



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ
KONUK SAĞLIK VE UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

**DİREKT ETKİLİ ORAL ANTİVİRAL AJANLARLA TEDAVİ
EDİLEN KRONİK HEPATİT C TANILI HASTALARIN VE KALICI
VİROLOJİK YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Semra Karaman Kamalı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ
KONUK SAĞLIK VE UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

**DİREKT ETKİLİ ORAL ANTİVİRAL AJANLARLA TEDAVİ
EDİLEN KRONİK HEPATİT C TANILI HASTALARIN VE KALICI
VİROLOJİK YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Semra Karaman Kamalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sevtap Şenoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hep okumaya, araştırmaya, öğrenmeye ve öğretmeye teşvik eden, yol gösteren, desteğini hep hissettiğim ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocam sayın *Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar*'a,

Asistanlığa başladığım ilk günden beri bilgisine, tecrübesine, samimiyetine ve kendine güvenen güçlü duruşuna hayran kaldığım, hem asistanlık hem de tez sürecimde her türlü desteği veren, uzmanlık yolculuğumda çok şey öğrendiğim, bana çok şey katan, ilk tez asistanı olmaktan gurur duyduğum ve benim için yeri hep çok ayrı olan sayın *Doç Dr. Sevtap Şenoğlu*'na,

Bilgi birikimi ve tecrübesinin yanında eğlenceli, yaratıcı, sevecen ve hayat dolu olmasını da örnek aldığım ve kendisinden çok şey öğrendiğim sayın *Prof. Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu*'na,

Samimiyeti, anlayışı ve içtenliği sayesinde her ihtiyacımda çekinmeden kapısını çalabildiğim, sohbetlerimizde kahkahalarımızın eksik olmadığı, bilgisinden ve tecrübelerinden uzun yıllar faydalandığım sayın *Prof. Dr. Habip Gedik*'e,

Şefkatini ve merhametini çok kez hissettiğim, kısa süre de olsa çalışma fırsatı bulup kendisinden çok şey öğrendiğim sayın *Prof. Dr. Özlem Altuntaş Aydın*'a,

Hastalara geniş bir perspektifle bakmayı öğrenmemde büyük katkısı olan, nöbetlerde gecenin bir vakti olsa bile saniyeler içinde hayranlık duyulacak bir yaklaşımla ufkumu açışı asla hafızamdan silinmeyecek olan, beraber sohbet etmeyi ve kahkahalarla gülüşlerimizi çok özleyeceğim sayın *Doç. Dr. Zuhal Yeşilbağ*'a,

Beraber huzurla çalıştığım ve klinik tecrübelerinden ayrı ayrı yararlandığım *Doç. Dr. Ramazan Korkusuz, Doç. Dr. Şemsi Nur Karabela, Uzm. Dr. Birsen Ersöz, Uzm. Dr. Esra Canbolat Ünlü, Uzm. Dr. Fatma Bayrak Erdem, Uzm. Dr. Ayşegül İnci Sezen, Uzm. Dr. Yusuf Emre Özdemir ve Uzm. Dr. Deniz Borcak*'a,

Pandemi döneminde zorlu çalışma koşulları ve hastalıkla mücadele ederken kucak açışlarını, yardımlarını, desteklerini ve samimiyetlerini hep gözlerim dolarak hatırlayacağım *Uzm. Dr. Çağla Pınar Taştan ve Uzm. Dr. Ebru Artan*'a,

En güzel ve en zor zamanlarımda yalnız bırakmayan, çok şey paylaştığım, bereber olgunlaştığım ve onlarsız asistanlık yıllarımdan çok tatsız olacağını bildiğim *Uzm. Dr. Emine İlay Duman ve Dr. Müge Sönmezışık*'a,

Birlikte çalışmaktan çok memnun olduğum ve birçok zorluğa beraber göğüs gerdiğim değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin göz bebeği başhemşiremiz *Gülay Sıyıtmaç*'a, doğum günlerimde özenli hediyeleriyle ve beraber tuttuğumuz tüm nöbetlerde güzel kalpli yardımlarıyla hatırlayacağım *Selime Hacıoğlu* başta olmak üzere tüm hemşirelere, biricik sekreterlerimiz *Seda Erdoğan*'a ve *Merve Özcan*'a,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi, her zaman yanımda olan, sevgi ve merhametini hiç esirgemeyen canım annem *Hatice Karaman*'a, canım babam *Şaban Karaman*'a, canım ablam *Fatma Aytül*'e, canım kardeşlerim *Ali* ve *Zehra*'ya,

Hayatıma girdiği ilk günden beri sevgisini hissettirmekten bir an olsun çekinmeyen, her türlü mutluluğuma ve üzüntüme ortak olan, hayattaki en büyük şansım sevgili eşim, yol arkadaşım *Sercan Kamalı*'ya,

Sınırsız, karşılıksız ve sonsuz sevginin ne olduğunu öğrenmemi sağlayan, beni değiştiren ve dönüştüren biricik oğlum *Aras*'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Semra Karaman Kamalı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
GRAFİK LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEPATİT C VİRÜSÜNÜN YAPISI	3
2.1.1. Yapısal Proteinler	3
2.1.2. Yapısal Olmayan Proteinler.....	4
2.2. HEPATİT C VİRÜSÜ VE YAŞAM DÖNGÜSÜ	5
2.3. GENOTİP.....	6
2.4. EPİDEMİYOLOJİ	7
2.5. BULAŞMA YOLLARI.....	8
2.6. KLİNİK.....	9
2.6.1. Akut Hepatit C (AHC)	9
2.6.2. Kronik Hepatit C (KHC).....	10
2.6.3. Kronik Hepatit C'nin Ekstrahepatik Bulguları	10
2.7. DOĞAL SEYİR	11
2.8. TANI.....	11
2.8.1. Laboratuvar Testleri	12
2.8.2. Direkt ve İndirekt Serum Göstergeleri	13

2.8.3. Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.8.4. Biyopsi	14
2.9. TEDAVİ	15
2.9.1. Tedavi Endikasyonları.....	16
2.9.2. Tedavi Kontraendikasyonları	17
2.9.3. Tedavi Öncesi Değerlendirme	17
2.9.4. DEA Tedavi Seçenekleri	19
2.9.5. Tedavi Sonu Yanıt	22
2.9.6. Tedavi Sonrası Takip	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Etik Kurul.....	23
3.2. Çalışma Popülasyonu	23
3.3. Tanımlar ve Referans Aralıkları	24
3.4. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ	58
7. KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
AFP: Alfa fetoprotein
ALP: Alkalen fosfataz
ALT: Alanin aminotransferaz
Anti-HCV: Hepatit C virüs antikoru
APRI: Aspartat aminotransferaz/trombosit oranı indeksi
AST: Aspartat aminotransferaz
CLDN1: Claudin-1
CTP: Child-Turcotte-Pugh
DEA: Direkt etkili antiviral ajan
DIUM: Damar içi uyuşturucu madde
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EASL: European Association for the Study of the Liver
EIA: Enzim Immunoassay
ESE: Erkeklerle seks yapan erkek
FIB-4: Fibrosis İndeks 4
GGT: Gama glutamil transferaz
GLE: Glekaprevir
GLE/PIB: Glekaprevir/Pibrentasvir
HAI: Histolojik Aktivite İndeksi
HAV: Hepatit A virüsü
HBV: Hepatit B virüsü
HCV: Hepatit C virüsü
HCVcAg: HCV kor (çekirdek) antijeni
HIV: Human Immunodeficiency Virus
HSK: Hepatoselüler karsinom
HVR: Hipervariable Region
HVY: Hızlı virolojik yanıt
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin

INR: International Normalized Ratio
IRES: Internal Ribozomal Entry Site
KHC: Kronik hepatit C
KVY: Kalıcı virolojik yanıt
LDV: Ledipasvir
mRNA: Messenger RNA
NAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NPC1L1: Niemann Pick C1 like 1
NPD: Negatif prediktif değer
NTPaz: Nükleozid trifosfataz
OBV: Ombitasvir
OCLN: Okludin
ORF: Open Reading Frame
PCR: Polymerase Chain Reaction
Peg-IFN: Pegile İnterferon
PIB: Pibrentasvir
PKR: Protein kinaz R
PLT: Trombosit
PrOD: Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir
PTV: Paritaprevir
r: Ritonavir
RBV: Ribavirin
RNA: Ribo nükleik asit
SOF: Sofosbuvir
SOF/LDV: Sofosbuvir/Ledipasvir
SOF/VEL/VOX: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir
SR-B1: Human Scavenger Reseptör-B1
SUT: Sağlık Uygulama Tebliği
TSVY: Tedavi sonu virolojik yanıt
UTR: Untranslated Region
VEL: Velpatasvir
VOX: Voksilaprevir

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflandırması

Tablo 2.2. Direkt ektili antiviral ilaç grupları

Tablo 2.3. KHC hastalarında genotipe dayalı tedavi önerileri

Tablo 2.4. KHC hastalarında basitleştirilmiş pangenotipik tedavi önerileri

Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi

Tablo 4.2. Hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi

Tablo 4.3. Hastaların tedavi ve yan etkilerinin dağılımı

Tablo 4.4. Tedavi rejimine göre demografik ve klinik özelliklerin dağılımı

Tablo 4.5. Genotiplere göre demografik ve klinik özelliklerin dağılımı

Tablo 4.6. Tedavi sürecinde laboratuvar değerlerinin değişiminin incelenmesi

Tablo 4.7. SOF/LDV±RBV alanların laboratuvar değerlerinin değişimi

Tablo 4.8. SOF+RBV alanların laboratuvar değerlerinin değişimi

Tablo 4.9. PrOD±RBV alanların laboratuvar değerlerinin değişimi

Tablo 4.10. GLE/PIB alanların laboratuvar değerlerinin değişimi

Tablo 4.11. SOF/VEL/VOX alanların laboratuvar değerlerinin değişimi

Tablo 4.12. Tedavi sürecinde HCV-RNA düzeylerinin tedavi rejimlerine göre dağılımı

Tablo 4.13. KVY elde edilemeyen hastanın özellikleri

Tablo 4.14. Tedavi rejimlerine göre görülen yan etki sıklıklarının dağılımı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. HCV genomu ve viral partikül yapısı

Şekil 2.2. HCV replikasyon döngüsü

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1. Hastaların tedaviye başlama yıllarının dağılımı

Grafik 4.2. Tedavi rejimlerine göre yaşların dağılımı

Grafik 4.3. Tedavi rejimlerine göre uyruklarının dağılımı

Grafik 4.4. Tedavi rejimlerine göre cezaevinde kalma durumlarının dağılımı

Grafik 4.5. Tedavi rejimlerine göre uyuşturucu ve/veya keyif verici madde kullanma oranlarının dağılımı

Grafik 4.6. Genotiplere göre uyrukların, cezaevinde kalma oranlarının ve uyuşturucu kullanma oranlarının dağılımı

Grafik 4.7. Tedavi sürecinde AST, ALT, GGT ve ALP düzeylerinin değişimi

Grafik 4.8. Tedavi sürecinde AFP düzeylerinin değişimi

Grafik 4.9. Tedavi sürecinde AST, ALT ve GGT ortancasının rejimlere göre değişimi

Grafik 4.10. Tedavi sürecinde HCV-RNA düzeylerinin dağılımı

Grafik 4.11. Tedavi sürecinde HCV-RNA düzeylerinin tedavi rejimlerine göre dağılımı

ÖZET

DİREKT ETKİLİ ORAL ANTİVİRAL AJANLARLA TEDAVİ EDİLEN KRONİK HEPATİT C TANILI HASTALARIN VE KALICI VİROLOJİK YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Direkt etkili oral antiviral (DEA) ajanlarla tedavi edilen kronik hepatit C (KHC) tanılı hastaların demografik, klinik, laboratuvar özelliklerinin, kalıcı virolojik yanıtlarının ve ilaç ilişkili olduğu düşünülen yan etkilerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerine Haziran 2016 - Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran ve KHC enfeksiyonu tanısı konularak DEA ajanlarla tedaviye başlanan, dijital kayıtlar üzerinden yeterli klinik veri sağlanabilen hastalar geriye dönük incelendi.

Bulgular: Çalışmaya kriterlere uyan 117'si (%50,2) kadın toplam 233 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 53 (18-92) ve yaş ortalaması $51,4 \pm 16,2$ idi. Bir veya birden fazla ek hastalığı olan 110 hasta (%47,2) mevcuttu. En sık eşlik eden ek hastalık 67 hastada (%28,8) hipertansiyondu. Cezaevinde kalan 14 hastanın (%6) tümünde DEA tedavi tamamlanmış olup %100 kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edildi. Damar içi uyuşturucu/keyif verici madde (DİUM) kullanan 57 hastanın (%24,5) hepsi tedaviyi tamamladı, ancak 1 hastada hızlı virolojik yanıt (HVY) ve tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY) elde edilmişken KVY elde edilemedi ve nüks olarak kabul edildi. Hemodiyalize giren 17 hastanın (%7,3) hepsi DEA tedaviyi tamamladı ve %100 KVY elde edildi. En sık %75,1 ile genotip 1 (%20,2 genotip 1a ve %54,9 genotip 1b) görülürken, bunu %15 ile genotip 3, %5,6 ile genotip 4 ve %4,3 ile genotip 2 takip etti. Genotip 4 ile enfekte Suriyeli hasta sayısı fazlaydı (13 hastanın 7'si, %53,8). Karma genotipe sahip 5 hasta vardı. DİUM kullananların 28'i (%49) genotip 3, 20'si (%35) genotip 1a ve 8'i (%14) genotip 1b ile enfekteydi. Non-sirotik 223 hasta (%95,7), tedavi naif 208 hasta (%89,3) vardı. Genotip 3 ile

enfekte hastaların cezaevinde kalma, alkol ve DİUM kullanım olanları diğer tüm gruplardan fazlaydı. PrOD±RBV rejimi 122 hastaya (%52,4), GLE/PIB 67 hastaya (%28,8), SOF/LDV±RBV 24 hastaya (%10,3), SOF+RBV 13 hastaya (%5,6), SOF/VEL/VOX 7 hastaya (%3) başlandı. PrOD±RBV rejimi ile elde edilen KVY oranı %99,2 iken diğer tüm rejimlerde KVY oranı %100, genel KVY oranı ise %99,6 idi. Yan etki gelişen 22 hastanın (%9,4) hiçbirinde ilaç kesilmesi gerekmedi. En sık bildirilen yan etki halsizlik ve kaşıntıydı.

Sonuç: Ülkemizde yapılan daha önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda genotip 4 ile enfekte Suriyeli hasta sayısı fazlaydı. DEA'larla tedavi bitiminden sonra AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin ve AFP düzeylerinde gerileme, albümin ve PLT düzeylerinde yükselme görüldü. Çalışmamızın bulguları ışığında günümüzde DİUM ile daha küçük yaşlarda tanışılmakta olduğunu ve bu nedenle daha erken yaşlarda HCV enfeksiyonu ile ilgili toplumun bilinçlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

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

ABSTRACT

EVALUATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH DIRECT-ACTING ORAL ANTIVIRAL AGENTS AND THEIR SUSTAINABLE VIROLOGICAL RESPONSES

Aim: It is a retrospective evaluation of the demographic, clinical and laboratory characteristics, sustainable virological responses and side effects thought to be drug-related in patients diagnosed with chronic hepatitis C (CHC) treated with direct-acting oral antiviral (DAA) agents.

