almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (p :0.046).

ALP, trombosit düzeylerinde tedavi başlangıcına göre tedavi sonunda görülen artış istatiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p< 0.001$; $p< 0.001$). Aynı zamanda tedavi takibinde ALP düzeyinde olan artışın tedavi grupları arasında dağılımında da anlamlı farklılık vardı (p:0.040); bu farklılık SOF ve PROD arasında (p:0.002) görülmekteydi. Albümin düzeyi ve total bilirubin düzeyinde tedavi başlangıcına göre tedavi sonunda görülen artış ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (sırasıyla p:0.84; p:0.059).

Tablo 4.13. ALT, AST ve HCV RNA değerlerinde tedavi takibinde anlamlı farklılık saptanan zaman dilimine ait posthoc bonferroni analiz bulguları

		N	**Ortalama±SS**
ALT	Tedavi öncesi	170	50,04±42,66
	Tedavinin 4.haftasında	161	15,78±9,79
	Tedavi bitiminde	162	15,03±16,01
	KVY12	152	13,49±6,60
	KVY24	151	14,39±7,48
	TÖ –Tedavinin 4. Haftasında *p*		*<0.001**
	TÖ- Tedavinin bitiminde *p* TÖ- KVY12'de *p* TÖ - KVY24'te *p*		*<0.001** *<0.001** *<0.001**
AST	Tedavi öncesi Tedavinin 4. haftasında Tedavi bitiminde KVY12 KVY24	168 159 152 148 147	41,30±24,34 18,89±6,41 17,67±6,13 17,86±6,21 18,33±6,17
	TÖ –Tedavinin 4. Haftasında *p* TÖ- Tedavinin bitiminde *p* TÖ- KVY12'de *p* TÖ - KVY24'te *p*		*<0.001** *<0.001** *<0.001** *<0.001**
HCV RNA	Tedavi öncesi Tedavinin 4. Haftasında Tedavi bitiminde KVY12 KVY24	172 160 165 154 153	3139570,97±5314477,96 35353,99±446668,44 0,85±8,45 122409,09±1467193,01 14052,29±173817,19
	TÖ –Tedavinin 4. Haftasında *p* TÖ- Tedavinin bitiminde *p* TÖ- KVY12'de *p* TÖ - KVY24'te *p*		*<0.001** *<0.001** *<0.001** *<0.001**

Tedavi sonu HCV RNA düzeyi çalışılan 165 hastadan 162'sinde tedavi sonu yanıt görüldü ve bu oran %98 olarak saptandı. Tedavi sonunda HCV RNA'sı pozitif olan 3 hastaya 12 ve 24 hafta sonra kontrol önerildi; bu hastalarda tedavi sonrası izlemde 2'sinde 12 hafta sonra, 1'ine ise 24 hafta sonra HCV RNA düzeyinde negatifleşme görüldü. Bu 3 hasta için TSY görülmese de, tedavi sonrasında kalıcı viral yanıta ulaşılmış olarak değerlendirme yapıldı. Bu hastalara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 4.14'te özetlenilmiştir.

Tablo 4.14. Tedavi sonu yanıta ulaşamayan üç hastanın tanımlayıcı özellikleri

Hasta özellikleri	**1.hasta**	**2.hasta**	**3 .hasta**
Yaş	68	71	59
Cinsiyet	Erkek	Kadın	Kadın
Genotip	1b	1b	1b
Karaciğer durumu	Sirotik	Sirotik	Non-sirotik
Fibrozis düzeyi	F5	F5	F1
Tedavi deneyimi	Tedavi naif	Tedavi naif	Tedavi deneyimli
Aldığı DEA	PROD	PROD	SOF/LDV+RBV
Tedavi süresi	12	12	12
Tedavi sonu HCV RNA düzeyi (IU/ml)	106	17	18
KVY12/KVY24 yanıtı	Var/KVY12	Var/KVY12	Var /KVY24

Çalışmamızda tüm hastalarda KVY12'ye ulaşma oranı %98 (152/154) olarak, KVY24'e ulaşma oranı ise %99 (152/153) olarak saptandı. SOF, PRO ve GLE/PIB tedavi grupları arasında KVY12 ve KVY24'e ulaşma açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p:0.164, p:0.434). Tedavi naif olan hasta grubunda KVY12 oranı %100 olarak, tedavi deneyimli hasta grubunda KVY12 oranı %95.8 olarak saptandı ve her iki grup arasında KVY12 ve KVY24 oranları açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.16; 0.314). Non-sirotik hasta grubunda KVY12 oranı %99 olup, sirotik olan hasta grubunda bu oran % 95 olarak saptandı ve istatiksel olarak KVY12 ve KVY24'e ulaşma açısından fark yoktu (p: 0.42; p:1.0).

Hastaların KVY12'ye ulaşma oranı cinsiyete, genotipe, aldığı tedavi rejimine, süresine, önceki tedavi durumuna, ek hastalık olup olmadığına, ek ilaç kullanılıp kullanmadığına göre incelendi. KVY12'ye ulaşma açısından genotip hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.15). Genotipik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasının; dağılımın homojen olmaması, genotip 2 ve genotip 3'te olan hasta sayısının diğer genotipe sahip hasta sayılarına göre az olması; ayrıca relaps olguların da bu gruplarda görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

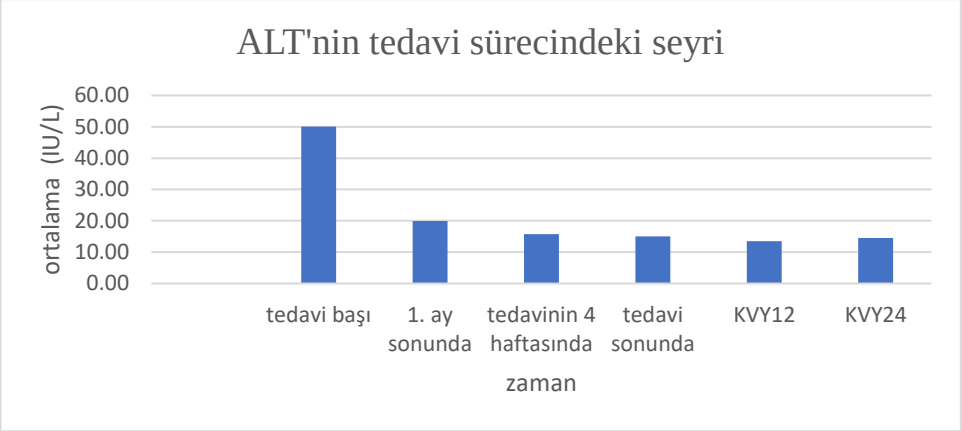
Tablo 4.15. Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre KVY12'ye ulaşma oranı ve *P* değerleri

	KVY12'ye ulaşan n(%)	**KVY12'ye ulaşamayan**	***P* değeri**
Kadın	81 (%100)	0	0.223
Erkek	71 (%97.3)	2 (%2.7)	
18-64 yaş	98 (%98)	2 (%2)	0.542
≥65 yaş	54 (%100)	0	
Non-sirotik	130 (%99.2)	1 (%0.8)	0.277
Sirotik	22 (%95.7)	1 (%4.3)	
Tedavi deneyimli	45 (%95.7)	2 (%4.3)	0.092
Tedavi naif	107 (%100)	0	
Genotip 1	5 (%100)	0	**0.040**
Genotip 1a	15 (%100)	0	
Genotip 1b	111 (%100)	0	
Genotip 2	3 (%75)	1 (%25)	
Genotip 3	16 (%94.1)	1 (%5.9)	
Genotip 4	2 (%100)	0	
SOF içeren rejim	53 (%96.4)	2 (%3.6)	0.288
PRO içeren rejim	86 /%100)	0	
GLE/PIB alan rejim	13 (%100)	0	
8 hafta tedavi	14 (%100)	0	0.463
12 hafta tedavi	112 (%99.1)	1 (%0.9)	
24 hafta tedavi	26 (%96.3)	1 (%3.7)	
Ek hastalık olan	114 (%100)	0	0.066
Ek hastalık olmayan	38 (%95)	2 (%5)	
Ek ilaç kullanan	111 (%100)	0	0.077
Ek ilaç kullanmayan	41 (%95.3)	2 (%4.7)	

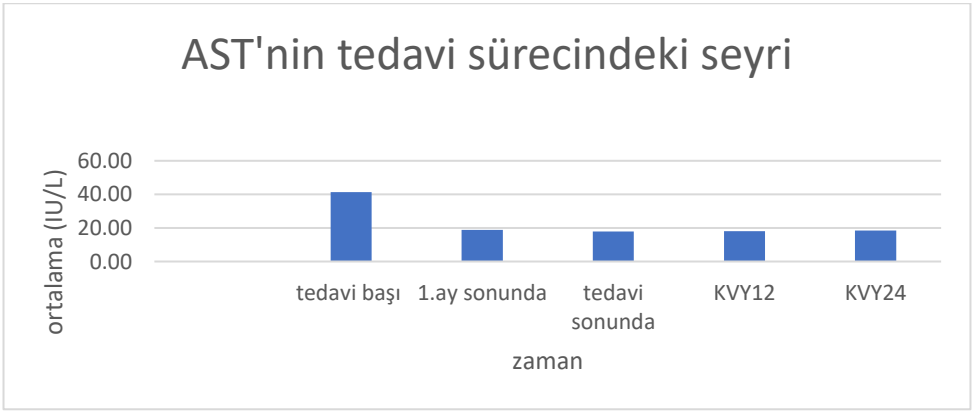
Tedavi sonunda yanıt alınan ancak tedavi bittikten 12 hafta sonra yeniden HCV RNA pozitifliği görülen 2 olgu ise relaps olarak değerlendirildi. Relaps kabul edilen bu hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Relaps olguların tanımlayıcı özellikleri