Materials and Methods: Patients who applied to Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinics of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital between June 2016 and January 2023 and were diagnosed with CHC infection and started treatment with DAA agents, and for whom sufficient clinical data could be provided through digital records, were examined retrospectively.

Results: A total of 233 patients, 117 (50.2%) of whom were women, who met the criteria were included in study. The median age of the patients was 53 (18-92) and the mean age was 51.4 ± 16.2 . There were 110 patients (47.2%) with one or more comorbidities. The most common comorbid disease was hypertension in 67 patients (28.8%). DAA treatment was completed in all 14 patients (6%) staying in prison and a 100% sustainable virological response (SVR) was achieved. All 57 patients (24.5%) using intravenous drugs (IVDU) completed the treatment, but while rapid virological response (RVR) and end-of-treatment virological response (ETR) were achieved in 1 patient, SVR could not be achieved and was considered as relapse. All 17 patients (7.3%) who underwent hemodialysis completed DAA treatment and 100% SVR was achieved. While genotype 1 was most common with 75.1% (20.2% genotype 1a and 54.9% genotype 1b), it was followed by genotype 3 with 15%, genotype 4 with 5.6% and genotype 2 with 4.3%. The number of Syrian patients infected with genotype 4 was high (7 out of 13 patients, 53.8%). There were 5 patients with mixed genotype. Among IVDU, 28 (49%) were infected with genotype

3, 20 (35%) with genotype 1a, and 8 (14%) with genotype 1b. There were 223 non-cirrhotic patients (95.7%) and 208 treatment-naïve patients (89.3%). Patients infected with genotype 3 were more likely to stay in prison, IVDU and use alcohol than all other groups. PrOD±RBV regimen in 122 patients (52.4%), GLE/PIB in 67 patients (28.8%), SOF/LDV±RBV in 24 patients (10.3%), SOF+RBV in 13 patients (5.6%), SOF/VEL/VOX in 7 patients (3%) was started. While the SVR rate achieved with the PrOD±RBV regimen was 99.2%, the SVR rate in all other regimens was 100% and the overall SVR rate was 99.6%. None of the 22 patients (9.4%) who developed side effects required discontinuation of the medication. The most frequently reported side effects were fatigue and itching.

Conclusion: Unlike previous studies conducted in our country, the number of Syrian patients infected with genotype 4 was high in our study. After the end of treatment with DAAs, a decrease was observed in AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin and AFP levels, and an increase in albumin and PLT levels. In light of the findings of our study, we think that IVDU is being diagnosed at younger ages and therefore the public should be made aware of HCV infection at an earlier age.

Keywords: Chronic hepatitis C, direct-acting oral antiviral agents, sustainable virological response

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV), akut ve kronik hepatite neden olabilen hepatotropik bir virüstür. Henüz etkili bir aşısı bulunamamıştır. Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu, ilerleyici karaciğer fibrozisi sonucunda siroz, dekompanse karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir (1).

Dünya çapında 58 milyon kişi KHC enfeksiyonuna sahiptir ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl yaklaşık 290.000 kişi, KHC ile ilişkili siroz ve HSK gibi komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2). Ülkemizde HCV enfeksiyonunun küresel prevalansı yaklaşık %1 olarak bulunmuştur (3).

HCV güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları, ortak enjeksiyonla damar içi uyuşturucu kullanımı, kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu gibi güvenli olmayan tıbbi prosedürler, cinsel yol ve anneden bebeğe geçiş gibi enfekte kanla temas yoluyla bulaşabilmektedir (2).

HCV'nin karaciğer dışında birçok dokuyu etkilediği ve ekstrahepatik belirtilerle karşımıza çıkabildiği gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalığı, kriyoglobulinemik vaskülit, kardiyovasküler hastalıklar, lenfoma, insülin direnci, tip 2 diyabet ve nörobilişsel işlev bozuklukları gibi birçok ekstrahepatik belirti KHC ile ilişkilendirilmektedir (4).

2014 yılında piyasaya sürülen ve yeni bir çağın habercisi olarak görülen yeni nesil direkt etkili antiviral ajanlar (DEA) ile KHC enfeksiyonu olan hastaların tedavi başarısı önemli ölçüde artmıştır. DEA'lar genellikle iyi tolere edilen, kullanımı kolay, oral yolla alınan, kısa tedavi süresine sahip, güvenli ve interferon bazlı tedaviden daha etkilidir (5).

Ülkemizde Haziran 2016 itibariyle yeni nesil DEA'lardan Sofosbuvir (SOF), Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) ve Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir (PrOD) sağlık uygulama tebliği (SUT) kapsamında geri ödemeye alınmıştır. Yeni

nesil DEA'lar ülkemizde kullanmaya başlandığında biyopsi şartı aranırken, pangenotipik rejimlerin kullanıma girmesiyle Ocak 2019'da güncellenen SUT ile biyopsi şartı aranmaksızın HCV-RNA pozitif tüm hastalara tedavi verilebilmesinin n açılmıştır (6).

HCV tedavisinin birincil amacı enfeksiyonu iyileştirmek; yani tedavinin tamamlanmasından en az 12 hafta sonra, saptanamayan HCV-RNA olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt (KVY) ulaşmaktır. KVY genellikle karaciğer enzimlerinin normalleşmesi, karaciğer fonksiyonlarında iyileşme, karaciğer nekroinflamasyonu ve fibrozisinin iyileşmesi veya gerilemesi ile ilişkilidir (7). HCV'nin ortadan kaldırılması, hepatik dekompanasyon ve HSK riskinin azaltılmasının yanı sıra fibrozis ve sirozun gerilemesine de katkı sağlayabilir. İyileşmenin bir ölçüsü olan KVY elde edilmesiyle hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonlar, karaciğere bağlı ölümler ve tüm nedenlere bağlı ölümler azalır, yaşam kalitesi artar ve HCV bulaşı nlenmiş olur (8). Yeni nesil DEA'ların kullanımıyla %95'in üzerinde KVY ve kr elde edilmektedir (2).

Çalışmamızda Haziran 2016 - Ocak 2023 yılları arasında direkt etkili oral antiviral ajanlarla tedavi edilen kronik hepatit C tanılı hastaların demografik, klinik, laboratuvar özelliklerinin, kalıcı virolojik yanıtlarının ve ilaç ilişkili olduğu düşünülen yan etkilerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT C VİRÜSÜNÜN YAPISI

1970’lerde hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit B virüsü (HBV) dışında transfüzyonla ilişkili non A non B hepatite (NANBH) neden olabilecek kan yoluyla bulaşan yeni bir patojenin varlığı ileri sürülmüştür (9). Şempanzeler üzerinde yapılan viral cDNA’nın başarılı bir şekilde klonlanması ve tam genomun dizilenmesi sonucu izole edilen bu patojen, 1989’da HCV olarak adlandırılmıştır (10).

HCV, *Flaviviridae* ailesinin *Hepacivirus* genusundan, zarflı, pozitif polariteli ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür (11). Genom 9,6 kb büyüklüğünde ve yaklaşık 65 nm (40-100 nm) çapındadır (12). 5’ ve 3’ uçlarında “untranslated region (UTR)” olarak adlandırılan translasyona uğramayan bölgeleri ve ortada bir “open reading frame (ORF)” olarak adlandırılan açık okuma çerçevesini içerir. 5’UTR’de viral protein translasyonunu başlatan “Internal Ribozomal Entry Site (IRES)” adında ribozom bağlanma bölgesi bulunmaktadır (11,13).

ORF, 3010 aminoasit kalıntısından oluşan tek ve büyük bir viral poliprotein öncüsünü kodlar (12). Poliprotein, konakçı ve viral proteazlar tarafından işlenerek üç adet yapısal protein (kor, E1, E2), iki adet virion üretimi için gerekli olan ancak viral RNA replikasyonu için gerekli olmayan (p7 ve NS2) ve beş adet viral RNA replikaz kompleksini oluşturan (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) yapısal olmayan protein olmak üzere çok önemli fonksiyonları olan 10 viral proteine bölünür (Şekil 2.1) (11).

2.1.1. Yapısal Proteinler

Yapısal proteinler, çekirdek veya nükleokapsid (C), zarf glikoproteinleri olan E1 ve E2 olmak üzere üç proteinden oluşmaktadır (11). Kor (çekirdek) proteini (C), viral nükleokapsidi oluşturur. E1 ve E2, hedef hücrelere viral girişe aracılık etmek için claudin-1, CD81, DC-SIGN, çöpçü reseptörü B1 (SR-B1) ve LDL reseptörü dahil olmak üzere çeşitli yüzey reseptörleri ile etkileşime giren viral zarf glikoproteinleridir (12). E2’nin N-terminal kısmındaki en değişken segment olarak

bilinen hiperdeğişken bölge 1 (HVR1), HCV genotipleri arasında yüksek oranda farklılık gösterir (11).

2.1.2. Yapısal Olmayan Proteinler

p7 ve NS2 proteinleri: Viral partiküllerin toplanması ve hücreden çıkışı için gerekli ancak viral RNA replikasyonu için gerekli olmayan proteinlerdir. p7 proteini, E2'nin karboksil terminaline yakın bir bölgesinin sinyal peptidaz enzimi aracılığıyla bölünmesi sonucu üretilir (14). NS2 proteini, membranla ilişkili dimerik bir sistein proteaz aktivitesine sahip hidrofobik bir proteindir. NS2/NS3 kompleksinin bölünmesinde rol oynar (15).

Viral RNA replikaz kompleksini oluşturan proteinler: Poliprotein içinde NS3'ten NS5B'ye kadar olan bölgeyi kapsayan proteinler, RNA replikasyonunda gereklidir. Enfekte hücrelerin sitoplazmasında membran ile ilişkili replikaz kompleksi şeklinde birleştirilir (11).

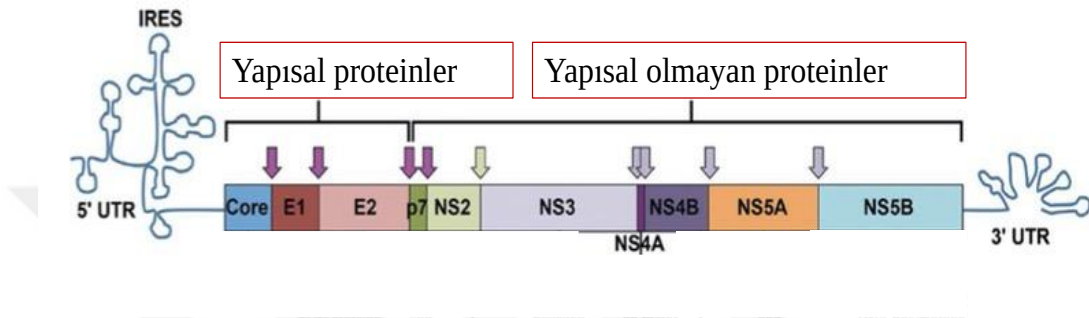
NS3 proteini, hem serin proteaz hem de nükleozid trifosfataz (NTPaz) aktivitesi olan bir RNA helikazına sahiptir. Olgun ve tamamen aktif NS3 proteaz, NS3'ün kofaktörü olan NS4A proteini ile non-kovalent bağlanmasını gerektirir. NS3 serin proteaz, çinko bağımlıdır. NS3 helikaz, virion üretimi esnasında çekirdek proteini ile direkt olarak etkileşime girer (11).

NS4A proteini, NS3 proteaz için kofaktör görevi görür. NS3/4A kompleksini hücre içi membranlara tutturur. Ayrıca viral RNA replikaz kompleksinin önemli bir birleşeni olan NS5A ile etkileşime girer (11). NS4B membranla ilişkili hidrofobik bir proteindir. Replikaz kompleksi ile ilişkili olarak ortaya çıkan endoplazmik retikulum (ER) membranlarının modifikasyonlarına aracılık eder (12).

NS5A, RNA replikasyonunda rol oynayan membranla ilişkili bir RNA bağlayıcı fosfoproteindir. D1, D2 ve D3 olmak üzere üç bölgeden (domain) oluşur. RNA replikasyonu, D1'den D2'ye uzanan bölgenin aracılık ettiği RNA bağlanmasına ve dimerizasyona bağlıdır. D2 bölgesinde protein kinaz R (PKR) ve NS5B için bağlanma bölgeleri mevcuttur. D3 ise lipid partiküller üzerindeki çekirdek protein ile etkileşir ve viral birleşme için gereklidir. NS5A, interferon (IFN) ile

uyarılan genlerin ekspresyonunu engelleyen interlökin (IL)-8'in üretimini arttırabilir. NS5B, membrana bağlı bir protein olup RNA'ya bağımlı RNA polimeraz aktivitesine sahiptir. Replikaz kompleksinin katalitik çekirdeği olarak kabul edilir (11).

Viral RNA replikaz kompleksini oluşturan bu 5 adet yapısal olmayan proteinler, antiviral ilaçların geliştirilmesinde önemli hedef bölgelerdir (11).



Şekil 2.1. HCV genomu ve viral partikül yapısı (16).

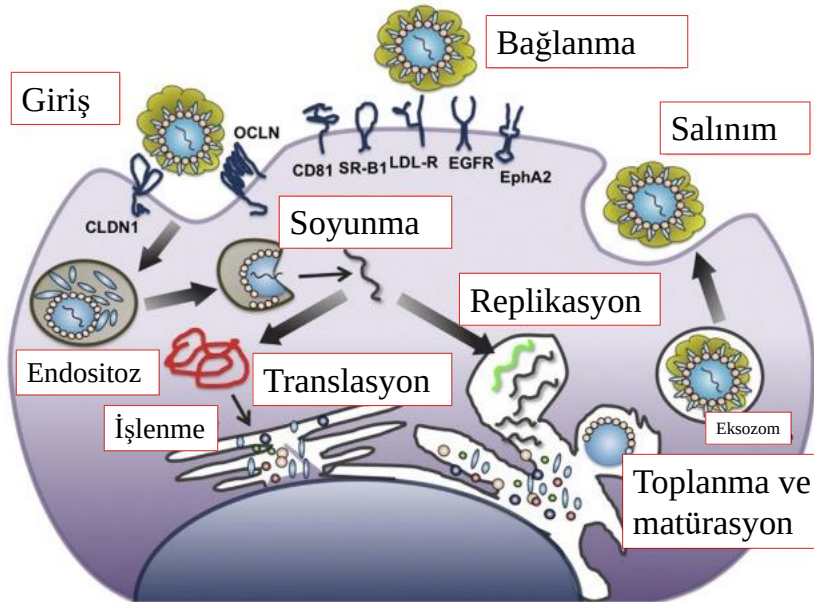
2.2. HEPATİT C VİRÜSÜ VE YAŞAM DÖNGÜSÜ

HCV yaşam döngüsü, bir virionun kan dolaşımı sırasında hepatosit membranının dış yüzeyi ile etkileşmesiyle başlar (13). Virüs, CD81, LDL reseptörü, EGF reseptörü, NPC1L1 (Niemann Pick-C1-like1), SR-B1 (human scavenger reseptör-B1), DC-SIGN, L-SIGN ve sıkı bağlantı proteinleri olan claudin-1 (CLDN1) ve okludin (OCLN) gibi hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak bir dizi reaksiyon sonrasında klatrin aracılı endositozla hedef hücrenin içine girer (16) (Şekil 2.2). Hücre girişi, antiviral tedavi için önemli bir hedef sunan viral enfeksiyon ve replikasyonun ilk adımıdır (13).

Hücre içine girişin ardından endozomda meydana gelen düşük pH (asitleşme) ile tetiklenen, virüsün zarf proteinlerinde konformasyon değişikliği sonucu endozomal membranla füzyon gerçekleşir. Kapsidin soyulması ile translasyonu sağlayacak olan mRNA sitoplazmaya salınır. Viral translasyon, ER ile bağlantılı olarak meydana gelir ve oluşan poliprotein, hem konakçı hem de viral proteazlar tarafından proteolitik bölünmeye uğrar. Böylece yapısal ve yapısal olmayan proteinler oluşur (11,17).

Yapısal olmayan proteinler ve bazı konakçı faktörler, negatif iplikçikli replikatif ara madde yoluyla HCV-RNA genomunun birden fazla kopyasını sentezleyen bir replikasyon kompleksi oluşturur (17). Replikasyonun bütün aşamaları sitoplazmada gerçekleşir. HCV ile kronik enfekte bir kişide replikasyon hızı 10^{12} virüs/gün olup çok yüksektir (11).

Yeni üretilen virionlar, E1 ve E2 glikoproteinlerini içeren zarf yapısını kazandıkları ER’de, endojen lipoproteinlerle birleşerek matüre olurlar. Golgi bağımlı egzozitoz veya hücreden bağımsız mekanizmalarla hücre dışına salınırlar (17) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. HCV replikasyon döngüsü (17).

2.3. GENOTİP

HCV’nin replikasyon hızının çok yüksek olması ve viral RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesine sahip NS5B proteininin hata düzeltme (proofreading) özelliğinin olmaması nedeniyle yüksek hata oranları sonucu çok sayıda genotip ve türümsüler (quasispecies) meydana gelir (18).

HCV'nin tanımlanmış 7 farklı genotipi ve 100 civarında subtipi mevcuttur. Bu genotip ve subtipler farklı biyolojik ve klinik özellikler sergiler. Genotipler birbirinden %30-33 oranında, subtipler ise %20-25 oranında nükleotid düzeyinde farklılık gösterir (19).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

Birçok ülkede yetersiz tanı, yetersiz bildirim ve sistematik süveyans eksikliği nedeniyle HCV'nin küresel yaygınlığına ilişkin kesin tahminler oluşturmak zordur. DSÖ'nün 2022 yılına ait verilerine göre dünya çapında 58 milyon kişi KHC enfeksiyonuna sahiptir ve her yıl yaklaşık 1.5 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir (2). Bunların %70'inden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde ikamet etmektedir (20).

Yıllık HCV görülme sıklığı çoğu ülkede 1970-2005 yılları arasında zirveye ulaşmıştır. Birçok yüksek gelirli ülkede damar içi madde kullanan kişilerde dahi görülme sıklığı azalsa da, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), bazı düşük ve orta gelirli ülkelerde sürekli yüksek ve artan görülme sıklığı rapor edilmiştir (1). HCV yükünün en yüksek olduğu ülkeler arasında Çin, Hindistan, Pakistan, Rusya ve ABD yer almaktadır (20). Diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun görülme sıklığı (%4-20) genel popülasyona göre daha yüksektir (21).

HCV genotiplerinin ve alt tiplerinin dağılımı dünya çapında coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir (22). Genotip 1, küresel olarak dünyada en sık rastlanan HCV genotipi olup tüm HCV enfeksiyonlarının %46'sından sorumludur. Genotip 3 enfeksiyonları dünya genelinde %30 oranında görülürken, genotip 2, 4 ve 6 tüm vakaların %23'ünden, genotip 5 ise geriye kalan %1'den azından sorumludur. Genotip 7, şimdiye kadar Orta Afrika kökenli çok az hastada tespit edilmiştir (19).

HCV genotip 1, Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa, Avustralya, Orta ve Doğu Asya'da yaygındır. Genotip 3, Hindistan ve Pakistan'daki enfeksiyonların çoğundan sorumludur. Genotip 4 ise Mısır, Orta ve Sahra altı Afrika'da baskındır (1).

Türkiye’deki epidemiyolojik çalışma sonuçlarına göre KHC enfeksiyonu Türk toplumunda yaklaşık %1 oranında görülmektedir. En sık HCV genotipi %92 ile genotip 1 olup bunu genotip 3, 2 ve 4 takip etmektedir (3).

Genotip ve alt tip belirlemenin klinik önemi pangenotipik DEA tedavinin yaygınlaşmasıyla azalmış olsa da HCV genotipi doğal seyri, karaciğer hastalığının ilerlemesini ve tedaviye yanıtı etkileyebilir (23). Örneğin; seçilecek pangenotipik tedavi protokolünü ve süresini etkilediği için genotip 3 hastaların tanımlanmasına, naif/deneyimli ayırımına ve siroz durumunun belirlenmesine ihtiyaç devam etmektedir (24).

2.5. BULAŞMA YOLLARI

HCV güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları, ortak enjeksiyonla damar içi uyuşturucu kullanımı, güvenli olmayan tıbbi prosedürler (kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, diyaliz ve kontamine kolonoskopi gibi) başta olmak üzere, daha az oranda da cinsel yol ve anneden bebeğe geçiş gibi enfekte kanla temas yoluyla bulaşabilmektedir (2). KHC enfeksiyonu olan donörden organ nakli yapılan alıcıya HCV bulaşabilir (25). Dövme, jilet paylaşımı ve piercing yoluyla bulaş da mümkündür (17).

HCV-RNA’sı saptanabilir düzeyde olan anneden doğan bebeklerde HCV enfeksiyonuna yakalanma riski yaklaşık %5’tir. Annede insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile koenfeksiyon (%10), yüksek HCV-RNA ($\geq 6 \cdot 0 \log_{10}$ IU/mL) düzeyi, amniyosentez, uzun süreli membran rüptürü ve invaziv fetal monitörizasyon ile ilişkili olarak risk artar (1).

HIV ile yaşayan ve erkeklerle seks yapan erkeklerde (ESE) cinsel permukozal yolla bulaş riski daha yüksektir. Bu popülasyonda kondomsuz anal ilişki, çok sayıda cinsel partner, damar içi madde kullanımı ve grup seks gibi riskli davranışlar nedeniyle HCV bulaşma riski artmaktadır (11). Tek eşli heteroseksüel partnerler arasında cinsel yolla bulaş riski (yılıda $<0.1\%$) son derece düşüktür (26).

Yüksek gelirli ülkelerde, yüksek risk altındaki nüfusu damar içi madde kullananlar, gey veya biseksüel erkekler ve HIV ile yaşayan ESE’ler oluşturmaktadır

(1). Düşük ve orta gelirli ülkelerde enfeksiyonların büyük bir kısmına güvenli olmayan sağlık hizmeti uygulamaları ve ortak enjeksiyonla damar içi uyuşturucu kullanımı neden olmaktadır (17).

Uyuşturucu kullanan kişiler, cezaevinde kalanlar, HIV ile yaşayan bireyler, ESE'ler, diyaliz hastaları, sağlık hizmeti sağlayıcıları, alkol kullanım bozukluğu olan kişiler ve perinatal olarak maruz kalan yenidoğanlar HCV bulaşı açısından risk altındadır (27).

2.6. KLİNİK

2.6.1. Akut Hepatit C (AHC)

AHC, enfekte kişilerin yaklaşık %90'ında asemptomatiktir (28). Semptomatik seyreden hastalarda sarılık, bulantı, beyaz renkte dışkı, koyu renkli idrar ve sağ üst kadranda ağrısı gibi nonspesifik belirtiler görülebilir. Semptomlar genellikle HCV'ye maruz kaldıktan sonra 2 ila 26 hafta içinde, ortalama 7 ila 8 hafta sonra gelişir. Akut hastalık 2 ila 12 hafta sürebilmektedir (29).

AHC enfeksiyonu olan hastalar genellikle yüksek serum transaminaz seviyeleriyle (normal üst sınırın 10-20 katından daha yüksek) karakterizedir. Semptomatik hastalarda aminotransferazlar, klinik semptomların başlamasından kısa bir süre önce ve genellikle anti-HCV antikorları saptanmadan önce artmaya başlar. Ancak sıklıkla dalgalı seyir gösterip normale dönebildiğinden başvuru anında tüm hastalarda yüksek seviyeler görülmeyebilir (29).

AHC'de en erken oluşan serum belirteci, maruziyetten 1-2 hafta sonra ortaya çıkan HCV-RNA'dır. 7-8 hafta sonra anti-HCV yanıtı tespit edilebilir, bu süre immüsupresyonu olan hastalarda 48 haftaya kadar uzayabilir. Vakaların %20'sinde hepatit C, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık yoluyla kendiliğinden iyileşir. HCV-RNA enfeksiyondan sonraki 3-4 ay içinde tespit edilemez hale gelir. AHC'ye bağlı fulminan karaciğer yetmezliği istisnai bir durumdur (28). Son güncelleme ile AASLD/IDSA kılavuzlarında da AHC enfeksiyonu doğrulanmış kişilerin, 6 ay spontan klirens beklenmeksizin KHC enfeksiyonu olanlarla aynı şekilde DEA'larla tedavi edilmesi önerilmektedir (30).

2.6.2. Kronik Hepatit C (KHC)

Vakaların yaklaşık %70-80'inde bağışıklık sistemi, enfeksiyonun akut fazı sırasında HCV'yi yok etme kapasitesine sahip değildir. Akut enfeksiyondan sonra viral replikasyon 6 aydan fazla devam ederse kronik hepatit kabul edilir (31). Genç yaşta HCV ile enfekte olanlarda kronikleşme oranı daha düşüktür (32). Çoğu hasta kronik hepatit aşamasında asemptomatiktir. Yorgunluk, halsizlik, uyku bozuklukları, artralji veya miyalji gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Transaminaz seviyeleri orta derecede artmış veya normal olabilir (31).

40 yaş üzerinde olmak, erkek cinsiyet, HIV ile koenfekte olmak, yüksek vücut kitle indeksi, yağlı karaciğer ve alkol tüketimi kronik enfeksiyonun ilerlemesini hızlandırmaktadır (28). 10-30 yıl sonra hastaların yaklaşık %20-30'unda siroz gelişir. Sirotik hastalarda komplikasyonlardan ölüm riski yılda %4, HSK gelişme riski yılda %1-5'tir. HSK tanısı alan hastaların üçte biri, tanıdan sonraki 1 yıl içinde ölmektedir (31).

Genel olarak sirotik hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %50'dir (33). Ülkemizde karaciğer transplantasyonunun nedenleri arasında HCV, ikinci sırada yer almaktadır (32). Esas olarak dekompanse siroz karaciğer transplantasyonunun önde gelen nedenidir (33).

2.6.3. Kronik Hepatit C'nin Ekstrahepatik Bulguları

HCV'nin karaciğer dışında birçok dokuyu etkilediği ve KHC tanılı hastaların yaklaşık %74 kadarının en az bir ekstrahepatik belirti ile karşımıza çıkabildiği gösterilmiştir (4). Esansiyel mikst kriyoglobulinemi, lenfoma, böbrek hastalığı (özellikle membranoproliferatif glomerulonefrit), tiroidit ve otoantikörlerin varlığına seyreden otoimmün bozukluklar, insülin direnci, tip 2 diyabet, nörolojik bozukluklar, porfiri kutanea tarda ve liken planus gibi dermatolojik hastalıklar HCV ile ilişkilendirilen ekstrahepatik bulgular arasındadır (34). HCV ile ilişkilendirilen ekstrahepatik bulgulardan yalnızca birkaçının ekstrahepatik dokulardaki HCV enfeksiyonuyla doğrudan ilişkili olduğu, çoğunda HCV'nin tetiklediği immün aracılı mekanizmaların sorumlu olduğu gösterilmiştir (4).

2.7. DOĞAL SEYİR

KHC'nin doğal seyri kısmen tanımlanmıştır. Primer HCV enfeksiyonu, vakaların %60-70'inde tamamen asemptomatiktir; ancak hastaların %80'inde enfeksiyon kronikleşir.

Enfeksiyon anındaki yaş, enfeksiyonun edinilme yolu, viral yük, diğer hepatit virüsleri veya HIV ile koenfeksiyon durumu, bağışıklık durumundaki değişikliklerin yanı sıra beraberinde alkol tüketimi, aşırı demir yükü, obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci olması hastalığın seyrini, şiddetini ve ilerleyişini değiştirebilir (35).

Virüsü taşıyan kişilerin %20-40'ında, özellikle güçlü nekro-enflamasyon ve/veya karaciğer hasarına eşlik eden faktörlerin varlığında, kronik hepatit durumu 20-30 yıl sonra siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve HSK'ya ilerler (35).

Kronik hastalığın ilerlemesi, kronik hasar mekanizmasıyla organ fonksiyon kaybına, fibrotik dokunun ilerleyici birikimine ve parankimal yapının bozulmasına yol açar. Bu durum da karaciğer fibrozu ve sirozla sonuçlanır. Siroz, hepatosit rejenerasyonunun artmasıyla normal karaciğer yapısını değiştirir ve HSK gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Kompanse sirozlu bir hastanın dekompanse hale dönüşme riski yıllar geçtikçe artmaktadır. Karaciğer sirozu ve komplikasyonları (portal hipertansiyon, özofagus varisleri, splenomegali, asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit ve HSK) yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (35).

2.8. TANI

HCV'nin küresel olarak ortadan kaldırılmasına yönelik en büyük zorluklardan biri yeterli tanı konulamamasıdır (16). DEA'ların kullanıma girmesiyle HCV enfeksiyonunun tedavisinde devrim niteliğinde bir çağ başlamış olmasına rağmen KHC enfeksiyonu olanların yalnızca %21'ine teşhis konmuş ve %13'üne tedavi başlanmıştır (36). Düşük tanı oranı, kaynakları kısıtlı ülkelerde önemli bir engeldir ve temelde KHC enfeksiyonunun tanı ve takibi için gerekli olan moleküler testlerin maliyetinden kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak KHC enfeksiyonunun

uzun yıllar asemptomatik veya hafif klinik semptomlarla seyretmesi nedeniyle, HCV ile enfekte bireylerin çoğu enfeksiyondan habersizdir (16).

2.8.1. Laboratuvar Testleri

HCV tanısında rutin kan testleriyle beraber hem serolojik hem de nükleik asit bazlı moleküler laboratuvar testleri kullanılmaktadır (31).