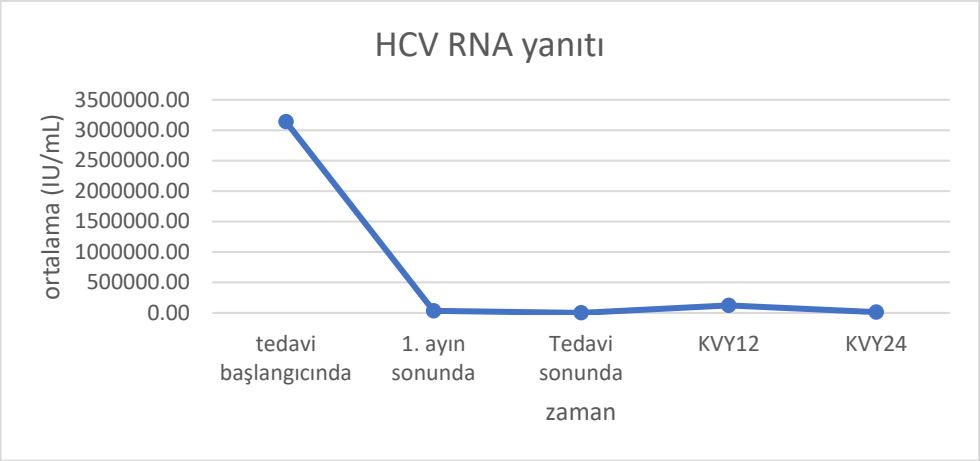
Hasta özellikleri	**1.hasta**	**2.hasta**
Yaş	43	53
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Genotip	2	3
Karaciğer durumu	Sirotik	Non-sirotik
Fibrozis düzeyi	F5	F2
Tedavi deneyimi	Tedavi deneyimli	Tedavi deneyimli
Aldığı DEA	SOF + RBV	SOF + RBV
Tedavi süresi	12	24



Şekil 4.4. DEA tedavi alan hastaların ALT değerlerinin tedavi haftasına göre değişimi

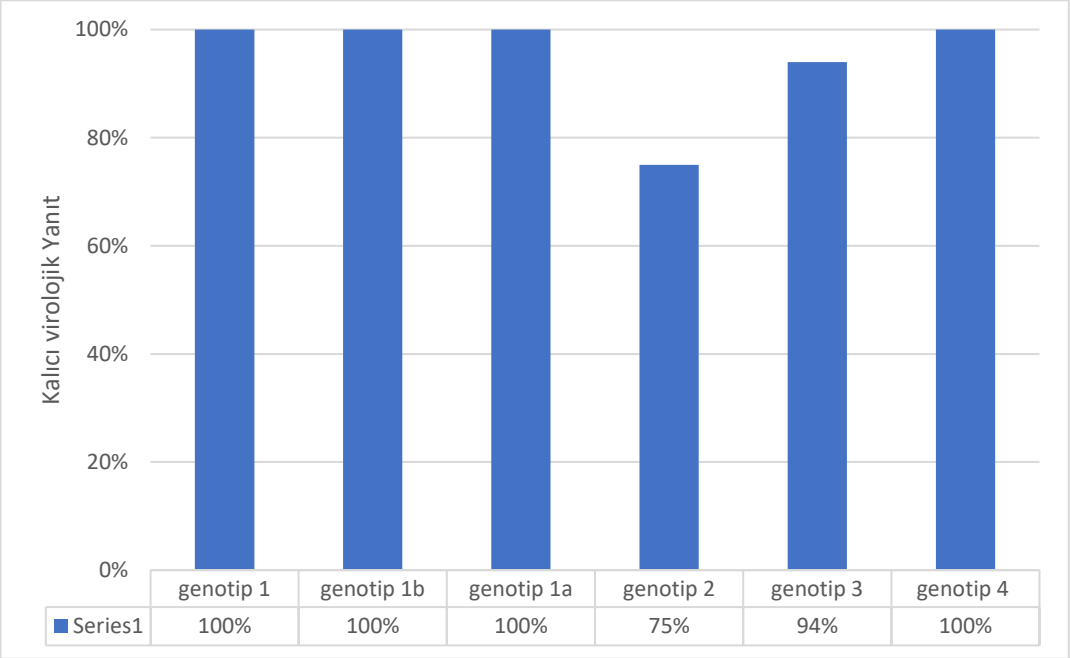


Şekil 4.5. DEA tedavi alan hastaların AST değerlerinin tedavi haftasına göre değişimi

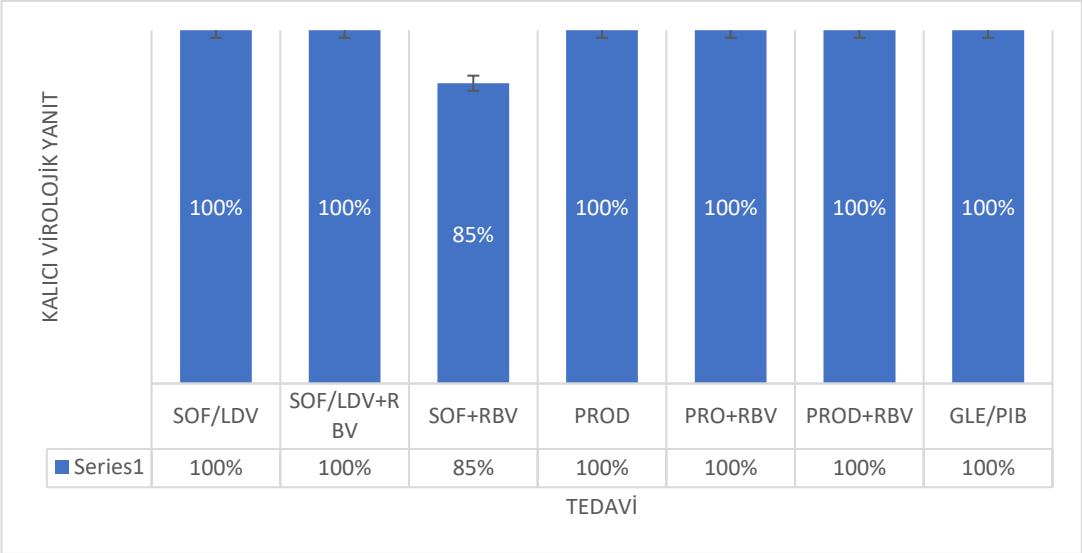


Şekil 4.6. Tüm hastaların HCV RNA düzeyinin tedavi ile logaritmik değişimi

Hastalarda genotipe ve verilen tedavi rejimine göre KVY oranlarının grafikleri Şekil 4.7'de ve Şekil 4.8'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Genotipe göre KVY12 oranları (*p* :0.040)



Şekil 4.8. Verilen rejimlere göre KVY12 oranları (*p:*0.288)

Tablo 4.17. Tedavi sonrasındaki HCV RNA , ALT ve AST değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

	TS 12 hafta ortalama ALT değerleri	**TS 24 hafta ortalama ALT değerleri**	**TS 12 hafta ortalama AST değerleri**	**TS 24 hafta ortalama AST değerleri**	**TS 12 hafta ortalama HCV RNA değerleri**	**TS 24 hafta ortalama HCV RNA değerleri**
GLE/PIB içeren	11.25±1.0 (n=12)	11.64±1.34 (n=11)	16.38±1.5 8 (n=13)	14.64±1.2 6 (n=11)	0 (n=13)	0 (n=12)
PRO±D± RBV içeren	13.34±0.7 0 (n=87)	14.12±0.90 (n=85)	17.57±0.7 8 (n=84)	18.26±0.7 1 (n=84)	0 (n=86)	0 (n=84)
SOF±LDV± RBV içeren	14.29±0.9 5 (n=55)	15.67±0.86 (n=57)	18.98±0.6 9 (n=55)	19.57±0.7 9 (n=56)	342745±3 30901 (n=55)	37719±3771 9 (n=57)
Total (n)	13.52±0.5 3 **(n=154)**	14.52±0.60 **(n=153)**	17.98±0.5 2 **(n=152)**	18.48±0.5 1 **(n=151)**	122409±1 18229 **(n=154)**	14052± 14052 **(n=153)**

TS: Tedavi sonrası

4.4. Hastalarda Tedavi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler

Çalışmaya dahil edilen 172 hastadan 49'unda (%28.5) tedavi sırasında yan etki gözlendi. Bazı hastalarda birden fazla yan etki olduğu görüldü. Yan etki nedeniyle çalışmadan çıkarılan 1 hasta mevcuttu; GLE/PIB tedavisi başlandıktan sonra yaygın

kaşıntı ve döküntü gelişmesi nedeniyle tedavisi kesilmişti. Yan etki saptanan 49 hastanın 31'i (%63.3) PRO içeren rejim, 17'si SOF (%34.7) içeren rejim, 1'i (%2) GLE/PIB içeren rejim almaktaydı. En sık gözlenen yan etkiler kaşıntı (%11), halsizlik (%9.3) ve mide ağrısı (%6.4) idi (Tablo 25). Kaşıntı yakınması PRO verilen rejimde daha sık görülmekte olup, 19 hastanın 15'i PRO içeren rejim, 4'ü SOF içeren rejim almaktaydı.

Tedavi rejimlerine göre yan etki sıklığı incelendiğinde; PRO içeren hastaların %32.6'sında (n:31), SOF içeren rejim alanların % 27.4'ünde (n:17), GLE/PIB içeren rejim alanların ise %6.7'sinde (n:1) yan etki görüldü. PRO rejimi alanlar en sık görülen yan etkiler kaşıntı (n:15) ve halsizlik (n:8), SOF içeren rejimi alanlarda ise halsizlik (n:7) ve mide ağrısı (n: 6) idi. GLE/PIB alan tek hastada yan etki görülmüş olup, halsizlik yakınması idi.

Tablo 4.18. Hastalarda DEA tedavisi altında gelişen olası yan etkiler

YAN ETKİ	**N (%)**
Kaşıntı	19 (%11)
Halsizlik	16 (%9.3)
Mide ağrısı	11 (%6.4)
Bulantı	7 (%4.1)
İştahsızlık	6 (%1.7)
Uykusuzluk	4 (%2.3)
Şişkinlik	3 (%1.7)

5. TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu tüm dünyada kronik karaciğer hastalıklarının ana nedenlerinden biridir (2). Dünya çapında yaklaşık 170-200 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. HCV ile enfekte hastaların %85'e varan kısmı virüs klirensi sağlayamamakta ve kronik enfeksiyon geliştirmektedir. Kronik enfeksiyon sonucu hastalarda karaciğer fibrozu, siroz, ekstrahepatik tutulum ve HSK gelişebilmektedir (3). Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin primer amacı; hepatit C virüsünü eradike ederek, karaciğer nekroinflamasyonu, fibrozis, siroz, HSK ve nihayetinde ölüm gibi, hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonların önlenmesidir. Tedavinin hedefleri arasında serum aminotransferazlarının normalizasyonu, HCV RNA'nın serumda saptanamaması, karaciğerdeki histolojik bulguların iyileşmesi yer almaktadır. Çalışmamızda DEA tedavi verdiğimiz KHC enfeksiyonu olan hastaların demografik özellikleri, karaciğer hastalık evresi, verilen tedavinin etkinliği ve tedavi sırasında gözlenen yan etkileri incelenmiştir.