Anti-HCV Antikorları: HCV enfeksiyonunun tarama ve tanısı, serolojik olarak üçüncü nesil enzim immünolojik test (EIA) yöntemiyle anti-HCV antikor tayinine dayanmaktadır. Üçüncü nesil EIA testleri, kor, NS3, NS4 ve NS5 bölgelerinden gelen antijenleri içeren çoklu antijen formatını kullanır. HCV alımını takiben 4-6 hafta sonra antikor pozitifleşmekte olup sadece etken ile karşılaşıldığının göstergesidir (37). KHC düşünüldüğünde, üçüncü nesil EIA testlerinin duyarlılığı %99'un üzerindedir. Anti-HCV pozitif olması akut, kronik veya geçmişte HCV enfeksiyonu geçirip bağışıklık kazanmış ve artık viremişi olmayan kişileri ayırt edememektedir. Bu ayırım için HCV-RNA veya çekirdek antijen testi çalışılması gerekir (28).

HCV-RNA: Hastaların serum ve plazmasında viremiyi tespit etmek ve aktif enfeksiyonun varlığını veya yokluğunu doğrulamak için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), ters transkriptaz PCR, transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) ve dallanmış DNA (bDNA) gibi farklı moleküler tekniklerle HCV-RNA tespit edilebilir (38). HCV-RNA'nın saptanmasına yönelik nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) geleneksel olarak kantitatif ve kalitatif olarak iki kategoriye ayrılmıştır (39). HCV enfekte hastaların tedavi yanıtı HCV-RNA takibi ile değerlendirilmektedir (30).

Anti HCV negatif sonuçlanan immünsuprese hastalarda (kronik hemodiyaliz alanlar, böbrek nakli alıcıları vb.), serolojik test sonucunun yanlış negatif çıkma olasılığı yüksek olanlarda ve HCV serokonversiyonu için pencere dönemi sebebiyle yüksek enfeksiyon riski taşıyanlarda HCV-RNA istenmelidir (38). Otoimmün hastalıklar veya aşılama sonrasında anti HCV yalancı pozitifliği saptanabildiğinden HCV-RNA ile doğrulama yapılmalıdır (40).

HCV çekirdek (kor) antijen testi: Viral partikülün bir bileşeni olan HCV çekirdek proteinini (HCVcAg) tespit etmede farklı immünolojik testler geliştirilmiştir. NAT'ın mevcut olmadığı ve kaynak kısıtlılığının olduğu yerlerde, DSÖ kılavuzları viremiyi doğrulamak ve aktif HCV enfeksiyonu tanısını koymak için alternatif bir test olarak özgül monoklonal antikor aracılı HCVcAg testinin kullanılmasını önermektedir (41). HCVcAg testi, HCV-RNA testine kıyasla daha hızlı, daha ucuz ve daha yüksek viral yük saptayabilmektedir. Ancak HCVcAg testinin hassasiyeti HCV-RNA testinden düşüktür (38).

2.8.2. Direkt ve İndirekt Serum Göstergeleri

Çok sayıda non invaziv serum fibrozis belirteci günümüzde karaciğer biyopsisinin yerini almıştır (42). Karaciğer ilişkili enzimlerden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), γ -glutamil tansferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP); karaciğer tarafından üretilen veya işlenen moleküllerden serum albumin, bilirubin, trombosit sayısı (PLT), International Normalized Ratio (INR), γ -globulin ve apolipoprotein A1 seviyelerinin ve inflamasyon, fibrojeniz, fibrinoliz veya yıldız hücre aktivasyonu belirteçlerinin (YKL-40, hiyaluronik asit, prokollajen III N-peptid, TGF- β , α 2-makroglobulin, α 2-globulin) doğrudan veya dolaylı olarak ölçümleri kullanılarak geliştirilen farklı algoritmalar mevcuttur. Bu algoritmalarından en erişilebilir ve uygulanabilir olanı, fibrozis 4 indeksini (FIB-4) ve AST-PLT oranı indeksini (APRI) içerenlerdir (11,43).

APRI, ilerlemiş fibrozis veya siroz olasılığını tahmin etmek için AST ve PLT'yi kullanır. İlerlemiş fibrozis veya siroz için negatif prediktif değeri (NPD) yüksektir. FIB-4, ilerlemiş fibrozis ve siroz olasılığını tahmin etmek için AST, ALT, PLT ve hasta yaşını kullanır. İlerlemiş fibrozis için NPD'si yüksektir (11,42).

2.8.3. Görüntüleme Yöntemleri

KHC enfeksiyonuyla ilişkili kronik karaciğer hastalığının ciddiyetinin ve fibrozisin değerlendirilmesi, başlangıç, hasta takibi (örneğin; sirozlu hastalarda HSK taraması, özofagus varislerinin varlığını değerlendirmek için endoskopi) ve HCV tedavisine ilişkin karar vermede kritik öneme sahiptir (38). Bu amaçla non-invaziv

olan ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve elastografik yöntemler kullanılabilmektedir (11).

USG/BT/MR: Bu görüntüleme yöntemleri ile ileri evre fibrozis, siroz, HSK, asit, splenomegali, portal hipertansiyon, intraabdominal varisler, hepatik nodüller ve karaciğer hipertrofisi tespit edilebilmektedir. USG, siroz tanısını koymada diğerlerinden daha duyarlıdır. Ancak hafif veya orta dereceli fibrozisin tespitinde hassas değildir. HSK taramasında USG tercih edilmekteyken, tanısı için MR kullanılmaktadır (11).

Elastografik yöntemler: Karaciğer sertliğini dokuda yayılan makaslama dalgalarının hızının ölçülmesiyle dolaylı ve güvenilir bir şekilde değerlendirmek için transient elastografi (FibroScan-TE), akustik güç dalgası (ARFI), magnetik rezonans elastografi (MRE) gibi yeni invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Kadın cinsiyet, obezite, ileri yaş (>52) ve işlemi yapacak personelin deneyimsizliği yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir. Yakın zamanda gıda tüketilmiş olması ve akut inflamasyon durumu yanlış pozitiflik oluşturabilir (11).

2.8.4. Biyopsi

Karaciğer biyopsisi, hepatik fibrozis değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edilse de invaziv bir yöntemdir. Çok düşük de olsa ciddi kanama, başka organların perforasyonu olması ve ölüm gibi komplikasyon riskine sahiptir. Ayrıca yetersiz örnekleme veya örnekleme hatası da mümkündür (38).

Patologlar tarafından değerlendirmede görüş farklılıkları olabildiğinden bu farklılıkları en aza indirmek amacıyla hastalık aktivitesi (derece) ve fibrozis (evre) için ayrı ölçümler kullanılmaktadır. Ishak evrelemesi (6 puanlık ölçek), Knodell histolojik aktivite indeksi (HAI) (18 puanlık ölçek) ve METAVİR sistemi gibi birçok puanlama sistemleri mevcuttur. METAVİR sistemi en yaygın kullanılanıdır (30).

Karaciğer nekroinflamasyonunun ve fibrozisin değerlendirilmesinde, enfeksiyonun ilerleme hızının tespitinde, nonalkolik steatohepatit (NASH) ve alkole bağlı karaciğer hasarı gibi bilinen veya şüphelenilen diğer komorbid durumların eşlik

etmesi durumunda karaciğer biyopsisi faydalıdır. Tedavi başlangıcında karaciğer fibrozis evresi belirlenirken radyolojik olarak FibroScan gibi elastografik bir yöntem ile APRI ve FIB-4 gibi non invaziv serum biyobelirteçleri birlikte kullanılmalıdır. Karaciğer biyopsisi, belirsizliğin veya potansiyel ek etiyolojilerin eşlik ettiği vakalara saklanmalıdır (7).

2.9. TEDAVİ

HCV'nin kronik hepatit, siroz ve HSK'ya neden olmada önemli bir rolü olduğundan, tedavinin amacı HCV enfeksiyonunu iyileştirmek ve komplikasyonlarını önlemektir. Antiviral tedavi ile KVY elde edilmesinin fibrozun gerilemesinde ve klinik iyileşmede etkili olduğu bilinse de tedaviye rağmen HCV, karaciğer dokusunda ve ekstrahepatik bölgelerde varlığını sürdürebilir. Bu durum KVY elde edildikten sonra vireminin yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanan geç relaplara neden olabilir (21).

Geçmişte KHC tanılı hastalarda tek seçenek olarak, uzun süreli (24-72 hafta) pegile interferon (Peg-IFN) bazlı rejimler tercih edilmekteydi. Antiviral etkinliği ve tedavi başarı oranlarını arttırmak için oral biyoyararlanımı yüksek olan ribavirin ile birlikte kullanılmaktaydılar (21). Ancak bu rejimlerin, KVY oranları düşüktü ve olumsuz yan etkileri fazla görülmekteydi (35). HCV'nin yapısal olmayan proteinlerini hedefleyerek viral replikasyonu ve enfeksiyonu engelleyen ilaçlar olan DEA'lar son on yıldır tedavinin temelini oluşturmaktadır (1). Ribavirin (RBV), dekompanse siroz dahil tüm sirotik hastalarda ve genetik olarak direnç ile ilişkili dizilimleri (örneğin, RAS) olan tedavisi zor popülasyonlarda DEA tedavinin etkinliğini artırmaktadır (11).

DEA'lar HCV poliproteininin işlenmesini engelleyen NS3/NS4A proteaz inhibitörleri (-previr ile biten ilaçlar), viral toplanmayı engelleyen NS5A kompleksi inhibitörleri (-asvir ile biten ilaçlar) ve HCV-RNA replikasyonunu bloke eden NS5B polimeraz inhibitörleri (-buvir ile biten ilaçlar) olmak üzere üç gruba ayrılır. Bu DEA sınıflarının her biri çeşitli ilaçları içerir ve şu anda klinik uygulamada bu onaylanmış üç sınıftan kombinasyonlar önerilmektedir. Bu kombinasyonlar minimum yan etkiyle

yüksek kür oranları, daha iyi tolere edilebilirlik ve daha kısa tedavi süresi sağlar (1,22).

2.9.1. Tedavi Endikasyonları

Yakın zamanda edinilmiş veya kronik HCV enfeksiyonu olan, daha önce tedavi görmemiş veya tedavi deneyimli tüm hastalar gecikmeden tedavi edilmelidir (30).

Kompanse (Child-Turcotte-Pugh A) ve dekompanse (Child-Turcotte-Pugh B ve C) siroz (Tablo 2.1) dahil ciddi fibrozis (METAVİR skoru F2 veya F3) veya sirozu (METAVİR skoru F4) olan hastalarda, klinik olarak anlamlı ekstrahepatik belirtileri olan hastalarda (örneğin; HCV ilişkili mikst kriyoglobulinemiye bağlı semptomatik vaskülit, HCV immunkompleks ile ilişkili nefropati ve non-Hodgkin B hücreli lenfoma), karaciğer transplantasyonundan sonra HCV nüksü olan hastalarda, eşlik eden komorbiditeler (örneğin; karaciğer dışı solid organ veya kök hücre nakli alıcıları, diyabet, HBV ve HIV koenfeksiyonları) nedeniyle hızlı bir şekilde karaciğer hastalığı gelişme riski olanlarda ve HCV bulaştırma riski yüksek olan bireylerde (damar içi uyuşturucu madde enjekte edenler, yüksek riskli cinsel aktivitelerde bulunan ESE'ler, hamile kalmayı düşünen çocuk doğurma çağındaki kadınlar, hemodiyaliz hastaları ve mahkumlar) acil tedavi düşünülmelidir (7,44).

Tablo 2.1. Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflandırması (44).

Klinik ve Laboratuvar Bulguları	Puanlar		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albümin (gr/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4

Sınıf A (≤ 6 puan): Kompanse siroz, Sınıf B (7-9 puan): Ciddi fonksiyonel bozukluk, Sınıf C (≥ 10 puan): Dekompanse siroz

2.9.2. Tedavi Kontraendikasyonları

HCV'nin DEA ilaç kombinasyonlarıyla tedavisine yönelik çok az kontraendikasyon vardır. Belirli sitokrom P450/P-gp indükleyici ajanların (karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi) kullanımı, DEA konsantrasyonlarının önemli derecede azalması riski nedeniyle diğer ilaçlara geçiş şansı yoksa tüm DEA rejimlerinde kontraendikedir (7).

Grazoprevir, glekaprevir veya voksilaprevir gibi HCV proteaz inhibitörü içeren tedavi rejimleri dekompanse (CTP B veya C) sirozlu hastalarda ve daha önce dekompanse atakları geçirmiş hastalarda kontraendikedir (45).

Karaciğerle ilişkili olmayan komorbiditeler nedeniyle sınırlı yaşam beklentisi olan hastalara tedavi verilmesi genellikle önerilmez (7).

2.9.3. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Kronik karaciğer hastalığının doğal seyrini, ilerlemesini veya tedavi seçeneklerini etkileyebilecek komorbiditeler araştırılmalıdır (46). Tüm hastalar geçmiş veya mevcut HBV enfeksiyonu (HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG), HIV enfeksiyonu (anti-HIV) ve HAV (anti HAV IgG) bağışıklığı açısından taranmalıdır.

Bağıışıklığı olmayan hastalara HBV ve HAV aşısı önerilmelidir. Alkol tüketimi ve madde bağıımlılığı sorgulanmalı ve danışmanlık verilmelidir. Ekstrahepatik belirtiler açısından test edilmeli, diyabet varlığı, obezite durumu ve ilaca bağılı hepatotoksisite riski açısından değerlendirilmelidir (7).

Tedavi öncesi karaciğer hastalığının ciddiyeti belirlenmelidir. İlerleyici köprüleşen fibrozis (METAVİR skoru F3) veya siroz (METAVİR skoru F4) tanısı koymak gerekir; çünkü bazı tedavi rejimlerinin ayarlanması, tedavi sonrası prognoz ve HSK sürveyansı açısından her 6 ayda bir takip gerekliliği fibrozisin derecesine bağılıdır. Sirozlu hastaların özofagus varisleri de dahil olmak üzere portal hipertansiyon açısından değerlendirilmesi gerekir. KHC’de tedavi öncesi karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yerine invaziv olmayan yöntemler kullanılmalıdır. Karaciğer sertliği ölçümü, KHC hastalarında karaciğer fibrozisini ve portal hipertansiyon varlığını değerlendirmek için kullanılabilir. Hem karaciğer sertliğinin ölçümü hem de serum fibrozis biyobelirteçlerinden APRI ve FIB-4, sirozun ve fibrozisin olmamasının tanımlanmasında iyi performans gösterirken, orta dereceli fibrozisin belirlenmesinde daha az başarılıdırlar (47).

DEA rejimlerle tedaviye başlamadan önce tüm reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, bitkisel ürün ve vitamin preparatları, her türlü uyuşturucu kullanımı dahil olmak üzere tam ve ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. İlaç-ilaç etkileşimleri için <https://www.hep-druginteractions.org/> sitesinden risk değerlendirmesi yapılarak etkileşen ilacın kesilmesi veya HCV tedavisi sırasında potansiyel etkileşim riski daha az olan alternatif ilaca geçilmesi açısından ilgili branşlardan konsültasyon istenmelidir (7,30).