Etkin tedavi rejimlerinin keşfi ile birlikte 2016 yılında DSÖ, HCV enfeksiyonunu ortadan kaldırmak ve viral hepatite bağlı ölümlerin sayısını 2030 yılına kadar %65 oranında azaltmak için stratejiler belirledi (178). Ancak, tarama eksikliği nedeniyle saptanamayan HCV ile enfekte bireylerin olması ve doğal olarak bulaşıcılığın devam etmesi, yeni enfeksiyon oranlarının yüksek olması, henüz etkin bir aşısının olmaması bu durumu güçleştirmektedir. Öte yandan tedaviye erişim noktasında oluşan farklılıklar nedeniyle de özellikle düşük gelirli ülkelerde olmak üzere bu hedefe ulaşmanın zor olacağı öngörülmektedir (179).

Dünyadaki çoğu ülkede KHC sürecinde testler, takipler ve tedaviler yüksek maliyetlidir. Ülkemizde KHC tedavisi, Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan SUT ile belirlenmekte olup, ülkemizde geri ödeme kapsamına alınan mevcut tedavi rejimleri ile süreç yönetilmekte ve belirli aralıklarla güncellenmektedir.

DEA ilaçların kombine kullanımı 2014 yılında başlamış olup, pek çok ülkede 2015 yılından itibaren yaygınlaşmıştır. Dünya çapında DEA deneyimleri üzerine gerçek yaşam verilerini içeren birçok çalışma yayınlanmıştır. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ilk olarak 2014 yılında DEA içeren kılavuz yayınlamış olup, 2019'un ikinci yarısında

sirozu olmayan veya kompanse sirozu olan tedavi naif HCV hastaları için basitleştirilmiş bir tedavi algoritması içeren güncel kılavuzu yayınlamıştır (72). EASL rehberinde ise, ilk kez DEA tedaviler 2015 yılında yer almış son olarak 2020 yılında güncellenmiştir (111).

DEA ile tedavi edilen hastalarda tedavi yanıtının değerlendirildiği birçok klinik çalışmada ortalama KVY'nin %90'ın üzerinde elde edildiği gösterilmiştir (180, 181). Perazzo ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir meta analizde DEA ajanların oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Gerçek yaşam verilerini içeren, 57.000'den fazla hastayı içeren bu çalışmada, kalıcı virolojik yanıta sahip hastaların genel ortalaması %98 olarak bulunmuştur. Bu oran dünya çapında DEA ajanlar ile yapılan büyük, gerçek yaşam verilerini içeren diğer birçok gözlemsel kohort çalışmalarında bildirilen oranlara benzer olarak bulunmuştur (182-185). Son dönemde Türkiye'de de gerçek yaşam verileri içeren çalışmalar yayınlanmıştır. Değertekin ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan çok merkezli, gerçek yaşam verilerini içeren çalışmada tedavi sonrası verilerine ulaşılan 4108 DEA alan hastanın KVY12 oranını %98.3 olarak saptamışlardır (186). 2020 yılında Örmeci ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli Türkiye ve Azerbaycan'da DEA alan 1224 hastanın verilerini içeren bir çalışma yayınlanmıştır. Yapılan çalışmada KVY12 oranı %97.9 olarak bulunmuştur (187). Aygen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DEA tedavi alan genotip 1 ve genotip 4 hastalarda KVY12 oranı %99.1 olarak saptanmıştır (188). Çalışmamızda DEA alan hastalarda KVY12 oranı %98 olarak, KVY24 oranı ise %99 olarak diğer çalışmalara benzer saptandı.

Seçilen tedavi rejimi DEA tedavi başarısını etkileyen faktörlerden biridir. Hussien Ahmed ve arkadaşları yaptığı meta analiz çalışmasında SOF/LDV tedavisi alan hastalarda KVY12 oranlarının %89 ila %99.6 aralığında olduğunu saptamışlardır (189). Kowdley ve arkadaşları tarafından yapılan 5637 hastayı içeren çok merkezli meta analizde 8 hafta ya da 12 hafta süre ile SOF/LDV tedavisi alan hastaların KVY12'de yanıtları değerlendirilmiştir. 8 hafta süre ile tedavi alan grupta KVY12 oranı %95.8, 12 hafta süre ile alan grupta ise %97.2 olarak saptanmıştır (190). Baatarkhuu ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları SOF/LDV tedavisi alan 5028 hasta verilerini değerlendirdiği çalışmada tedavi etkinliğini KVY12'de %99.6 olarak saptamışlardır (191). Bacus ve arkadaşları tedavi naif KHC hastalarında SOF/LDV±

RBV tedavi yanıtlarını incelemişlerdir. Tedavi sonrasında verilerine ulaşılabilen 4068 hastanın KVY12 oranının % 90 ve üzerinde olduğunu saptamışlardır (192).

Zuckerman ve arkadaşları pangenotipik, interferon ve ribavirin içermeyen DEA olan GLE/PIB ile 8 hafta süre planlanan tedavinin genel etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçlayan meta analiz yayınlamışlardır. Bu analizde KVY12 oranı tüm hastalarda %99.3 (1218/1226) olarak saptanmıştır. 8 hastada virolojik başarısızlık saptanmış olup; 1 hastanın tedavi sırasında yanıtsız, 7 hastanın ise tedavi sonrasında relaps olduğu görülmüştür (193). Nozaki ve arkadaşları tarafından Japonya'da yapılan 2020'de yayınlanan çok merkezli prospektif çalışmada GLE/PIB'in etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış; KVY12 oranı %99.1 (1397/1410) olarak saptanmıştır. (194).

Brezilya'da 2020 yılında genotip 1-6 KHC enfeksiyonu bulunan, tedavi naif hastalarda etkinlik ve güvenilirliği değerlendirmek için yapılan 100 hastayı içeren çalışmada, sirozu olmayan 75 olguda tedavi süresi 8 hafta ve kompanse sirozu olan 25 olguda tedavi süresi 12 hafta olarak planlanılmıştır. Tüm hastalarda KVY12 oranı %99 (98/99) olarak saptanmıştır. Relaps olan olgunun siroz durumu non-sirotik olup genotipi 3 olarak bulunmuştur (195). Bizim çalışmamızda GLE/PIB tedavisi alan 13'ü non-sirotik ve kompanse sirozu olan 2 hasta ile toplam 15 hasta bulunmakta olup bu hastaların tamamında KVY12'de yanıt alınmıştır (%100).

Wedemeyer ve arkadaşlarının yaptığı 5158 hastayı içeren meta analiz çalışmasında PROD± RBV tedavisinin virolojik yanıtları değerlendirilmiştir. Çok merkezli 12 ülke verilerini içeren çalışmada genotip 1 hastalarda KVY12 oranını % 96.8, genotip 4 hastalarda ise bu oranı %98.9 olarak saptanmıştır (196). Almanya'da gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise, PROD±RBV tedavisi verilen genotip 1 olgularda KVY oranı %96-97 olarak saptanmıştır (197). PROD ± RBV tedavisi alan hastalar ile yapılan diğer çalışmalarda, HCV genotip 1/4 enfeksiyonu olan, sirotik ya da non-sirotik, naif veya tedavi deneyimli hastalarda yüksek KVY12 oranları elde edilmiştir (198-204). Çalışmamızda PROD içeren rejim alan 94 genotip 1 (1b+1a+1) olgusunda KVY oranı %100 olarak saptandı.

Siroz durumu KVY'yi etkileyebilen faktörlerden biridir. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, 2017 yılında Hussien Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında SOF/LDV tedavisi alan sirotik

hastalarda KVY12'ye ulaşma oranının, non-sirotik hastalara göre daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. 12 hafta süre ile SOF/LDV tedavisi alan sirotik hastalarda KVY oranı %89 olup, 24 hafta süre ile SOF/LDV tedavisi verildiği zaman ise bu oranın %92.6 olduğunu saptamışlardır. Non-sirotik hasta grubunda ise 12 hafta ya da 24 hafta süre ile SOF/LDV tedavisi verildiğinde KVY oranlarının sırasıyla %97.5 ve % 99.6 olarak daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (189). Rodrigues ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan 1069 hasta verilerini içeren bir çalışmada, SOF/LDV tedavisi alan (hastaların %94'ü) hastalarda sirozu olan olgularda, siroz saptanmayan hastalara göre KVY12 oranının daha düşük saptandığı bildirilmiştir (sırasıyla %91.6 ve %98.2) (70). Ülkemizde Aygen ve arkadaşlarının DEA tedavi alan hastalarda yaptığı çalışmada non-sirotik hasta grubunda KVY12 oranını %99.5, sirotik hasta grubunda ise bu oranı %95.5 olarak saptamışlardır. Siroz durumuna göre bu iki grup arasında kıyaslama yapılmış ve KVY12'de yanıt açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık saptamışlardır ($p<0.016$). Yine aynı çalışmada tedavi deneyim durumu ve genotipik gruplar arasında da kıyaslama yapılmış ancak KVY12'ye ulaşma açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (188). Bizim çalışmamızda non-sirotik hasta grubunda KVY12 oranı %99, sirotik hasta grubunda KVY12 oranı %95 olarak saptanmış olup diğer çalışmalara benzer olarak sirotik hastalarda daha düşük saptandı. Ancak siroz durumuna göre KVY12'ye ulaşma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.42).

Tedavi deneyimi durumuna göre tedavi yanıtının değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Baatarkhuu ve arkadaşları IFN bazlı tedavi geçmişi olan hastalar ile naif hastalar arasında KVY12'ye ulaşma açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamamışlardır (191). 2021 yılında Mizomaki ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da tedavi deneyimli hastalarda KVY12 oranı %97.55, tedavi naif hasta grubunda % 99.05 olarak saptanmış olup, gruplar arasında KVY12'ye ulaşma açısından anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (205).. Ülkemizde 2019 yılında Sarıgül ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 101 hastadan 100'ü KVY12'ye ulaşmış olup, tedavi naif hasta grubunda KVY oranını %100 ve tedavi deneyimli hasta grubunda %98 olarak belirtmişlerdir (206). Bizim çalışmamızda da hastalarda tedavi deneyim durumuna göre KVY12'ye ulaşma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.092).

Genotip KHC tedavisinde tedavi seçimini, süresini ve etkinliğini belirleyen en önemli etkendir. Dünya genelinde en sık görülen HCV alt tipi, genotip 1'dir (207). Çalışmamızda polikliniğimize başvuran hastalarımızda en sık görülen genotip %72.7 oranda genotip 1b olup dünyadan ve ülkemizden bildirilen sonuçlarla benzer bulundu. Takip eden diğer genotipler sırasıyla 20 hastada genotip 3 (%11.6), 16 hastada genotip 1a (%9.3), 5 hastada alt tip tayini yapılamamış genotip 1 (%2.9), 4 hastada genotip 2 (%2.3), 2 hastada genotip 4 (%1.2) olarak bulundu.

Genotip 1 KHC ile enfekte olan, SOF/LDV tedavisi alan 5390 olguyu içeren bir çalışmada, KVY12'nin tüm olgularda %91, siroz saptanan olgularda %88 oranında olduğu bildirilmiştir. Yaş, cinsiyet, genotip alt tipi, HIV ile koenfeksiyon, tedaviye RBV eklenmesi, dekompansasyon veya tedavi deneyimi ile KVY12 ulaşma arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. RBV içeren rejim verildiğinde, ileri karaciğer fibrozisi olan olgularda ve PPI alan olgularda tedavide düşük etkinlik saptandığı bildirilmiştir (sırasıyla %87.5 vs %92.7; %86.5 vs %91.9) (208).

Qiu-Feng Hu ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı 2601 hastayı içeren meta-analizde genotip 1 HCV enfeksiyonlu hastalarda KVY12 oranlarının %70 ila %100 arasında değişmekte olduğu saptanmıştır (209). Shin ve arkadaşları genotip 1 HCV enfeksiyonu bulunan 155 hastayı içeren çalışmasında, SOF/LDV tedavisinin KVY12 oranını %92.2 olarak saptamışlardır (210). Kowdley ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan gözlemsel kohort çalışmasında, tedavi naif, sirozu olmayan genotip 1 hastalarda 8 hafta süre ile SOF/LDV tedavisinin KVY12 oranını %98.1 (622/634) olarak bildirmişlerdir (190).

HCV genotip 2, dünya çapında tahmini 16.5 milyon enfekte kişiyle en yaygın üçüncü genotiptir (211). Welzel ve arkadaşları genotip 2 HCV enfeksiyonu bulunan 321 hasta ile yaptığı çalışmada KVY12 oranını %88.2 olarak saptamışlardır. 12 hafta süre ile SOF ve RBV tedavisi verilmiş olan hastalarda KVY12 oranları siroz olmayan grupta %91, siroz olan grupta % 79 olarak saptanmıştır. 16 hafta süre ile tedavi alan grupta ise bu oranlar sıra ile %92.9 ve % 83 olarak bulunmuştur. Çalışmada yapılan çok değişkenli analizde ise, karaciğer sirozu, düşük serum albümini ve başlangıçtaki RBV dozu KVY12 yanıtı ile anlamlı olarak ilişkilendirmiştir (212). Çalışmamızda genotip 2 enfeksiyonu olan 4 hastadan 1 tanesi sirotik olup, sirotik olan hastada tedavi yanıtı olmaması nedeniyle KVY12 oranı genotip 2 hastalarda %75 (n=3) olarak

saptandı. Mevcut oranlar göz önüne alınırsa sirotik olan genotip 2 hastalarda SOF+RBV tedavisi uygun bir seçenek olarak gözükmemektedir.

Nozaki ve arkadaşlarının 2020 yılında GLE/PIB alan hastalarda yaptıkları çalışmada, çoklu lojistik regresyon analizi yapılmış, genotip 3 hastalarda KVY'yi diğer genotiplere kıyasla daha düşük saptamışlardır. Bu veri ile hastaların genotipinin, KVY açısından önemli bağımsız öngörücü olduğunu ortaya koymuşlardır (194). Rodrigues ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada genotip 3 HCV enfeksiyonu olan sirotik ve tedavi deneyimli hastalarda KVY12 oranını diğer genotiplere göre daha düşük ve %86 oranında görüldüğünü belirtmişlerdir (70). Bizim çalışmamızda genotip 3 olgularda KVY12 oranı % 94 olarak saptandı. Tedavi deneyimli ve sirotik genotip 3 hastamız bulunmaması nedeniyle kıyaslama yapılamadı.

Çalışmamızda hastaların genotiplerine göre KVY12 oranları incelendiğinde genotip 1 ve 4 olan hastalarda %100, genotip 2 olan hastalarda %75, genotip 3 olan hastalarda %94 oranında yanıt görüldü. Genotipik gruplar arasında KVY12'ye ulaşma açısından anlamlı farklılık saptandı (p:0.040). Saptanan anlamlı farkın sebebinin genotipik gruplar arasında dağılımın homojen olmaması, genotip 2 ve 3 olan hasta sayısının genotip 1 ve 4 hasta sayısına göre az olması nedeniyle ve ayrıca relaps olguların da bu gruplarda görülmesinden kaynaklanmış olabileceği yorumu yapıldı.

Farklı tedavi rejimlerinin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılan bazı çalışmalar da mevcuttur. Ioannou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 17487 KHC hastasına SOF/LDV ve PROD tedavi rejimleri ribavirinle veya ribavirinsiz olarak verilip tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 15884 hastanın KVY12 verilerine ulaşılmış olup ortalama yanıtı %90.7 olarak saptamışlardır. Genotip 1 ile enfekte 13974 hastanın KVY12'ye ulaşma oranı açısından tedavi rejimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (%92-94.7) (213). İspanya'da 2017 yılında genotip 1 KHC ile enfekte hastalarda DEA tedavilerinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği, 35 merkezden alınan veriler doğrultusunda yapılan çalışmada 1567 hasta PROD ± RBV, 1758 hasta ise SOF/LDV±RBV tedavisi almıştır. KVY12 oranları sırasıyla %96.8 ve %95.8 olarak saptanmış olup HCV subgenotipleri (p=0.321) ve fibrozis evrelerine (p=0.548) göre istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir. Çok değişkenli analizde ise yalnızca başlangıç albümin düzeyi düşük olması, KVY12'ye ulaşamama açısından

anlamlı olarak ($p<0.05$) ilişkilendirilmiştir (214). Bizim çalışmamızda genotip 1b, 1a ve alt tip tayini yapılamayan genotip 1 hastalarının tamamını içeren 146 kişilik grupta KVY12 oranı % 100 olarak saptandı. Bu grupta 44 hasta SOF/LDV±RBV, 94 hasta PROD±RBV ve 8 hasta GLE/PIB tedavisi almıştı. Tedavi grupları arasında yanıt açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak çalışma gruplarında sayının homojen dağılım göstermemesi, çalışmanın retrospektif olarak planlanılması nedeniyle net değerlendirme yapılamamaktadır. Bu da çalışmamızın kısıtlayıcı bir yönüdür.

Sirotik olgularda DEA ajanlara ribavirin eklenilmesinin kısa süreli tedavi verilmek istendiğinde katkısı olduğu gözlenmiştir. Curry ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada, sirotik olgulara 12 hafta süre ile RBV'siz verilen SOF/LDV tedavisinin etkinliğinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (%85 KVY12). Bu çalışmaya göre, 12 hafta süre ile verilen SOF/LDV tedavisinin düşük etkinliği, RBV eklenerek ya da tedavi süresini 24 haftaya uzatarak arttırılabilir yorumu yapılmıştır (215). Bourliere ve arkadaşları tarafından randomize, çift kör olarak yapılan çalışmada 12 hafta SOF/LDV rejimine RBV eklenmesinin KVY12 oranını artırmayacağı ileri sürülmüştür. Çalışmada siroz durumundan bağımsız olarak 12 hafta SOF/LDV + RBV ve 24 hafta SOF/LDV grupları arasında 12 veya 24 haftalık tedavi alan hastalarda KVY12 oranlarının benzer olduğunu, ancak sadece SOF/LDV tedavisinin 8 hafta olması durumunda RBV'nin eklenmesinin KVY12 oranına ek fayda sağlayabileceği belirtilmiştir (216). Çalışmamızda da 12 hafta süre ile SOF/LDV+RBV ya da 24 hafta süre ile SOF/LDV tedavisi alan gruplarda KVY12 oranlarının benzer olduğu saptanmıştır (sırasıyla %100, %100). Bu veriler ışığında DEA tedaviye ribavirin eklenerek kısa sürede yanıt alma açısından tedavi 12 hafta süre ile kısıtlanabilir yorumu yapılabilir.

DEA tedaviler ile biyokimyasal, hematolojik ve virolojik iyileşme de hedeflenmektedir. Ayrıca tedavi sırasında ve sonrasında lökosit, trombosit sayısı ve hemoglobin değerleri değişebilir. Trombosit sayısı, serum albümin, total bilirubin değerleri, ALT, AST, GGT ve ALP'de DEA tedavi ile anlamlı değişiklikler görülebilir (217, 218). Ancak lökosit, hemoglobin ve trombosit sayısında tedavi sürecinde anlamlı bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (219).

Khan ve arkadaşlarının 219 hastayı içeren ve retrospektif olarak planlanan çalışmasında DEA verilen hastalarda AST ve ALT düzeylerinde tedavi ile birlikte

anlamlı oranda azalma saptanmıştır (220). Ülkemizde yapılan bir çalışmada sirotik hastalarda albümin, ALT, AST, GGT ve AFP değerlerinde, non-sirotik hastalarda ise total bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, AFP ve hemoglobin parametrelerinde tedavi sonrasında anlamlı değişiklik görüldüğü bulunmuştur ($p<0.05$) (221). Bizim çalışmamızda ALT, AST ve HCV RNA değerlerinde tedavi sırasında istatiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0.001$). Aynı zamanda tedavi başlangıcına göre, GGT ve AFP parametrelerinde tedavi sonunda elde edilen azalma da istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0.001$; p:0.028). Bu biyokimyasal değişikliklerin tedavi başarısına olan etkisi ile ilgili veri saptanamamıştır.

Murashima ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, KHC enfeksiyonu bulunan önemli sayıda kompanse siroz hastasında, HSK bulunmamasına rağmen sürekli yüksek AFP seviyeleri bulunduğu gösterilmiştir (220). Abdo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise yüksek AFP düzeyleri, kronik karaciğer hastalığının varlığı, gelişen siroz, karaciğer fonksiyonlarının ve biyokimyasal profilinin bozulması, artan karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (222). Hu KQ ve arkadaşlarının 2004 yılında 357 KHC hastasında yapmış olduğu çalışmada; yüksek serum AFP düzeyinin, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda evre III/IV hepatik fibrozis için ek bir klinik ipucu sağlayacağı şeklinde düşünülmüş olup, siroz ile ilişkilendirilmiştir (223). Bizim çalışmamızda da tedavi başlangıcında çalışılan AFP düzeylerinin ortalamasının sirotik grupta, non-sirotik gruba göre benzer şekilde daha yüksek düzeyde olduğu saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı idi. Tedavi sonunda her iki grupta da AFP düzeyinde belirgin azalma görüldü. Bu nedenle hastalarda tedavi sürecinde ve sonrasındaki süreçte AFP düzeyinin yakın takip edilmesi önem arz etmektedir.