DEA tedaviye başlamadan önceki 3-6 ay içinde tam kan sayımı, INR, hepatik fonksiyon paneli (serum albümin, ALT, AST, alkalen fosfataz (ALP), total ve direkt bilirubin), kreatinin ve eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı); tedavi başlamadan önceki herhangi bir zamanda kantitatif HCV-RNA, pangenotipik olmayan bir rejim tercih edilecekse HCV genotip ve subtipi test edilmelidir (30). Tedavi naif ve non-sirotik hastalarda pangenotipik bir rejim başlanması düşünülüyorsa, tedavi öncesi

genotip bakılmasına gerek yoktur. Ancak sirotik veya tedavi deneyimli ise HCV genotiplendirme test imkanı mevcutsa, tedaviye erişimi engelleme veya geciktirmeye yol açmayacaksa tedavi öncesinde istenmesi faydalıdır (7).

2.9.4. DEA Tedavi Seçenekleri

NS3/4A Proteaz İnhibitörleri: HCV replikasyonunu NS3/4A serin proteazı inhibe ederek engellerler. Boceprevir ve telaprevir, Peg-IFN + RBV ile kombine olarak genotip 1 HCV enfeksiyonu için kullanılmak üzere 2011’de onay almıştır. Bu ajanların kullanımı sık doz uygulama gerekliliği, sınırlı genotip kapsamı, zayıf tolere edilebilirlikleri ve düşük etkinlikleri nedeniyle sınırlıydı. Daha geniş bir virüs yelpazesine karşı etkili olan ve günde bir kez kullanılan birinci nesil proteaz inhibitörlerinden simeprevir (SMV), grazoprevir (GZR) ve paritaprevir (PTV) DEA kombinasyon tedavilerinin bir parçası olarak ilk kez 2013’te kullanıma sunuldu. Pangenotipik olmaması, dirence karşı düşük genetik bariyerli olması ve ciddi karaciğer hastalığı olanlarda (özellikle dekompanse hastalık) güvenli olmaması birinci nesil proteaz inhibitörlerinin kısıtlılığıydı (11).

İkinci nesil NS3/4A proteaz inhibitörlerinden voksilaprevir (VOX) ve glekaprevir (GLE), pangenotipik, dirence karşı yüksek genetik bariyere sahip ve sirotik hastalarda daha güvenlidir. Ancak her ikisi de dekompanse sirozu olan hastalarda kontraendikedir (11).

NS5A İnhibitörleri: HCV’nin replikasyonu ve biçimlendirilmesinde gerekli enzimatik olmayan bir fosfoprotein olan NS5A proteininin inhibitörleri bu grubu oluşturur. Bu grubun ilaçları pangenotipik ve dirence karşı düşük genetik bariyerlere sahiptir. Birinci nesil NS5A inhibitörlerinden ledipasvir (LDV), ombitasvir (OBV), daklatasvir (DCV) ve elbasvir (ELB), velpatasvir (VEL) ve ikinci nesil NS5A inhibitörü olan pibrentasvir (PIB) sabit doz kombinasyon rejiminin bir parçası olarak onaylanmıştır (11).

NS5B Polimeraz İnhibitörleri: HCV-RNA replikasyonunu inhibe eden NS5B polimeraz inhibitörleri, nükleos(t)id inhibitörleri (NI) ve non-nükleos(t)id inhibitörleri (NNI) olarak iki gruba ayrılmaktadır. NNI’ler, NI’lara göre daha dar bir

genotipik aktivite aralığına ve dirence karşı daha düşük bariyere sahiptir. NI grubunun tek üyesi olan pirimidin nükleozid analog inhibitörü sofosbuvir (SOF), geniş bir pangenotipik aktiviteye sahip zincir sonlandırıcı bir ön ilaçtır. Günümüzde yaygın olarak çeşitli sabit dozlu kombinasyon terapilerinin bir bileşeni olarak kullanılmaktadır. Kullanım onayı alan tek NNI ise dasabuvir (DSV)'dir (11).

DEA ilaçların sınıflandırılması Tablo 2'de sunulmuştur (11). KHC hastalarının güncel tedavisi ise Tablo 3 ve 4'te EASL (European Association for the Study of the Liver) 2020 kılavuzu önerileri doğrultusunda sunulmuştur (7).

Tablo 2.2. DEA ilaç grupları

NS3/4A proteaz inhibitörleri	NS5A inhibitörleri	NS5B polimeraz inhibitörleri
Simeprevir	Ledipasvir	Sofosbuvir (Nükleosid inhibitörü)
Grazoprevir	Ombitasvir	Dasabuvir (Non-nükleosid inhibitörü)
Paritaprevir	Daklatasvir	
Voksilaprevir	Elbasvir	
Glekaprevir	Velpatasvir	
Asunaprevir	Pibrentasvir	

Çalışmamızdaki hastaların tedavi düzenlenmesi için başta her yıl revize edilen ülkemizin SUT yönergesine uygun olmak şartıyla EASL 2016, EASL 2018 ve EASL 2020 kılavuzları kullanılmıştır (7,46,48). EASL 2020 kılavuzundan farklı olarak EASL 2016 kılavuzunda sirotik olmayan veya kompanse sirotik (CTP A), HCV monoenfekte veya HCV/HIV ile koenfekte, tedavi naif veya deneyimli genotip 1 (1a ve 1b), 4, 5 ve 6 için SOF/LDV $\pm$ RBV, genotip 1 (1a ve 1b) ve 4 için PrO $\pm$ DSV $\pm$ RBV tedavi rejimi öneriler arasındaydı (46). EASL 2018'de ise yalnızca genotip 1b için PrOD rejimi önerilmektedir (48).

Tablo 2.3. KHC hastalarında genotipe dayalı tedavi önerileri

Tedavi türü	Genotip	Siroz durumu	Önceki tedavi deneyimi	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/ELB
Genotip/ subtip	Genotip 1a, 1b, 2, 4, 5 ve 6	Sirotik olmayan	Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta (sadece genotip 1b)
			Deneyimli				
		Kompanse sirotik	Naif		12 hafta		
			Deneyimli				
	Genotip 3	Sirotik olmayan	Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır
			Deneyimli				
		Kompanse sirotik	Naif	Ribavirin ile 12 hafta	8-12 hafta	12 hafta	Hayır
			Deneyimli		16 hafta		

Tablo 2.4. KHC hastalarında basitleştirilmiş pangenetipik tedavi önerileri

Tedavi türü	Genotip	Siroz durumu	Önceki tedavi deneyimi	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/ELB
Genotip belirsiz/ Basitleşt irilmiş tedavi	Tüm genotipler	Sirotik olmayan	Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır
			Deneyimli				
		Kompanse sirotik	Naif		12 hafta		
			Deneyimli				

2.9.5. Tedavi Sonu Yanıt

HCV tedavisinin birincil hedefi, alt tespit limiti ≤ 15 IU/mL olan hassas bir kantitatif moleküler yöntemle değerlendirilen, tedavi tamamlandıktan sonra en az 12 hafta (KVY12) veya 24 hafta (KVY24) sonrasında serum veya plazmada saptanabilir HCV-RNA'nın yokluğu olarak tanımlanan KVY'ye ulaşmaktır (24). Hızlı virolojik yanıt (HVY), tedavinin birinci ayında (4. hafta) HCV-RNA saptanamamasıdır. Nüks, tedavi süresi sonuna kadar negatiflik elde edilmişken, tedavi kesildikten sonra yeniden serumda HCV-RNA tespit edilmesidir. Yanıtsızlık ise tedavi boyunca negatiflik elde edilememesi yani saptanabilir serum HCV-RNA varlığının devam etmesidir (7). KVY'ye ulaşmak, HCV bulaşmasını önler, HCV ile ilişkili hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonları önemli ölçüde azaltır ve yaşam kalitesini artırır (22). Hem immunsuprese (hemodiyaliz programında olan son dönem böbrek yetmezliği hastalar ve böbrek nakil alıcıları) hem de immunkompetan kişilerde böbrek ve dolaşım problemlerini iyileştirdiği ve daha iyi genel sağkalımla sonuçlandığı gösterilmiştir (38).

2.9.6. Tedavi Sonrası Takip

KVY sağlayan non-sirotik hastalar için takip, hiç enfekte olmamışlarla aynıdır. Hastada açıklanamayan karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişirse veya HCV enfeksiyonu için devam eden risk faktörleri varsa nüks açısından kantitatif bir HCV-RNA testi ile yıllık değerlendirme önerilir. KVY elde edilen sirotik hastalar, HSK açısından her 6 ayda bir karaciğer biyokimyasal testleri, tam kan sayımı ve hepatik USG ile, portal hipertansiyona bağlı varis kanaması riski açısından üst GIS endoskopi ile takip edilmelidir.

KVY'ye ulaştıktan sonra sürekli olarak anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanan hastalarda karaciğer hastalığının diğer nedenlerinin araştırılması önerilir (30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Araştırma protokol kodu 2023/96 olan çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.03.2023 tarihinde 2023-05-03 karar numarasıyla onay almıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Retrospektif ve kesitsel olarak tasarlanan çalışmamızda Haziran 2016 – Ocak 2023 tarihleri arasında S.B.Ü. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerine başvuran ve KHC enfeksiyonu tanısı konularak DEA ilaçlarla tedaviye başlanan, dijital kayıtlar üzerinden yeterli klinik veri sağlanabilen 233 hasta dahil edilmiştir. Hastaların verileri geriye dönük olarak hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Kronik HCV enfeksiyonu tanısı alan hastalar
2. Direkt etkili oral antivirallerle tedavi edilen hastalar
3. 18 yaş ve üzerindeki hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Tedavisi henüz devam eden hastalar
2. Tedavisi tamamlanıp da tedavi bitimi 12. hafta kontrolüne gelmeyen hastalar
3. 18 yaşını doldurmamış olanlar
4. HIV veya diğer hepatotrop virüslerle koenfekte hastalar

5. Gebeler

6. Yeterli klinik veri elde edilemeyenler

3.3. Tanımlar ve Referans Aralıkları

Çalışmaya dahil edilen hastaların altı aydan uzun süredir anti-HCV pozitifliği olması ile KHC enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Hastaların yaşı, cinsiyeti, uyruğu (Türkiye Cumhuriyeti, Suriye, Orta Asya veya Rusya), cezaevinde olup olmadığı bilgisi, DEA ilaç başlanma tarihi, ek hastalık/komorbidite olup olmadığı, ek hastalıklarının ne olduğu bilgisi (diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), hemodiyaliz alma, diğer), kullandığı diğer reçeteli ilaçları, alkol kullanım durumu, uyuşturucu/keyif verici madde kullanım durumu, batın USG, karaciğer biyopsisi yapılıp yapılmadığı, yapılmışsa karaciğer biyopsi fibrozis ve HAI sonucu, siroz durumu (non-sirotik/kompanse sirotik), daha önce tedavi alıp almadığı bilgisi (naif/deneyimli), başlanan tedavi rejimi (SOF/LDV ± RBV, SOF + RBV, PrOD ± RBV, GLE/PIB, SOF/VEL/VOX), tedavi öncesi HCV-RNA düzeyi ve HCV genotip bilgisi (1a, 1b, 2, 3, 4), tedavi öncesi, tedavinin 4. haftası, tedavi sonu ve tedavi bitimi 12. hafta kontrolünde bakılan glukoz, üre, kreatinin, eGFR, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albümin, alfa fetoprotein (AFP), beyaz küre sayısı (WBC), hemogloblin (HB), PLT, INR test sonuçları, tedavi sırasında görülen ve ilaç ilişkili olduğu kabul edilen yan etki gelişip gelişmediği ve yan etkinin ne olduğu hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden kaydedildi.

Çalışmamızda kullandığımız laboratuvar parametreleri için hastanemizin laboratuvarı tarafından standardize edilen glukoz için 74-106 mg/dL, üre için 17-43 mg/dL, kreatinin için erkekte 0.7-1.2 mg/dL, kadında 0.5-0.9 mg/dL; eGFR için >60 mL/dk/1.73 m², AST için kadında 0-32 U/L, erkekte 0-37 U/L; ALT için kadında 0-33 IU/L , erkekte 0-41 IU/L; GGT için kadında 0-36 U/L, erkekte 0-60 U/L; ALP için kadında 35-104 U/L, erkekte 40-129 U/L; total bilirubin için <1.2 mg/dL, albümin için 39-49 g/L, INR için 0.8-1.25, AFP için 0-7 µg/L, WBC için 3.7-10.1 10e3/uL, HGB için kadında 10.8-14.2 g/dL, erkekte 12.9-15.9 g/dL; PLT için 155-366 10e3/uL değerleri esas alınmıştır. HCV-RNA, 2016-2020 yılları arasında Rotor

Gene Qiagen sisteminde real time PCR yöntemi ile plazma örnekleri için valide edilen HCV-RNA PCR kitleri kullanılarak ve kantitasyon aralığı 35-17700000 IU/mL lineer aralığında çalışılmıştır. 2021 yılı itibariyle HCV-RNA testi Roche COBAS 6800 cihazında, COBAS HCV-RNA PCR kiti ile 15-100000000 IU/mL kantitasyon aralığında çalışılmıştır.

DEA'lar ülkemizde ilk olarak Haziran 2016'da SUT kapsamında geri ödemeye alınmıştır. Daha önceki SUT ile biyopsi şartı aranmazken, Haziran 2016 itibariyle tedavi naif hastalar için biyopsi yapılması şartı ve biyopside F3 ve üzeri fibrozis olması durumunda DEA tedavisi başlanabileceği belirtilmiştir (49). Hastaların kliniğimize başvurusu sonrası girişimsel radyoloji birimi tarafından yapılan karaciğer biyopsisi materyalleri, hastanemiz patoloji kliniğinde karaciğer biyopsisi konusunda deneyimli uzman patoloğlar tarafından değerlendirilmiştir. Pangenotipik rejimlerin kullanıma girmesiyle Ocak 2019'da güncellenen SUT ile biyopsi şartı kaldırılmıştır (6).

Çalışmamızda tedavi öncesi biyopsi yapılan hastalarda ISHAK ve Knodell histolojik aktivite indeksi kullanılarak fibrozis belirlendi. Fibrozis sonucu 0, 1, 2 olanlar düşük, 3 ve üzeri olanlar ise belirgin fibrozis olarak değerlendirildi. Ancak pangenotipik rejimlerin kullanıma girmesi sonrası biyopsi şartı kaldırıldığından her hastanın biyopsisi olmadığı için sirotik/non-sirotik ayrımı yapılırken tüm hastalar AST/ALT oranı, serum biyomarkerları olan AST, ALT, PLT ve yaş ile FIB-4 ve APRI skorlamaları, hastanın fizik muayene bulguları ve karaciğer USG ile birlikte değerlendirildi. Çalışmamızdaki sirotik hastaların hepsi kompanse sirotik (CTP A) olup, dekompanse sirotik hastalar (CTP B ve C) çalışmamıza dahil edilmedi.