Hemodiyaliz gerektiren hastalar, HCV enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadırlar (224). Uluslararası kılavuzlar hemodiyaliz hastaları arasında HCV enfeksiyonunun tedavisine yönelik, birkaç farklı DEA tedavi rejimi önermektedir (225, 226). SOF bazlı rejimler hemodiyaliz gerektiren hastalar için SOF'un ana eliminasyonu renal yol ile olduğundan önerilmemektedir. SOF ile yapılan klinik çalışmalar böbrek yetmezliği bulunan HCV'li hastalarda SOF kullanımının etkili ve güvenli olduğuna dair kanıt sağlamaktadırlar (227, 228). Öte yandan Kasım 2019'da

ABD Federal İlaç İdaresi son tablolarda bu önerileri revize ederek, böbrek yetmezliğinde SOF'un kullanımına ilişkin kısıtlamaları kaldırmıştır (229).

Li ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir meta analiz çalışmasında SOF tedavisi alan, hemodiyaliz ya da periton diyalizi almakta olan 306 kişilik renal fonksiyon bozukluğu bulunan hasta grubunda KVY12 ve KVY24 oranını % 95 olarak raporlamışlardır (227). Shehadeh ve arkadaşlarının 2020 yılında HCV enfeksiyonu bulunan ve hemodiyaliz gereksinimi olan hastalarda yaptığı, SOF tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir meta analiz çalışmasında, SOF bazlı tedavinin etkinliğinin ortalamasının %95 olduğu saptanmıştır. Yan etkiler irdelendiğinde ise en sık gözlenen yan etki %16 oranında halsizlik olarak görülmüş; onu takip eden diğer yan etkiler ise %15 oranda anemi, %14 oranda bulantı ve kusma olarak saptanmıştır. Çalışma SOF bazlı rejimlerin hemodiyaliz alan hastalarda etkili ve güvenli olduğunu desteklemiştir (230).

Iliescu ve arkadaşlarının 2020 yılında HCV genotip 1b ile enfekte, KRY olan 232 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada tüm hastalarda kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. DEA ajanlar, KRY bulunan HCV'li hastalarda da iyi tolere edilmiş ve yüksek etkinlik göstermiştir. Hastaların tamamı 12 hafta süre ile PROD rejimi almış olup, sık görülen yan etkiler bulantı, yorgunluk ve baş ağrısı olarak saptanmıştır. Ek olarak böbrek nakli alıcılarında takrolimus kan düzeylerinin yakından izlenmesi ve doz azaltılmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır (231).

Ülkemizde 2019 yılında yapılan çalışmada, hemodiyaliz alan KRY ile takipli 25 hastada PROD±RBV tedavisinin etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir. Hastaların tamamı genotip 1 olup, 3 hasta genotip 1a olması nedeniyle PROD ile birlikte ribavirin tedavisi de almıştır. Tüm hastalarda HCV RNA yanıtını, tedavinin 4. haftasında %92 oranında, tedavi sonunda ise %100 olarak saptamışlardır. Hastalarda KVY12 oranı da tüm hastalarda %100 olarak saptanmış, tedavi oldukça iyi tolere edilmiş ve ciddi bir yan etki saptanmamıştır (232). Bizim çalışmamızda antiviral tedavi verdiğimiz hastalar arasında 9 kişide hemodiyaliz gerektiren KRY mevcuttu. Ancak hastalardan birine kullandığı ilaçlar ile etkileşim bulunması nedeni ile PROD rejimi verilemedi. O dönemde mevcut diğer tek eçenek olarak 24 hafta süre ile SOF/LDV verildi. Hasta klinik ve laboratuvar olarak yakın takip edildi, hastada tedavi süresince herhangi bir yan etki gözlenmedi ve KVY12'de yanıt sağlandı.

Yen ve arkadaşları 2020 yılında GLE/PIB tedavisi alan KHC hastalarında KRY olan ve olmayan hastalarda tedavi etkinliğinin ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışma yapmışlardır. 235 hastayı içeren çalışmada tüm hastalarda KVY12 oranı %96.6 saptanmış olup; KRY bulunan (n=44) ve normal renal fonksiyonlu (n=191) hasta gruplarında KVY12 oranını benzer saptamışlardır (sırasıyla %95.45 ; %96.86). Yan etkiler incelendiğinde ise KRY bulunan hastalarda kaşıntı şikayetinin daha fazla görüldüğünü saptamışlardır (%61 , %26). Ayrıca KRY bulunan hastalardan birinde tedavi sırasında yaygın kaşıntı şikayeti olması nedeniyle tedavisi yarıda kesilmiştir (233).

Tedavi sürecinde dekompansasyona ilerleme olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Kompanse siroz olan hastalarda PROD bazlı tedavi rejimi kullanılması durumunda dekompansasyona ilerleme olabileceği kaydedilmiştir (234). Wedemeyer ve arkadaşlarının yaptığı PROD verilen hastalarda hepatik dekompansasyon durumunun ve virolojik yanıtın değerlendirildiği meta analiz çalışmasında; %70 oranda sirotik olgu bulunan 3440 hastada hepatik dekompansasyon oranını %1'den daha az saptamıştır (196). Başka bir çalışmada ise ileri yaş (>65 yaş) ve düşük albümin düzeyi dekompansasyonu kolaylaştıran iki ana prediktif faktör olarak bildirilmiştir. Ayrıca tedavi sırasında hiperbilirubinemi gelişimi de bu durumu kolaylaştırıcı diğer faktör olarak ortaya koyulmuştur (235).

Flisiak ve arkadaşları tarafından genotip 1 ve genotip 4 KHC enfeksiyonu olan 209 hastada yapılan çalışmada 12 hafta süre ile verilen PROD±RBV tedavisi ile KVY12 oranı %99 olarak saptanmış olup, tedavi sonrasında 7 hastada dekompansasyon gelişmiştir. Kompansasyon gelişen hastaların tamamı sirotik ve genotip 1b olup, 7 hastanın 6'sında daha önce de dekompansasyon öyküsü olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada dekompansasyon riskinin, tedaviden önce dekompansasyon öyküsü ve tedavi başlangıcında karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (236).

Ülkemizde Örmeci ve arkadaşları tarafından yapılan 75 KRY olgusunda hastalarda PROD±RBV tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada 1 hasta hariç bütün hastalarda KVY12 yanıtı alınmış olup, kompanse sirozu olan bu hastanın tedavisi 4. gününde iken dekompansasyon gelişmesi nedeniyle sonlandırılmıştır (219). Çalışmamızda kompanse sirozu olup PROD tedavisi almakta olan 8 hasta mevcut idi.

Bu hastalarda tedavi takibinde total bilirubin düzeyinde birinci haftada belirgin artış görülse de hastalarda dekompansasyon lehine ek bulgu saptanmadı ve tamamında virolojik yanıt elde edildi. Hasta popülasyonumuzda sirotik hasta sayısının az olması nedeniyle elde eldilen veriler kısıtlı olup bu nedenle bu hastalarda KVY12 oranı yüksek saptanmış ve dekompansasyon durumu gelişmemiş olabilir.

Yeni nesil DEA ajanların yan etkisi eski rejimlere göre belirgin olarak daha azdır. PROD tedavisi alan hastalarda hafif ve orta derecede yan etkiler görülebilir, özellikle kaşıntı, yorgunluk, baş ağrısı, uykusuzluk, ishal ve anemi sık olarak bildirilmiştir (237). Yapılan geniş çaplı araştırmalarda DEA tedavisi alan hastalarda laboratuvar parametrelerinde yaşamsal risk oluşturacak değişiklik gözlemlenmemiş olup, yan etkiler nedeniyle tedavinin kesildiği durumlar da bildirilmemiştir (238). Türkiye'de yapılan Doğan ve arkadaşlarının SOF/LED ve PROD alan toplam 102 hasta ile yaptığı çalışmada, tedavi sırasında en sık görülen yan etki kaşıntı olup, tedavinin kesilmesine ya da ek tedavi gerekmesine neden olan herhangi bir yan etki görülmemiştir (221). Bizim çalışmamızda da PROD alan hastalarda sık görülen yan etkiler; 95 hastadan 15'inde kaşıntı (%15.7), 8'inde(%8.4) halsizlik , 5'inde (%5.2) bulantı ve 5'inde (%5.2) mide ağrısı idi. Bu hasta grubunda tedaviyi kesmeyi gerektirecek durum gelişmedi.

Baatarkhuu ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları SOF/LDV tedavisi alan 5028 KHC hastasını içeren çalışmasında tedavi etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir. Hastalarda doz azaltılması ya da kesilmesini gerektirecek ciddi bir yan etki görülmemiş olup, hastalarda sık görülen yan etkiler; hastaların %9'unda başağrısı, %6'sında halsizlik ve %5.9'unda ise şişkinlik olarak bulunmuştur (191).

Zuckermann ve arkadaşlarının GLE/PIB tedavisi ile yaptıkları çalışmada tedavi sürecinde yan etkileri incelendiğinde baş ağrısı ve halsizlik en sık görülen iki yan etki olarak değerlendirilmiş olup, hastaların %58'inde yan etki saptanmıştır (193). Çalışmamızda GLE/PIB tedavisi alan hastalarda diğer tedavi rejimlerine göre yan etki oranı çok daha az görüldü. 1 hastamızda tedavinin 4. haftasında diğer çalışmalardaki yan etkilere benzer şekilde halsizlik ve baş ağrısı şikayeti saptandı.

Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki gelişen 1 hasta saptandı. GLE/PIB tedavisi alan hastalardan 1 tanesinde tedavi yarıda kesildi. İlacın 2. gününde yaygın döküntü ve kaşıntı şikayeti başlayan ve 3. haftaya kadar giderek yakınmaları artan

hastanın tablosu ilaç reaksiyonu olarak değerlendirildi, antiviral tedavisi sonlandırıldı. Tedavisini tamamlayamayan hasta çalışmamız için değerlendirmeye alınmadı.