Tedavinin 4. haftasında HCV-RNA saptanamaması hızlı virolojik yanıt (HVY), tedavi sonu bakılan HCV-RNA'nın yokluğu tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY), tedavi bitiminden 12 hafta sonra bakılan HCV-RNA'nın saptanamayacak düzeyde olması KVY, tedavi süresi sonuna kadar HCV-RNA negatifliği elde edilmişken tedavi kesildikten sonra yeniden serumda saptanabilir düzeyde HCV-RNA olması nüks olarak kabul edildi. Takip ettiğimiz hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. haftası, tedavi sonu ve tedavi bitimi 12. hafta kontrolünde istenen

laboratuvar parametrelerinin deęiřimi, tedavi sırasında geliřen ve ilaç ilişkili olduęu dūřünölen yan etkiler kaydedildi.

Araştırmamızın birincil sonuç değişkeni DEA'larla tedavi edilen KHC tanılı hastaların demografik, laboratuvar, radyolojik görüntöleme ve patoloji sonuçlarının değerlendirilmesi, ikincil sonuç değişkeni ise DEA'larla tedavi edilen KHC tanılı hastalarda KVV'nin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS v.21 paket programı ve Microsoft Excel programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilerin normalliği Kolmogrov-Smirnov testi, Shapiro-Wilk testi, histogram ve Q-Q plot grafikleri ile incelendi. Sürekli veriler normal dağılım gözlenmediğinden ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans ve yüzde n (%) ile gösterildi. Sürekli verilerde bağımsız 3 ve daha fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis, post hoc analizde Dunn testi kullanıldı. Sürekli verilerin bağımlı iki grup karşılaştırılmasında veriler normal dağılmadığı için Wilcoxon testi kullanıldı. Tedavi başlangıcı, tedavinin 4. haftası, tedavi sonu ve tedavi bitiminden 12 hafta sonraki değişimde sürekli verilerde bağımlı gruplar için Friedman test, post hoc analizde Dunn testi, kategorik verilerde Cochran Q testi kullanıldı. Kategorik verilerin bağımsız grup karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher exact testi kullanıldı. Tüm testler çift yönlüydü ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 117'si (%50,2) kadın, 116'sı (%49,8) erkek toplam 233 KHC hastası dahil edildi. Hastaların yaş ortancası 53 (18-92) ve yaş ortalamaları $51,4 \pm 16,2$ idi. Hastaların 197'si (%84,5) Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) vatandaşı idi. Bir veya birden fazla ek hastalığı olan 110 hasta (%47,2) mevcuttu. En sık eşlik eden komorbidite 67 hastada (%28,8) HT idi.

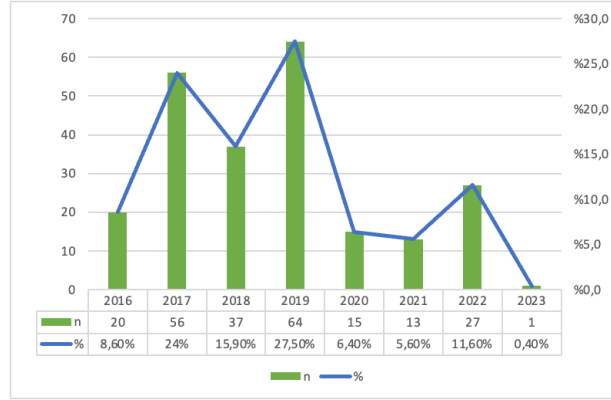
Hastaların 20'si (%8,6) 2016, 56'sı (%24) 2017, 37'si (%15,9) 2018, 64'ü (%27,5) 2019, 15'i (%6,4) 2020, 13'ü (%5,6) 2021, 27'si (%11,6) 2022, 1'i (%0,4) 2023 yılında tedaviye başlamıştı (Grafik 4.1).

Hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özelliklerinin incelenmesi

	Hasta (n=233)	Ortalama $\pm$ standart sapma	Ortanca (min-maks)
Yaş		51,4 $\pm$ 16,2	53 (18-92)
<65 n(%)	181 (77,7)		
≥ 65 n(%)	52 (22,3)		
Cinsiyet n(%)			
Kadın	117 (50,2)		
Erkek	116 (49,8)		
Uyruk n(%)			
T.C.	197 (84,5)		
Suriye	9 (3,9)		
Orta Asya	19 (8,2)		
Rusya	8 (3,4)		
Cezaevi n(%)			
Evet	14 (6)		
Hayır	219 (94)		
Alkol kullanım n(%)	58 (24,9)		
Uyuşturucu kullanım n(%)	57 (24,5)		
Ek hastalık n(%)	110 (47,2)		
DM n(%)	44 (18,9)		
HT n(%)	67 (28,8)		
Kalp hastalığı n(%)	31 (13,3)		
KBY n(%)	20 (8,6)		
Hemodiyaliz n(%)	17 (7,3)		
Diğer hastalık n(%)	39 (16,7)		
Kullandığı diğer reçeteli ilaç n(%)	95 (40,8)		

n (%) ile gösterilmiştir.



Grafik 4.1. Hastaların tedaviye başlama yıllarının dağılımı

Hastaların tedavi öncesi HCV-RNA düzeylerinin ortalaması 8592874 $\pm$ 19574692 idi. En sık 128 hastada (%54,9) genotip 1b saptandı. Karaciğer biyopsisi yapılan 109 hasta (%46,8) mevcuttu. Hastaların 10'unda (%4,3) siroz mevcuttu.

Hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi

	Hasta n=233	Ortalama $\pm$ standart sapma	Ortanca (min-maks)
HCV-RNA (IU/mL)		8 592 874 $\pm$ 19 574 692	2 320 000 (88-171 150 475)
Genotip dağılımı n(%)			
1a	47 (20,2)		
1b	128 (54,9)		
2	10 (4,3)		
3	35 (15)		
4	13 (5,6)		
Genotip dağılım sayısı n(%)			
Tek genotip	223 (95,7)		
İki genotip	5 (2,1)		
Bakılmamış	5 (2,1)		
Siroz n(%)			
Non-sirozik	223 (95,7)		
Sirozik	10 (4,3)		
KC biyopsisi n(%)			
Fibrozis		2,2 $\pm$ 0,9	2 (0-5)
F0-1 n(%)	19 (8,2)		
F2 n(%)	46 (19,7)		
F3 n (%)	41 (17,6)		
F4-5-6 n(%)	3 (1,3)		
HAİ		7,7 $\pm$ 2,1	8 (3-15)

n (%) ile gösterilmiştir.

Hastaların tedavi durumları incelendiğinde; 208 hasta (%89,3) naif idi. En sık 122 hastaya (%52,4) PrOD±RBV rejimi başlandı. Hastaların 22'sinde (%9,4) yan etki gelişmişti. En sık 7'sinde (%3) halsizlik ve 7'sinde (%3) kaşıntı görüldü.

Hastaların tedavi ve yan etkilerinin dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir (İki rejim ile de deneyimi olan 1 hasta her iki gruba da dahil edilmiştir).

Tablo 4.3. Hastaların tedavi ve yan etkilerinin dağılımı

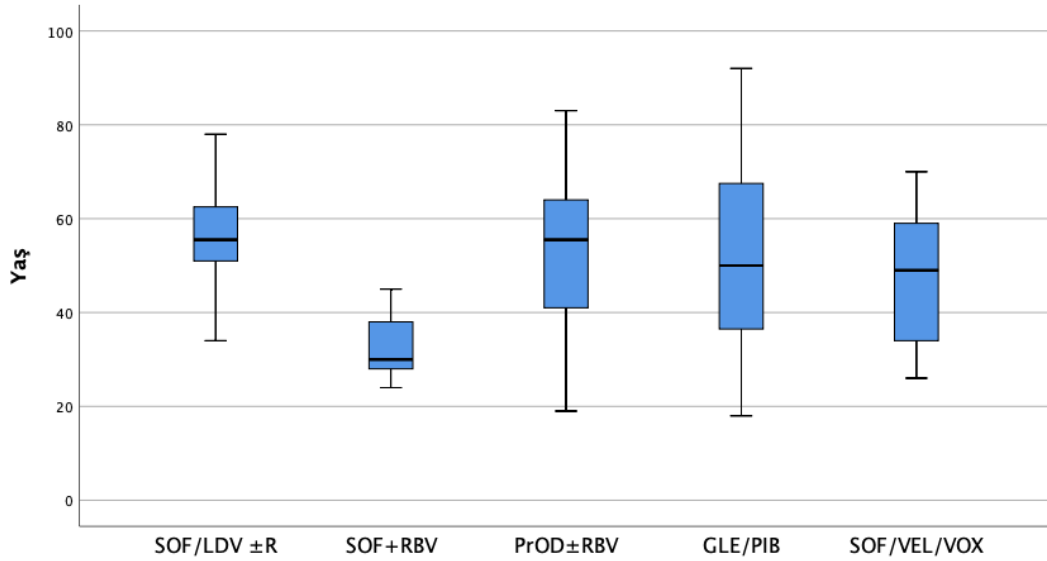
Hasta (n=233)	
Tedavi durumu n(%) (<i>İki rejim ile de deneyimi olan 1 hasta her iki gruba da dahil edilmiştir</i>)	
Naif	208 (89,3)
Deneyimli - Peg-IFN+RBV	24 (10,3)
Deneyimli – PrOD	2 (0,8)
Kullanılan tedavi rejimi n(%)	
SOF/LDV±RBV	24 (10,3)
SOF+RBV	13 (5,6)
PrOD±RBV	122 (52,4)
GLE/PIB	67 (28,8)
SOF/VEL/VOX	7 (3)
Yan etki gelişimi n(%)	
Halsizlik n(%)	7 (3)
Bulantı n(%)	5 (2,1)
Miyalji n(%)	4 (1,7)
Baş ağrısı n(%)	2 (0,9)
Kaşıntı n(%)	7 (3)
Hiperbilirubinemi n(%)	3 (1,3)
Öksürük n(%)	2 (0,9)

n (%) ile gösterilmiştir.

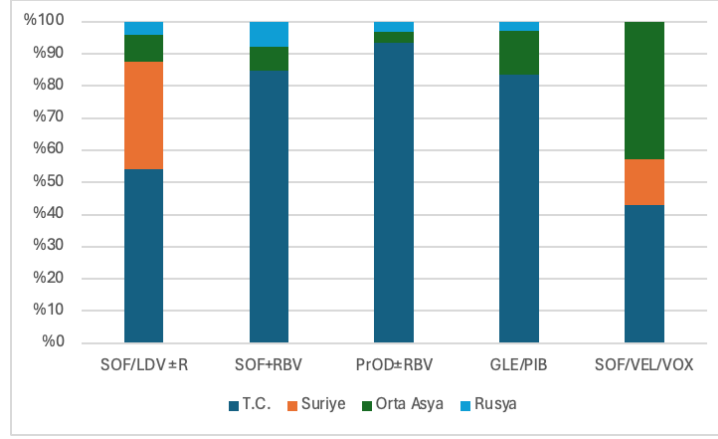
Hastaların tedavi rejimlerine göre demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde; yaş ortancaları, uyruk, cezaevinde kalma durumu, alkol ve uyuşturucu kullanma durumu, HT ve kalp hastalığı oranları arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). Post hoc analizlerde SOF+RBV kullananların yaş ortancasının, diğer tüm gruplardan düşük olduğu görüldü (Grafik 4.2). PrOD±RBV kullanan hastaların T.C vatandaşı olma oranı, SOF/LDV±RBV ve SOF/VEL/VOX kullananlardan fazlaydı, Suriye vatandaşı olma oranı ise düşüktü. Orta Asyalı olma oranı SOF/VEL/VOX grubunda PrOD±RBV grubuna göre daha fazlaydı (Grafik 4.3).

Cezaevinde kalma oranları ile tedavi rejimleri arasında post hoc analizde gruplar arası farklılık olmadığı görüldü (Grafik 4.4). SOF+RBV grubunda uyuşturucu kullanma oranı, diğer gruplara göre daha fazlaydı (Grafik 4.5).

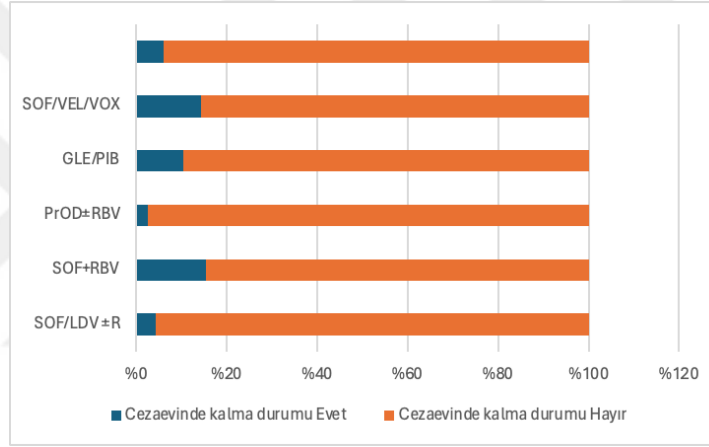
Tedavi rejimlerine göre demografik ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4.4.'te verilmiştir.