Literatürde tedaviye ribavirin eklendiğinde yan etki oranının artığı bildirilmiştir. SOF/LDV±RBV tedavilerinin değerlendirildiği meta-analizlerde ribavirin eklenen gruplarda yan etki oranın daha fazla olduğu; halsizlik, yorgunluk, bulantı, uykusuzluk ve aneminin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (239, 240). Qiu-Feng Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer şekilde SOF/LDV tedavisine ribavirin eklenildiği zaman, ikili rejime kıyasla üçlü rejimi alan hastalarda anemi, yorgunluk, baş ağrısı ve mide bulantısı dahil yan etkilerin ortaya çıkma oranı daha yüksek olarak saptanmıştır (209). Çalışmamızda 51 hasta (%29.7) ribavirin içeren DEA tedavi almaktaydı. Bu hasta grubunda benzer şekilde yan etki daha sık görüldü. Hastaların 4'ünde zaten tedavi başlangıcında anemi mevcut idi. Ancak tedavi başlangıcında anemi olmayan 46 hastadan 17'sinde (%36) tedavi sonunda anemi saptandı. Ribavirine bağlı anemi nedeniyle 1 hastanın tedavisi kesildi, 1 hastanın ise ribavirin dozu azaltıldı; 12 hafta süre ile SOF/LDV+RBV planlanılan hastalardan birinde başlangıç Hb normal (Hb:13,2 g/dL) olmasına rağmen tedavinin 7. haftasında derin anemi (Hb:7.6 g/dL), halsizlik gelişmesi nedeni ile ribavirin tedavisi kesildi. Endikasyon dışı ilaç onayı ile SOF/LDV tedavisi tek başına 24 haftaya tamamlanıldı. Ribavirin kesilmesi ile birlikte Hb değeri kademeli olarak artarak 24. haftada normal değere ulaştı. Diğer hasta ise genotip 2 ve 12 hafta süre ile SOF+ RBV(1200 mg) planlanan hasta olup tedavinin 4. haftasında halsizlik, taşikardi ve anemi (Hb:9,4 g/dL) gelişmesi nedeni ile servisimize yatış verildi. Hastanın servis takibinde ribavirin dozu 1200 mg'dan 1000 mg'a düşüldü. Kardiyolojik açıdan ek patoloji saptanmayan hasta, yakınmaları gerileyince taburcu edildi. Ancak hastanın poliklinik takibinde tedavisinin 6. haftasında Hb:9,3 g/dL olması, halsizlik devam etmesi nedeniyle RBV dozu 1000 mg'dan 800 mg'a düşüldü ve tedavisi bu doz ile 12 haftaya tamamlanıldı. Tedavi sonunda anemisi aynı düzeyde devam eden hastanın tedavi bitiminden 12 hafta sonra kan değerlerinin normale geldiği saptandı. Bu da ribavirin kullanımı ile ilişkili aneminin geri dönüşümlü olabildiğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda genel olarak tüm hastalarda tedaviye uyum oldukça yüksekti. İlaç uyumu nedeniyle çalışmaya alınmayan hastaların çoğunluğunu mahkum hastalar oluşturmakta olup, tedavi erişiminin düzenli olmaması nedeniyle tedavi sürecinin düzgün olarak tamamlanmadığı görüldü.
2. Yaptığımız çalışmada polikliğinimizde DEA tedavi planlandığımız tüm hastalarda KVY12 oranı %98 olarak yüksek saptandı.
3. Verilen farklı DEA tedavi rejimleri arasında virolojik yanıt açısından farklılık saptanmadı.
4. Genotipik gruplar arasında KVY açısından anlamlı düzeyde farklılık görüldü. Bu farklılığın sebebinin, gruplar arasında dağılım farkı olması ve relaps olguların hasta sayısı az olan genotipik gruplarda bulunmasının etkisi olduğu düşünüldü.
5. Hastaların siroz durumu ya da geçmiş tedavi deneyiminin olmasının KVY açısından farklılık oluşturmadığı saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda DEA tedavi alan hastalarımızda tedavi oldukça etkili olarak bulundu ve yüksek başarı oranı elde edildi.
6. Hastalarda yan etkiler oldukça az ve tolere edilebilir düzeyde olması nedeniyle de DEA tedaviler güvenli olarak değerlendirildi.
7. Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki 1 hastada görüldü. Glecaprevir/Pibrentasvir almakta olan hasta, tedavisinı 3. haftasında iken antiviral tedavisi sonlandırıldı.

KAYNAKLAR

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244(4902):359-62.
2. European Union HCVC. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(5):325-36.
3. Zare F, Fattahi MR, Sepehrimanesh M, Safarpour AR. Economic Burden of Hepatitis C Virus Infection in Different Stages of Disease: A Report From Southern Iran. Hepat Mon. 2016;16(4):e32654.
4. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology. 2014;59(1):318-27.
5. Rosen HR. Chronic hepatitis C infection. New England Journal of Medicine. 2011;364(25):2429-38.
6. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clinical Microbiology and Infection. 2015;21(11):1020-6.
7. Akhan S, Aynıoğlu A, Sargın E, Sayan M. Kronik Hepatit C Hastalarının Beş Yıllık Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2010;23(2).
8. Lam BP, Jeffers T, Younoszai Z, Fazel Y, Younossi ZM. The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. Therap Adv Gastroenterol. 2015;8(5):298-312.
9. Aygen B, Keten D, Akalın H, Asan A, Bozdağ H, Çağır Ü, et al. Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon

Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2014.

10. Davis GL. Hepatitis C virus genotypes and quasispecies. The American journal of medicine. 1999;107(6):21-6.

11. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol. 2007;5(6):453-63.

12. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. Hepatology. 2004;39(1):5-19.

13. Fénéant L, Levy S, Cocquerel L. CD81 and hepatitis C virus (HCV) infection. Viruses. 2014;6(2):535-72.

14. Altındiş Mustafa TF. Hepatit mikrobiyolojisi2015. s83-113; s83-88; 319-34 p.

15. Willke Topçu A SG, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Hepatit C virüsüNobel Tıp Kitabevleri 2002.

16. S. T. Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003:186 - 98.

17. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus proteins: from structure to function. Hepatitis C virus: from molecular virology to antiviral therapy. 2013:113-42.

18. Steinmann E, Pietschmann T. Hepatitis C virus p7-a viroporin crucial for virus assembly and an emerging target for antiviral therapy. Viruses. 2010;2(9):2078-95.

19. Murray PR RK, Praller MA Medical microbiology: Elsevier Health Sciences; 2015.

20. Sillanpää M, Melén K, Porkka P, Fagerlund R, Nevalainen K, Lappalainen M, et al. Hepatitis C virus core, NS3, NS4B and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection. Virol J. 2009;6:84.

21. Egger D, Wölk B, Gosert R, Bianchi L, Blum HE, Moradpour D, et al. Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. J Virol. 2002;76(12):5974-84.

22. Gale MJ, Jr., Korth MJ, Tang NM, Tan SL, Hopkins DA, Dever TE, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. Virology. 1997;230(2):217-27.

23. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, et al. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. J Virol. 2008;82(16):7964-76.

24. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology. 2014;59(1):318-27.

25. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6.

26. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology. 2015;61(1):77-87.

27. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Geneva: World Health Organization© World Health Organization 2018.; 2018.

28. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(3):161-76.

29. Clin Microbiol Infect. 2016 Oct; 22(10): 826–32.

30. al. PFe. Structural biology of hepatitis C virus HEPATOLOGY. 2004;39: 5–19.

31. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. Annu Rev Immunol. 1999;17:189-220.

32. Li K, Foy E, Ferreon JC, Nakamura M, Ferreon AC, Ikeda M, et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(8):2992-7.

33. Steinman RM, Inaba K, Turley S, Pierre P, Mellman I. Antigen capture, processing, and presentation by dendritic cells: recent cell biological studies. Hum Immunol. 1999;60(7):562-7.

34. Smyth MJ, Cretney E, Kelly JM, Westwood JA, Street SE, Yagita H, et al. Activation of NK cell cytotoxicity. Mol Immunol. 2005;42(4):501-10.

35. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. J Exp Med. 2001;194(10):1395-406.

36. Kanto T, Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. Intern Med. 2006;45(4):183-91.

37. Chan ST, Ou JJ. Hepatitis C Virus-Induced Autophagy and Host Innate Immune Response. Viruses. 2017;9(8).

38. Tang H, Grisé H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. Clin Sci (Lond). 2009;117(2):49-65.

39. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013;57(4):1333-42.

40. WHO. Global hepatitis report. 2017.

41. Tosun S. Viral hepatitlerin ülkemizdeki değişen epidemiyolojisi. Ankem Derg. 2013;27:128-34.

42. A. Ö. Türkiye'de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyolojisi. Güncel Gastorenteroloji 2003:187-91.

43. N. T. HCV infeksiyonunun Türkiye açısından önemi Epidemiyoloji ve projeler. . In: Çakaloğlu Y e, editor. Hepatit C Güncelleme Toplantısı (11-13 Ocak 2008, İstanbul); İstanbul. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği 2008.

44. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. Clin Liver Dis. 2010;14(1):169-76; x.

45. Lo Re V, 3rd, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. Postgrad Med J. 2005;81(956):376-82.

46. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. J Hepatol. 2006;45(4):607-16.

47. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. N Engl J Med. 1996;335(9):631-4.

48. Engle RE, Bukh J, Alter HJ, Emerson SU, Trenbeath JL, Nguyen HT, et al. Transfusion-associated hepatitis before the screening of blood for hepatitis risk factors. Transfusion. 2014;54(11):2833-41.

49. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet. 2011;378(9791):571-83.

50. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. Int J Artif Organs. 2015;38(9):471-80.

51. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. Kidney Int. 2004;65(6):2335-42.

52. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. N Engl J Med. 1991;325(7):454-60.

53. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. Hepatology. 1992;16(5):1109-14.

54. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Quan S, Sayre KR, Johnson PJ, et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. N Engl J Med. 1992;327(13):910-5.

55. Walsh K, Alexander GJ. Update on chronic viral hepatitis. Postgrad Med J. 2001;77(910):498-505.

56. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;59(6):765-73.

57. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. J Infect Dis. 2005;192(11):1880-9.

58. Fischler B. Hepatitis C virus infection. Semin Fetal Neonatal Med. 2007;12(3):168-73.

59. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? Hepatology. 2010;52(4):1497-505.

60. Brandão ABM, Fuchs SC. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. BMC Gastroenterol. 2002;2:18.

61. Dusheiko GM, Smith M, Scheuer PJ. Hepatitis C virus transmitted by human bite. Lancet. 1990;336(8713):503-4.

62. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. Int J Med Sci. 2006;3(2):47-52.

63. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. Gut. 1999;45(4):613-7.

64. Cox AL, Netski DM, Mosbruger T, Sherman SG, Strathdee S, Ompad D, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2005;40(7):951-8.

65. Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH, Hirschkorn D, Tu Y, Heldebrant C, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. Transfusion. 2005;45(6):994-1002.

66. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Andrews WW, Phelps B, Dockter J, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. Hepatology. 2005;42(1):86-92.