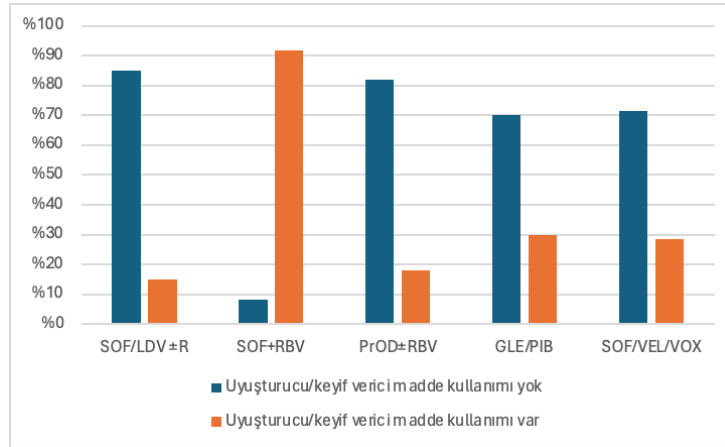
Grafik 4.2. Tedavi rejimlerine göre yaşların dağılımı



Grafik 4.3. Tedavi rejimlerine göre uyruklarının dağılımı



Grafik 4.4. Tedavi rejimlerine göre cezaevinde kalma durumlarının dağılımı



Grafik 4.5. Tedavi rejimlerine göre uyuşturucu/keyif verici madde kullanma oranlarının dağılımı

Tablo 4.4. Tedavi rejimine göre demografik ve klinik özelliklerin dağılımı

	Tedavi rejimi (n=233)					p
	SOF/LDV±RBV (24)	SOF+RBV (13)	PrOD±RBV (122)	GLE/PIB (67)	SOF/VEL/VOX (7)	
Yaş* (ortanca)	55,5 (34-78) ^a	30 (24-45) ^b	55,5 (19-83) ^a	50 (18-92) ^a	49 (26-70) ^{a,b}	0,001¹
<65 n(%)	19 (79,2)	13 (100)	97 (79,5)	46 (68,7)	6 (85,7)	0,102 ³
≥ 65 n(%)	5 (20,8)	0 (0)	25 (20,5)	21 (31,3)	1 (14,3)	
Cinsiyet n(%)						
Kadın	16 (66,7)	7 (53,8)	59 (48,4)	30 (44,8)	5 (71,4)	0,308 ²
Erkek	8 (33,3)	6 (46,2)	63 (51,6)	37 (55,2)	2 (28,6)	
Uyruk n(%)						
T.C.	13 (54,2) ^a	11 (84,6) ^{a,b,c}	114 (93,4) ^c	56 (83,6) ^{b,c}	3 (42,9) ^{a,b}	<0,001³
Suriye	8 (33,3) ^a	0 (0) ^{a,b}	0 (0) ^b	0 (0) ^b	1 (14,3) ^a	
Orta Asya	2 (8,3) ^{a,b}	1 (7,7) ^{a,b}	4 (3,3) ^b	9 (13,4) ^{a,b}	3 (42,9) ^a	
Rusya	1 (4,2) ^a	1 (7,7) ^a	4 (3,3) ^a	2 (3) ^a	0 (0) ^a	
Cezaevi n(%)	1 (4,2) ^a	2 (15,4) ^a	3 (2,5) ^a	7 (10,4) ^a	1 (14,3) ^a	0,035²
Alkol kullanım n(%)	4 (20) ^a	11 (84,6) ^b	20 (17,2) ^a	20 (29,9) ^a	3 (42,9) ^{a,b}	<0,001³
Uyuşturucu kullanım n(%)	3 (15) ^a	11 (91,7) ^b	21 (18,1) ^a	20 (29,9) ^a	2 (28,6) ^a	<0,001³
Ek hastalık n(%)	12 (50)	6 (46,2)	59 (48,4)	30 (44,8)	3 (42,9)	0,986 ²
DM n(%)	6 (25)	2 (15,4)	21 (17,2)	13 (19,4)	2 (28,6)	0,786 ³
HT n(%)	7 (29,2) ^{a,b}	0 (0) ^a	30 (24,6) ^{a,b}	27 (40,3) ^b	3 (42,9) ^{a,b}	0,013³
Kalp hastalığı n(%)	4 (16,7) ^{a,b}	0 (0) ^{a,b}	7 (5,7) ^a	17 (25,4) ^b	3 (42,9) ^b	<0,001³
KBY n(%)	0 (0)	0 (0)	10 (8,2)	9 (13,4)	1 (14,3)	0,200 ³
Hemodiyaliz n(%)	0 (0)	0 (0)	8 (6,6)	8 (11,9)	1 (14,3)	0,212 ³
Diğer hastalık n(%)	4 (16,7)	4 (30,8)	24 (19,7)	7 (10,4)	0 (0)	0,211 ²
Kullandığı reçeteli ilaç n(%)	12 (50)	4 (30,8)	46 (37,7)	30 (44,8)	3 (42,9)	0,678 ²
Siroz n(%)	2 (8,3)	0 (0)	4 (3,3)	4 (6)	0 (0)	0,624 ³
Fibrozis n(%)						
F0-1	0 (0)	4 (36,4)	14 (16,7)	1 (25)	0 (0)	0,659 ³
F2	6 (60)	4 (36,4)	34 (40,5)	2 (50)	0 (0)	
F3	4 (40)	3 (27,3)	33 (39,3)	1 (25)	0 (0)	
F4-5-6	0 (0)	0 (0)	3 (3,6)	0 (0)	0 (0)	
HAİ* (ortanca)	8 (6-10)	7 (5-10)	8 (3-15)	6 (6-10)	-	

¹ Kruskal Wallis test, ² Ki-kare test, ³ Fisher exact test, Farklı harfler posthoc analizde istatistiksel olarak birbirinden farklı olan sütun gruplarını göstermektedir.

* Ortanca(minimum-maksimum) değerleri n (%) olarak gösterilmiştir.

Hastaların genotiplerine göre demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında; yaş ortancaları, yaş grupları, cinsiyet, uyruk, cezaevinde kalma durumları, alkol ve uyuşturucu kullanmaları, ek hastalık, DM, HT ve siroz olma oranları arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Post hoc analizlerde genotip 1a ve 3 olan hastaların yaş ortancalarının, diğerlerinden düşük olduğu, genotip 1a'daki kadın hastaların oranının, genotip 1b ve 2'ye göre daha az olduğu bulundu.

Post hoc analizde genotip 4'te Türk hastaların oranı, genotip 1a ve 1b'ye göre daha az iken, Suriyeli hastaların oranı daha fazlaydı. Genotip 2 ve 3'te Orta Asyalı hastaların oranı, genotip 1b'ye göre daha fazlaydı. Genotip 3'teki hastaların cezaevinde kalma oranı, genotip 1b'den fazlaydı. Genotip 3'teki hastaların uyuşturucu kullanma oranları tüm gruplardan fazlaydı (Grafik 4.6). Genotip 2 hastalarında siroz görülme oranı, genotip 1a, 1b ve 3'den fazlaydı.

Genotiplere göre demografik ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir (İki genotip de mevcut olan 5 hasta her iki gruba da dahil edilmiştir).



Grafik 4.6. Genotiplere göre uyrukların, cezaevinde kalma oranlarının ve uyuşturucu kullanma oranlarının dağılımı

Tablo 4.5. Genotiplere göre demografik ve klinik özelliklerin dağılımı (*İki genotip de mevcut olan 5 hasta her iki gruba da dahil edilmiştir*)

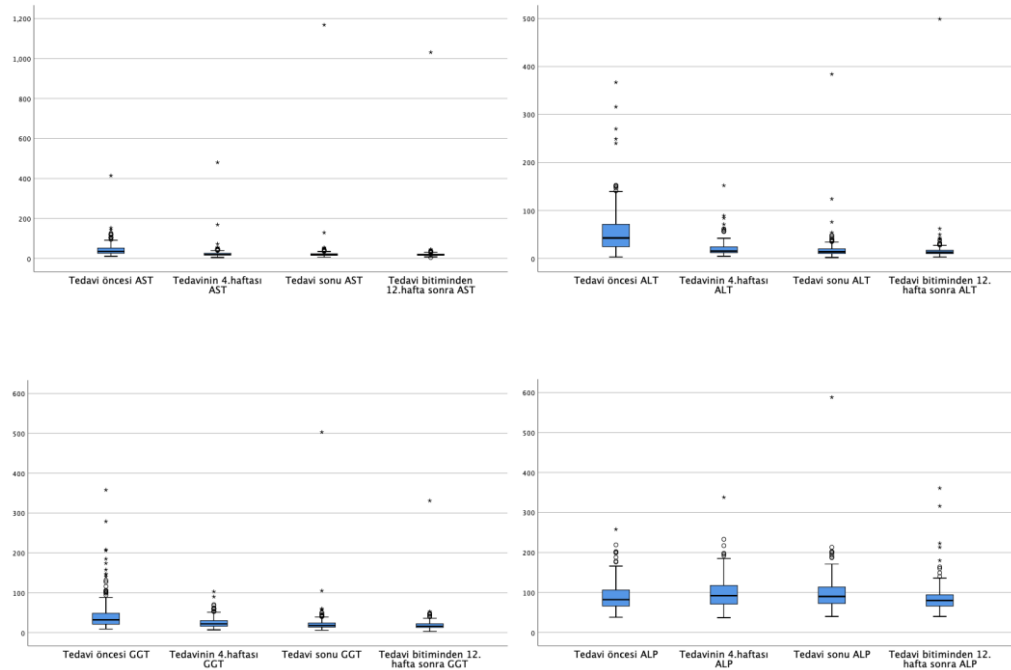
Hasta (n=233)	Genotip					p
	1a (n=47)	1b (n=128)	2 (n=10)	3 (n=35)	4 (n=13)	
Yaş* (ortanca)	40 (19-92) ^a	59 (21-83) ^b	53,5 (18-79) ^b	38 (20-70) ^a	49 (55-65) ^b	<0,001 ¹
<65 n(%)	42 (89,4) ^{a,b}	91 (71,1) ^a	6 (60) ^a	34 (97,1) ^b	12 (92,3) ^{a,b}	<0,001 ³
≥ 65 n(%)	5 (10,6)	37 (28,9)	4 (40)	1 (2,9)	1 (7,7)	
Cinsiyet n(%)						
Kadın	10 (21,3) ^a	76 (59,4) ^b	7 (70) ^b	15 (42,9) ^{a,b}	8 (61,5) ^{a,b}	<0,001 ²
Erkek	37 (78,7)	52 (40,6)	3 (10)	20 (57,1)	5 (38,5)	
Uyruk n(%)						
T.C.	45 (95,7) ^a	110 (85,9) ^a	7 (70) ^{a,b}	27 (77,1) ^{a,b}	6 (46,2) ^b	<0,001 ³
Suriye	2 (4,3) ^a	0 (0) ^a	0 (0) ^{a,b}	1 (2,9) ^a	7 (53,8) ^b	
Orta Asya	0 (0) ^a	12 (9,4) ^{a,b}	2 (20) ^b	6 (17,1) ^b	0 (0) ^{a,b}	
Rusya	0 (0) ^a	6 (4,7) ^a	1 (10) ^a	1 (2,9) ^a	0 (0) ^a	
Cezaevi n(%)	3 (6,4) ^{a,b}	2 (1,6) ^a	0 (0) ^{a,b}	9 (25,7) ^b	0 (0) ^{a,b}	<0,001 ³
Alkol kullanım n(%)	20 (43,5) ^a	9 (7,6) ^b	2 (20) ^{a,b}	28 (80) ^c	1 (7,7) ^{a,b}	<0,001 ³
Uyuşturucu kullanım n(%)	20 (43,5) ^a	8 (6,7) ^b	2 (20) ^{a,b}	28 (82,4) ^c	1 (7,7) ^{a,b}	<0,001 ³
Ek hastalık n(%)	14 (29,8) ^a	71 (55,5) ^b	5 (50) ^{a,b}	10 (28,6) ^a	6 (46,2) ^{a,b}	0,006 ²
DM n(%)	2 (4,3) ^a	33 (25,8) ^b	1 (10) ^{a,b}	2 (5,7) ^{a,b}	4 (30,8) ^b	0,001 ³
HT n(%)	6 (12,8) ^{a,b}	44 (34,4) ^a	5 (50) ^a	3 (8,6) ^b	4 (30,8) ^{a,b}	0,001 ³
Kalp hastalığı n(%)	2 (4,3)	20 (15,6)	1 (10)	2 (5,7)	1 (7,7)	0,194 ³
KBY n(%)	4 (8,5)	11 (8,6)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0,350 ³
Hemodiyaliz n(%)	4 (8,5)	8 (6,3)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	0,423
Diğer hastalık n(%)	6 (12,8)	27 (21,1)	1 (10)	5 (14,3)	1 (7,7)	0,628
Kullandığı reçeteli ilaçlar n(%)	12 (25,5) ^a	60 (46,9) ^a	5 (50) ^a	8 (22,9) ^a	6 (46,2) ^a	0,021 ²
Siroz n(%)	1 (2,1) ^a	5 (3,9) ^a	3 (3,9) ^b	0 (0) ^a	1 (7,7) ^{a,b}	0,012 ³
Fibrozis n(%)						
F0-1	5 (25)	9 (13)	1 (33,3)	4 (30,8)	0 (0)	0,659 ³
F2	9 (45)	27 (39,1)	1 (33,3)	6 (46,2)	3 (75)	
F3	6 (30)	30 (43,5)	1 (33,3)	3 (23,1)	1 (25)	
F4-5-6	0 (0)	3 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
HAI* (ortanca)	8 (4-11)	8 (4-15)	6 (6-10)	7 (5-10)	7 (3-9)	-

¹ Kruskal Wallis test, ² Ki-kare test, ³ Fisher exact test, Farklı harfler posthoc analizde istatistiksel olarak birbirinden farklı olan sütun gruplarını göstermektedir.

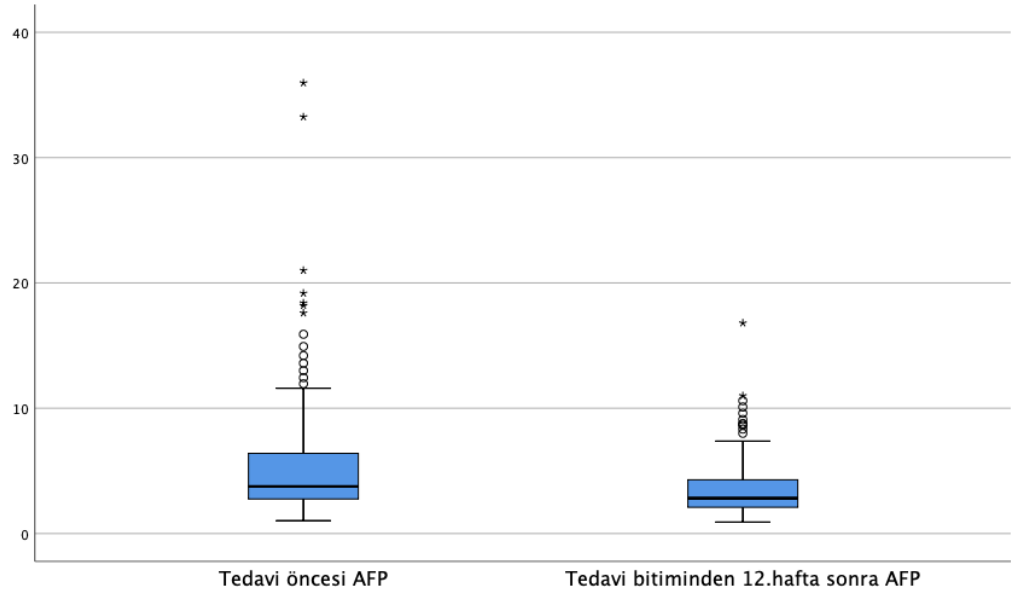
* Ortanca(minimum-maksimum) değerleri n (%) olarak gösterilmiştir.

Tedavi sürecinde hastaların laboratuvar değerlerinin değişimi incelendiğinde; eGFR, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albumin, AFP, HB ve PLT değerlerinin zaman içinde anlamlı olarak değiştiği görülmüştür ($p<0,05$). Post hoc analizlerde tedavi bitimi 12 hafta sonrasındaki eGFR ortancasının, tedavi başlangıcı ve 4. haftaya göre anlamlı olarak az olduğu bulunmuştur. AST, ALT ve GGT değerinin tedavi başlangıcında, 4. hafta-tedavi sonu-tedavi bitimi 12 hafta sonrasına göre yüksek olduğu, 4. haftanın da tedavi sonu ve tedavi bitimi 12 hafta sonrasına göre yüksek olduğu bulunmuştur. ALP ortancası tedavi başlangıcında, 4. hafta-tedavi sonu-tedavi bitimi 12 hafta sonrasına göre yüksektir. Tedavi bitimi 12 hafta sonrası ALP değeri, 4. hafta ve tedavi sonuna göre düşüktür (Grafik 4.7). Tedavi bitimi 12 hafta sonrasında, total bilirubin ve AFP düzey ortancası düşerken, albumin yükselmiştir. HB ortancası tedavi öncesinde, tedavi sonundan yüksektir. PLT ortancası ise tedavi öncesi, 4. hafta ve tedavi bitimi 12 hafta sonrasından düşüktür (Grafik 4.8).