67. Couroucé AM, Le Marrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, et al. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. Transfusion. 2000;40(10):1198-202.

68. Peterson J, Green G, Iida K, Caldwell B, Kerrison P, Bernich S, et al. Detection of hepatitis C core antigen in the antibody negative 'window' phase of hepatitis C infection. Vox Sang. 2000;78(2):80-5.

69. Netski DM, Mosbruger T, Depla E, Maertens G, Ray SC, Hamilton RG, et al. Humoral immune response in acute hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2005;41(5):667-75.

70. Sagnelli E, Coppola N, Marrocco C, Coviello G, Battaglia M, Messina V, et al. Diagnosis of hepatitis C virus related acute hepatitis by serial determination of IgM anti-HCV titres. J Hepatol. 2005;42(5):646-51.

71. Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. Hepatology. 2018;67(3):837-46.

72. Ghany MG, Morgan TR. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2020;71(2):686-721.

73. Pham TN, Coffin CS, Michalak TI. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? Liver International. 2010;30(4):502-11.

74. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med. 1997;336(5):347-56.

75. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 1999;30(5):956-61.

76. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. Semin Liver Dis. 2004;24 Suppl 2:3-8.

77. Adams DH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Gut. 2007;56(8):1175-.

78. Castéra L, Hézode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. Gut. 2003;52(2):288-92.

79. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997;112(2):463-72.

80. Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C--natural history and cofactors. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22 Suppl 2:74-8.

81. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. J Gastrointestin Liver Dis. 2007;16(1):65-73.

82. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. Ther Adv Infect Dis. 2016;3(1):3-14.

83. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60(8):646-9.

84. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver Int. 2009;29 Suppl 1:74-81.

85. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 1:S43-8.

86. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.

87. MA. P. Molecular Biology. (Editor) IH, editor. Washington, DC: ASM press; 1998.

88. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17006.

89. Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. World J Gastroenterol. 2014;20(11):2948-54.

90. Topçu AW. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi g.soyletir md, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. 1148-74 p.

91. Erensoy S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. Journal of Clinical Virology. 2001;21(3):271-81.

92. SM L. Hepatitis C virüs Knipe DM HP, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams , Wilkins 2007. 1253-304 p.

93. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2011;54(4):1433-44.

94. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. Semin Liver Dis. 2005;25(1):52-64.

95. https://www.vhsd.org/tr/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7-p. [

96. Yan KK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, et al. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3416-20.

97. Taneja S, Tohra S, Duseja A, Dhiman RK, Chawla YK. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis By Transient Elastography and FIB4/APRI for

Prediction of Treatment Response in Chronic Hepatitis C-An Experience from a Tertiary Care Hospital. J Clin Exp Hepatol. 2016;6(4):282-90.

98. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26.

99. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Cesaro G, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. Br J Haematol. 2001;113(3):590-5.

100. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18(4):389-96.

101. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006;43(6):1317-25.

102. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007;45(2):297-306.

103. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, Fink M. Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2002;49(4):426-35.

104. Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. Ultrasound Med Biol. 2002;28(4):467-74.

105. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2005;41(1):48-54.

106. Park H, Kim SU, Kim D, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic

hepatitis B experiencing acute exacerbation. J Clin Gastroenterol. 2012;46(7):602-7.

107. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. U: UpToDate, Runyon BA ur, Robson KM ur UpToDate [Internet]. 2017.

108. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology. 2007;45(3):797-805.

109. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2016;62(6):683-94.

110. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. Jama. 2012;308(24):2584-93.

111. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series(☆). J Hepatol. 2020;73(5):1170-218.

112. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2012;55(2):279-90.

113. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet. 1997;349(9055):825-32.

114. Holmes J, Thompson A. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: Current insights. Hepatic Medicine: Evidence and Research. 2015;7:51.

115. Lohmann V, Körner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. Science. 1999;285(5424):110-3.

116. Liang TJ, Ghany MG. Therapy of hepatitis C--back to the future. N Engl J Med. 2014;370(21):2043-7.

117. Lamarre D, Anderson PC, Bailey M, Beaulieu P, Bolger G, Bonneau P, et al. An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus. Nature. 2003;426(6963):186-9.

118. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. Can J Gastroenterol Hepatol. 2015;29(1):19-34.

119. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1195-206.

120. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. N Engl J Med. 2012;366(3):216-24.

121. Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. Expert Opin Investig Drugs. 2013;22(9):1107-21.

122. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015;63(1):199-236.

123. Terrault N. Hepatitis C elimination: challenges with under-diagnosis and under-treatment. F1000Research. 2019;8:54.

124. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med. 2015;373(27):2608-17.

125. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2015;163(1):1-13.

126. Calvaruso V, Craxì A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2012;32 Suppl 1:2-8.

127. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347(13):975-82.

128. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. Nature. 2005;436(7053):967-72.

129. Di Bisceglie A, Hoofnagle J. Optimal therapy of hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md). 2002;36:S121-7.

130. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011;55(2):245-64.

131. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. Liver Int. 2010;30(3):342-55.

132. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med. 1998;339(21):1485-92.

133. Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, et al. NIH consensus development statement on management of hepatitis B. NIH Consens State Sci Statements. 2008;25(2):1-29.

134. Martin P, Jensen DM. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23(6):844-55.

135. Rajender Reddy K, Modi MW, Pedder S. Use of peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C. Adv Drug Deliv Rev. 2002;54(4):571-86.

136. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(9):917-29.

137. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. Clin Liver Dis. 2005;9(4):601-16, vi.

138. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. Hepatology. 2006;43(2):250-6.

139. Meylan E, Curran J, Hofmann K, Moradpour D, Binder M, Bartenschlager R, et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. Nature. 2005;437(7062):1167-72.

140. Petta S, Craxì A. Current and future HCV therapy: do we still need other anti-HCV drugs? Liver Int. 2015;35 Suppl 1:4-10.

141. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1207-17.

142. Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Ghanem L, Bukh J. Differential efficacy of protease inhibitors against HCV genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A protease recombinant viruses. Gastroenterology. 2011;141(3):1067-79.

143. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. Gastroenterology. 2014;147(1):132-42.e4.

144. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, Chandorkar G, Chaturvedi PR, Courtney LF, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(3):899-909.

145. Burstow NJ, Mohamed Z, Gomaa AI, Sonderup MW, Cook NA, Waked I, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? Int J Gen Med. 2017;10:39-52.

146. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2018;67(10):1477-92.

147. Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. J Transl Int Med. 2017;5(1):8-17.

148. McPhee F, Sheaffer A, Friborg J, Hernandez D, Falk P, Zhai G, et al. Preclinical Profile and Characterization of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Asunaprevir (BMS-650032). Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56:5387-96.

149. Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, et al. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon-α and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. Antivir Ther. 2013;18(7):885-93.

150. Poordad F, Sievert W, Mollison L, Bennett M, Tse E, Bräu N, et al. Fixed-dose combination therapy with daclatasvir, asunaprevir, and beclabuvir for noncirrhotic patients with HCV genotype 1 infection. Jama. 2015;313(17):1728-35.

151. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet. 2015;385(9973):1087-97.

152. Soriano V, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Benitez-Gutierrez L, Peña JM, Arias A, et al. Treatment of hepatitis C with new fixed dose combinations. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(12):1235-42.

153. Ara AK, Paul JP. New Direct-Acting Antiviral Therapies for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2015;11(7):458-66.

154. Gentile I, Buonomo AR, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. Ledipasvir : a novel synthetic antiviral for the treatment of HCV infection. Expert Opin Investig Drugs. 2014;23(4):561-71.

155. Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Kuzuya T, Ishizu Y, Ishikawa T, et al. Daclatasvir and asunaprevir treatment in patients with severe liver fibrosis by hepatitis C virus genotype 1b infection: Real-world data. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(11):1879-86.

156. Asante-Appiah E, Liu R, Curry S, McMonagle P, Agrawal S, Carr D, et al. In Vitro Antiviral Profile of Ruzasvir, a Potent and Pangenotype Inhibitor of Hepatitis C Virus NS5A. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(11):e01280-18.

157. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. Gastroenterology. 2016;151(1):70-86.

158. Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, Chien DY, Ghrayeb J, Reimann KA, et al. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. J Exp Med. 2003;197(12):1645-55.

159. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, Davis AR, Greenberg HB, Hoofnagle JH, et al. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. J Immunol. 2002;169(6):3447-58.

160. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017;66(1):153-94.

161. Carrier P, Essig M, Debette-Gratien M, Sautereau D, Rousseau A, Marquet P, et al. Anti-hepatitis C virus drugs and kidney. World J Hepatol. 2016;8(32):1343-53.

162. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology. 2015;62(3):932-54.

163. AASLD/IDSA HCV guidance panel, Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C website. Published 2017. Accessed June 13, 2017. 2017.

164. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018;69(2):461-511.

165. Weisberg IS, Jacobson IM. A pangenotypic, single tablet regimen of sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(5):535-43.

166. Soriano V, Benítez-Gutiérrez L, Arias A, Carrasco I, Barreiro P, Peña JM, et al. Evaluation of sofosbuvir, velpatasvir plus voxilaprevir as fixed-dose co-formulation for treating hepatitis C. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2017;13(9):1015-22.

167. Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. Chest. 2016;149(3):e69-73.

168. Flisiak R, Flisiak-Jackiewicz M. Ombitasvir and paritaprevir boosted with ritonavir and combined with dasabuvir for chronic hepatitis C. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;11(6):559-67.

169. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370(21):1973-82.

170. Stauber RE, Fauler G, Rainer F, Leber B, Posch A, Streit A, et al. Anti-HCV treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir is associated with increased bile acid levels and pruritus. Wien Klin Wochenschr. 2017;129(21-22):848-51.

171. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. J Hepatol. 2017;67(2):263-71.

172. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, et al. Novel Treatment of Hepatitis C Virus Infection for Patients with Renal Impairment. J Clin Transl Hepatol. 2016;4(4):320-7.

173. Organısatıon WH. Guidelines for Guidelines for the Screenıng, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infectıon Updated Version April 2016

174. Wyles D, Nelson D, Swain M, Gish R, Ma J, McNally J, et al. On Treatment HCV RNA as a Predictor of Virologic Response in Sofosbuvir-Containing Regimens for Genotype 2/3 HCV Infection: Analysis of the FISSION, POSITRON, and FUSION Studies: 1112. Hepatology. 2013;58.

175. Sanjiv Chopra M, MACPPaul J Pockros, MD. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection 2018 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection.

176. Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, Nelson A, Osinusi A, Masur H, et al. Utility of Hepatitis C Viral Load Monitoring On Directly Acting Antiviral Therapy. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;60.

177. derneği vhs. 2017

178. Waheed Y, Siddiq M, Jamil Z, Najmi MH. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenges. World J Gastroenterol. 2018;24(44):4959-61.

179. Lombardi A, Mondelli MU. Hepatitis C: Is eradication possible? Liver Int. 2019;39(3):416-26.

180. Daniel KE, Saeian K, Rizvi S. Real-world experiences with direct-acting antiviral agents for chronic hepatitis C treatment. J Viral Hepat. 2020;27(2):195-204.

181. Torres AD, Sparvoli JMH, Sparvoli AC, Gonçalves CV. SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE RATE IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS THROUGH DIRECT-ACTING ANTIVIRALS THERAPY. Arq Gastroenterol. 2019;56(4):394-8.

182. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017;166(9):637-48.

183. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. J Hepatol. 2017;66(1):39-47.

184. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, et al. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. Gastroenterology. 2016;150(2):419-29.

185. Perazzo H, Castro R, Luz PM, Banholi M, Goldenzon RV, Cardoso SW, et al. Effectiveness of generic direct-acting agents for the treatment of hepatitis C: systematic review and meta-analysis. Bull World Health Organ. 2020;98(3):188-97k.

186. Değertekin B, Demir M, Akarca US, Kani HT, Üçbilek E, Yıldırım E, et al. Real-world efficacy and safety of Ledipasvir + Sofosbuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir combination therapies for chronic hepatitis C: A Turkish experience. The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology. 2020;31(12):883-93.

187. Örmeci N, Gülşen MT, Sezgin O, Aghayeva S, Demir M, Köksal I, et al. Treatment of HCV infection with direct-acting antiviral agents. Real life experiences from the Euro-Asian region. Turk J Gastroenterol. 2020;31(2):148-55.

188. Aygen B, Demirtürk N, Yıldız O, Çelen MK, Çelik İ, Barut Ş, et al. Real-world efficacy, safety, and clinical outcomes of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: The Turkey experience experience. Turk J Gastroenterol. 2020;31(4):305-17.

189. Ahmed H, Elgebaly A, Abushouk AI, Hammad AM, Attia A, Negida A. Safety and Efficacy of Sofosbuvir plus Ledipasvir with and without Ribavirin for Chronic HCV Genotype-1 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antiviral Therapy. 2016;22(5):369-79.

190. Kowdley KV, Sundaram V, Jeon CY, Qureshi K, Latt NL, Sahota A, et al. Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. Hepatology. 2017;65(4):1094-103.

191. Baatarkhuu O, Lee JS, Amarsanaa J, Kim DY, Ahn SH, Naranzul N, et al. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir in 5,028 Mongolian patients infected with genotype 1 hepatitis C virus: A multicenter study. Clin Mol Hepatol. 2021;27(1):125-35.

192. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naive, genotype 1 hepatitis C-infected patients. Hepatology. 2016;64(2):405-14.

193. Zuckerman E, Gutierrez JA, Dylla DE, de Ledinghen V, Muir AJ, Gschwantler M, et al. Eight Weeks of Treatment With Glecaprevir/Pibrentasvir Is Safe and Efficacious in an Integrated Analysis of Treatment-Naïve Patients With Hepatitis C Virus Infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(11):2544-53.e6.

194. Nozaki A, Atsukawa M, Kondo C, Toyoda H, Chuma M, Nakamuta M, et al. The effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with refractory factors in the real world: a comprehensive analysis of a prospective multicenter study. Hepatol Int. 2020;14(2):225-38.

195. Peribañez-Gonzalez M, Cheinquer H, Rodrigues L, Lima MP, Álvares-da-Silva MR, Madruga J, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naïve adults with chronic hepatitis C virus genotypes 1–6 in Brazil. Annals of Hepatology. 2021;20:100257.

196. Wedemeyer H, Craxí A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir ±dasabuvir± ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. J Viral Hepat. 2017;24(11):936-43.

197. Welzel T, Hinrichsen H, Sarrazin C, Buggisch P, Baumgarten A, Christensen S, et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic

hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. Journal of Viral Hepatitis. 2017;24.

198. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksal I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology. 2014;147(2):359-65.e1.

199. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(1):25-35.

200. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014;370(17):1594-603.

201. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med. 2014;370(21):1983-92.

202. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. Lancet. 2015;385(9986):2502-9.

203. Waked I, Shiha G, Qaqish R, Esmat G, Yosry A, Hassany M, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2016;1.

204. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. N Engl J Med. 2014;370(17):1604-14.

205. Mizokami M, Liu LJ, Fujiyama N, Littman M, Yuan J, Sekiya T, et al. Real-world safety and effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 in Japan. J Viral Hepat. 2021;28(1):129-41.

206. Sarıgul F, Sayan M, User U, Oztoprak N. Evaluation of Direct Acting Antivirals Efficiency in Turkish Patients with Chronic Hepatitis C Under Strict Rules. Hepatitis Monthly. 2019;In Press.

207. Nakano T, Lau GM, Lau GM, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. Liver Int. 2012;32(2):339-45.

208. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Comparative effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin vs. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(4):400-10.

209. He QF, Zhang QF, Zhang DZ. Efficacy and Safety of Ribavirin with Sofosbuvir Plus Ledipasvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C: A Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2016;61(11):3108-17.

210. Shin HP, Burman B, Kozarek RA, Zeigler A, Wang C, Lee H, et al. Real-World Single-Center Experience with Sofosbuvir-Based Regimens for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients. Gut Liver. 2017;11(5):711-20.

211. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014;61(1 Suppl):S45-57.

212. Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Di Bisceglie A, Reddy RK, Kuo A, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV

genotype 2 infection: results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. Gut. 2017;66(10):1844-52.

213. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. Gastroenterology. 2016;151(3):457-71.e5.

214. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, 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. 2017;66(6):1138-48.

215. Curry M, Modi AA, Pungpapong S, Leise M, Aqel B, Llewellyn J, et al. Realworld Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) in Treatment-Experienced Cirrhotic Genotype 1 Patients with Chronic Hepatitis C: A Comparative Analysis of Gilead Sponsored Trials with 4 Real-World Cohorts. Journal of Hepatology. 2016;64:S797.

216. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). Lancet Infect Dis. 2015;15(4):397-404.

217. Abdulla M, Ali H, Nass H, Khamis J, Qamish J. Efficacy of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C viral infection. Real-life experience in Bahrain. Hepatic Medicine: Evidence and Research. 2019;Volume 11:69-78.

218. Poordad F, Castro RE, Asatryan A, Aguilar H, Cacoub P, Dieterich D, et al. Long-term safety and efficacy results in hepatitis C virus genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin in the TOPAZ-I and TOPAZ-II trials. J Viral Hepat. 2020;27(5):497-504.

219. Örmeci N, Sezgin O, Karaali R, Aygen B, Turan D, Yaras S, et al. Effectiveness of fixed-dose combination of paritaprevir, ritonavir, ombitasvir,

and dasabuvir in patients with chronic hepatitis C virus infection and chronic kidney diseases: real-life experiences. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(4):534-9.

220. Khan ST, McGuinty M, Corsi DJ, Cooper CL. Liver enzyme normalization predicts success of Hepatitis C oral direct-acting antiviral treatment. Clin Invest Med. 2017;40(2):E73-e80.

221. Doğan M, Topçu B, Karaali R, Erdem I. 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 Hepatitis Journal. 2020;26:43-8.

222. Abdo AA, Sanai FM. Predictors of sustained virologic response in hepatitis C genotype 4: beyond the usual suspects. Ann Saudi Med. 2009;29(1):1-3.

223. Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol. 2004;99(5):860-5.

224. Nguyen DB, Bixler D, Patel PR. Transmission of hepatitis C virus in the dialysis setting and strategies for its prevention. Semin Dial. 2019;32(2):127-34.

225. Gordon CE, Berenguer MC, Doss W, Fabrizi F, Izopet J, Jha V, et al. Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2018 Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2019;171(7):496-504.

226. Jadoul M, Berenguer MC, Doss W, Fabrizi F, Izopet J, Jha V, et al. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. Kidney Int. 2018;94(4):663-73.

227. Li M, Chen J, Fang Z, Li Y, Lin Q. Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Virol J. 2019;16(1):34.

228. Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RS, Jr., Hassan MA, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. Hepatology. 2017;66(4):1090-101.

229. information. GSSFp. https ://www.acces sdata .fda.gov/drugs atfda _docs/label /2015/20467 1s002 lbl.pdf. (2015). [

230. Shehadeh F, Kalligeros M, Byrd K, Shemin D, Mylonakis E, Martin P, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir in the treatment of hep C among patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2020;10:14332.

231. Iliescu EL, Mercan-Stanciu A, Toma L. Safety and efficacy of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2020;21(1):21.

232. Yaras S, Ucbilek E, Özdoğan O, Ates F, Altintas E, Sezgin O. Real-life results of treatment with ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, and ritonavir combination in patients with chronic renal failure infected with HCV in Turkey. The Turkish Journal of Gastroenterology. 2018;30.

233. Yen HH, Su PY, Zeng YH, Liu IL, Huang SP, Hsu YC, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for chronic hepatitis C: Comparing treatment effect in patients with and without end-stage renal disease in a real-world setting. PLoS One. 2020;15(8):e0237582.

234. Chen C-H, Chen C-H, Lin C-L, Hu T-H, Tung S-Y, Hsieh S-Y, et al. Real-world safety and efficacy of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir ± ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 and advanced hepatic fibrosis or compensated cirrhosis: a multicenter pooled analysis. Scientific Reports. 2019;9:7086.

235. Hsieh YC, Jeng WJ, Huang CH, Teng W, Chen WT, Chen YC, et al. Hepatic decompensation during paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir treatment for genotype 1b chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis and compensated cirrhosis. PLoS One. 2018;13(8):e0202777.

236. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(9):946-56.

237. Liu JP, Cheng YQ, Zhang JM, Jin HM, Ning HB, Li K, et al. [A real-world study of paritaprevir/ritonavir-ombitasvir combined with dasabuvir in the treatment of genotype 1b chronic hepatitis C]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2018;26(12):927-32.

238. Isakov V, Paduta D, Viani RM, Enejosa JV, Pasechnikov V, Znoyko O, et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir+ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1b-infected cirrhotics (TURQUOISE-IV). Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(9):1073-6.

239. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Muzzillo DA, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: A pairwise meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(4):749-55.

240. Tao T, Jiang X, Chen Y, Song Y. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir with and without Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: a meta-analysis. Int J Infect Dis. 2017;55:56-71.