Tedavi sürecinde hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelenmesi Tablo 4.6’da verilmiştir.



Grafik 4.7. Tedavi sürecinde AST, ALT, GGT ve ALP düzeylerinin değişimi



Grafik 4.8. Tedavi sürecinde AFP düzeylerinin değişimi

Tablo 4.6. Tedavi sürecinde hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi

Tüm hastalar	Tedavi öncesi	Tedavinin 4.haftası	Tedavi sonu	Tedavi bitiminden 12 hafta sonra	p
Glukoz	93 (67-358)	92 (68-288)	93 (74-297)	93 (71,5-390)	0,373 ¹
Üre	29 (13-135)	29,2 (10,3-132)	30,7 (12-221)	30 (13,3-338)	0,375 ¹
Kreatinin	0,72 (0,4-9,5)	0,72 (0,35-9)	0,74 (0,39-9)	0,74 (0,43-11)	0,088 ¹
eGFR	101 (5-155) ^a	100,9 (5-141,6) ^a	100 (5-141) ^{a,b}	99 (5-144) ^b	0,001¹
AST	35,6 (11-414) ^a	20 (5-480) ^b	19 (6,5-1168) ^c	18,6 (4-1031) ^c	<0,001¹
ALT	44 (3-651) ^a	15,3 (4,5-152) ^b	13,8 (2-384) ^c	12,8 (3-499) ^c	<0,001¹
ALP	84 (38-258) ^a	92 (33-103) ^b	91 (40-588) ^b	81 (36-361) ^c	<0,001¹
GGT	32 (9-358) ^a	22 (7-103) ^b	18 (6-503) ^c	16 (3-331) ^c	<0,001¹
Total bilirubin	0,51 (0,09-5,45)			0,45 (0,1-2,71)	<0,001²
Albumin	43,6 (25-51,8)			43,9 (21-52)	0,030²
AFP	3,79 (1,02-348,4)			2,86 (0,91-22)	<0,001²
WBC	7,23 (2,05-14,2)	7,35 (2,73-16,1)	7,43 (3,54-16)	7,6 (3,18-16)	0,125 ¹
HB	13,6 (9,2-18,1) ^a	13,6 (8,3-18) ^{a,b}	13,5 (5,6-18) ^b	13,6 (8-16,8) ^{a,b}	0,005¹
PLT	224 (70-540) ^a	242 (71-601) ^b	230 (78-588) ^{a,b}	240 (87-584) ^b	<0,001¹

¹Friedman test, ²Wilcoxon test, Ortanca(minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

¹ Kruskal Wallis test, Farklı harfler posthoc analizde istatistiksel olarak birbirinden farklı olan sütun gruplarını göstermektedir.

SOF/LDV±RBV alan hastalarda tedavi sürecinde üre, eGFR, AST, ALT, GGT ve AFP değerlerinin ortancalarının gruplar arasında değiştiği görüldü ($p<0,05$). AST, ALT ve GGT ortancaları tedavi öncesinde, 4. hafta-tedavi sonu-tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre anlamlı olarak yüksekti. AFP ortancası tedavi öncesinde, tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre yüksekti. Tedavi sürecinde SOF/LDV±RBV alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi Tablo 4.7’de verilmiştir.

SOF+RBV alan hastalarda tedavi sürecinde AST, ALT, GGT değerlerinin ortancalarının gruplar arasında değiştiği görüldü (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,005$). Post hoc analizde AST, ALT ve GGT ortancaları tedavi öncesinde, 4. hafta-tedavi sonu-tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre anlamlı olarak yüksekti. Tedavi sürecinde SOF+RBV alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi Tablo 4.8’de verilmiştir.

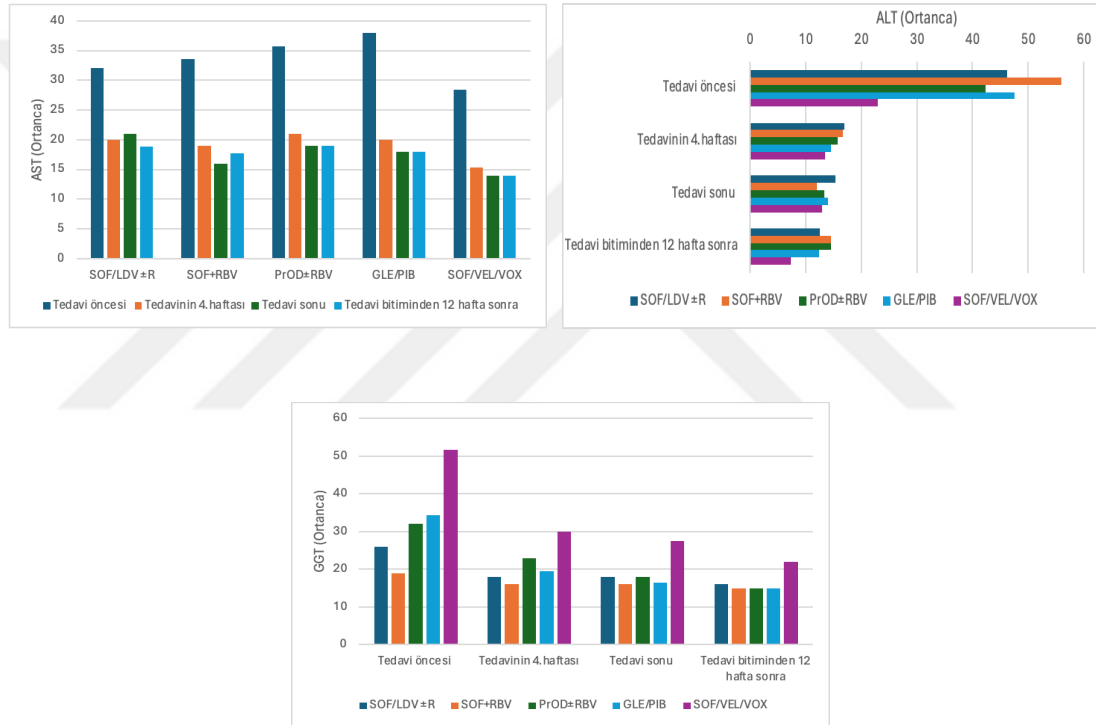
PrOD±RBV alan hastalarda tedavi sürecinde kreatinin, eGFR, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, AFP, HB ve PLT değerlerinin ortancalarının gruplar arasında değiştiği görüldü ($p<0,05$). Post hoc analizde AST, ALT ve GGT ortancasının tedavi başlangıcında, 4. hafta-tedavi sonu-tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre yüksek olduğu, 4. haftanın da tedavi sonu ve tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre yüksek olduğu bulundu. ALP ortancasının tedavi bitiminden 12 hafta sonrasında, 4. hafta ve tedavi sonuna göre düşük olduğu görüldü. Total bilirubin ve AFP düzeyleri tedavi başlangıcında, tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre anlamlı olarak yüksekti. PLT ortancası tedavi başlangıcında, 4. hafta-tedavi sonu-tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre daha düşüktü. Tedavi sürecinde PrOD±RBV alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi Tablo 4.9’da verilmiştir.

GLE/PIB alan hastalarda tedavi sürecinde AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin ve AFP değerlerinin ortancalarının gruplar arasında değiştiği görüldü ($p<0,05$). Post hoc analizde AST, ALT ve GGT ortancası tedavi başlangıcında, 4. hafta- tedavi sonu-tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre daha fazlaydı. ALP değeri tedavi başlangıcında, 4. hafta ve tedavi sonuna göre daha fazla iken, tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre farklı değildi. Total bilirubin ve AFP düzeyleri tedavi başlangıcında, tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre anlamlı olarak

yüksekti. Tedavi sürecinde GLE/PIB alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi Tablo 4.10’da verilmiştir.

SOF/VEL/VOX alan hastalarda tedavi sürecinde AST, ALT, GGT ve HB değerlerinin ortancalarının gruplar arasında değiştiği görüldü ($p<0,05$). Post hoc analizde tedavi başlangıcında AST, ALT ve GGT ortancasının tedavi bitiminden 12 hafta sonrasına göre anlamlı yüksek olduğu bulundu (Grafik 4.9).

Tedavi sürecinde SOF/VEL/VOX alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi Tablo 4.11’de verilmiştir.



Grafik 4.9. Tedavi sürecinde AST, ALT ve GGT ortancasının rejimlere göre değişimi

Tablo 4.7. Tedavi sürecinde SOF/LDV±RBV alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi

SOF/LDV±RBV	Tedavi öncesi	Tedavinin 4.haftası	Tedavi sonu	Tedavi bitiminden 12 hafta sonra	p
Glukoz	95 (76-236)	90 (78-148,6)	102 (80-176)	94 (71,5-198)	0,214 ¹
Üre	23,9 (14-45,6) ^a	24,8 (15-48) ^{a,b}	27,9 (18,5-58) ^{a,b}	30 (15-78) ^b	0,008 ¹
Kreatinin	0,64 (0,4-1,26)	0,64 (0,47-1,26)	0,65 (0,45-1,16)	0,66 (0,5-1,45)	0,119 ¹
eGFR	102,5 (62,9-122) ^a	102 (62,9-120) ^a	100,3 (63,121) ^a	99,5 (52-123) ^a	0,044 ¹
AST	32 (17-153) ^a	20 (14,9-56) ^b	21 (12,8) ^b	18,9 (12-42) ^b	<0,001 ¹
ALT	46,2 (11-130) ^a	17 (6,7-40) ^b	15,4 (8,6-46) ^b	12,5 (5-30,9) ^b	<0,001 ¹
ALP	83 (44-202)	78 (45-170)	72 (45-201)	76,5 (44-223)	0,287 ¹
GGT	26 (9-131) ^a	18 (9-53) ^b	18 (10-61) ^b	16 (11-36) ^b	<0,001 ²
Total bilirubin	0,62 (0,21-1,64)			0,59 (0,16-1,67)	0,224 ²
Albumin	43,7 (34-47,2)			43,5 (37,6-52)	0,052 ²
AFP	3,64-(1,43-35,9)			3,13 (0,93-11)	<0,001 ²
WBC	6,8 (3,63-11)	6,5 (2,98-10,46)	7,2 (3,63-11)	6,85 (3,18-11,78)	0,213 ¹
HB	13,4 (10,2-15,3)	13,4 (10,2-16,4)	13,6 (9-16)	12,9 (10,3-16)	0,411 ¹
PLT	236 (70-428)	256 (71-423)	240 (117-399)	248 (96-387)	0,615 ¹

¹Friedman test, ²Wilcoxon test, Ortanca(minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

¹ Kruskal Wallis test, Farklı harfler posthoc analizde istatistiksel olarak birbirinden farklı olan sütun gruplarını göstermektedir.

Tablo 4.8. Tedavi sürecinde SOF+RBV alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi

SOF+RBV	Tedavi öncesi	Tedavinin 4.haftası	Tedavi sonu	Tedavi bitiminden 12 hafta sonra	p
Glukoz	90,5 (76-121)	93 (80,4-131)	91 (78-135)	90 (80-122)	0,795 ¹
Üre	24,3 (13-36)	26 (10,3-52)	29,3 (12-33,5)	26,1 (16-40,6)	0,545 ¹
Kreatinin	0,71 (0,56-0,95)	0,68 (0,59-0,96)	0,69 (0,53-0,98)	0,72 (0,55-0,97)	0,745 ¹
eGFR	119 (99-129,7)	123,3 (83,6-131)	120 (103,8-134)	110 (74-138)	0,182 ¹
AST	33,6 (20-121) ^a	19 (10-33) ^b	16 (13-31,6) ^b	17,7 (13,8-26) ^b	<0,001¹
ALT	56 (25,5-270) ^a	16,7 (7-31) ^b	12 (8-22,4) ^b	14,6 (6-28) ^b	<0,001¹
ALP	65 (43-116)	61 (33-82)	62,5 (46-97)	64 (45-95)	0,784 ¹
GGT	19 (12-140) ^a	16 (9-45) ^b	16 (9-26) ^b	15 (9-32) ^b	0,005¹
Total bilirubin	0,37 (0,09-0,82)			0,35 (0,2-1,13)	0,753 ²
Albumin	45 (40-51,8)			44,2 (40,1-47,5)	0,107 ²
AFP	3,52 (2,46-11,2)			2,61 (1,86-6,8)	0,203 ²
WBC	7,68 (5,76-14,2)	6,97 (5,27-16,1)	7,92 (5,23-16)	8,62 (5,4-11,8)	0,868 ¹
HB	13,4 (10,5-16,3)	13,3 (9,7-16,1)	12,6 (10,3-16,5)	12,7 (10,3-15,9)	0,251 ¹
PLT	247 (14-540)	253 (173-601)	231 (175-588)	265 (163-564)	0,122 ¹

¹Friedman test, ²Wilcoxon test, Ortanca(minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

¹ Kruskal Wallis test, Farklı harfler posthoc analizde istatistiksel olarak birbirinden farklı olan sütun gruplarını göstermektedir.

Tablo 4.9. Tedavi sürecinde PrOD±RBV alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi

PrOD±RBV	Tedavi öncesi	Tedavinin 4.haftası	Tedavi sonu	Tedavi bitiminden 12 hafta sonra	p
Glukoz	93 (72-358)	92 (69-264)	96 (74-204)	94 (75-200)	0,668 ¹
Üre	29,7 (13-135)	29,2 (15-111)	31,4 (15-221)	30 (14,6-338)	0,507 ¹
Kreatinin	0,75 (0,46-9,5) ^a	0,74 (0,35-9) ^b	0,75 (0,39-9) ^{a,b}	0,77 (0,43-8,9) ^a	0,004 ¹
eGFR	97,7 (5-142) ^{a,b}	99 (6,4-141,6) ^a	97,8 (6,5-141) ^{a,b}	97,4 (6,36-144) ^b	0,001 ¹
AST	35,7 (11-143) ^a	21 (7,2-480) ^b	19 (6,5-1168) ^c	19 (8-1031) ^c	<0,001 ¹
ALT	42,3 (3-316) ^a	15,8 (5,5-71,2) ^b	13,4 (2-384) ^c	14,6 (6-28) ^c	<0,001 ¹
ALP	83 (40-201) ^{a,b}	92 (37-217) ^a	89,5 (40-588) ^a	64 (45-95) ^b	<0,001 ¹
GGT	32 (9-279) ^a	23 (7-90) ^b	18 (6-503) ^c	15 (9-32) ^c	<0,001 ¹
Total bilirubin	0,53 (0,13-5,45)			0,35 (0,2-1,13)	0,001 ²
Albumin	43,7 (25-50)			44 (21-51,7)	0,254 ²
AFP	3,83 (1,49-348)			3,16 (0,91-13,56)	<0,001 ²
WBC	7,23 (2,4-11)	7,74 (2,74-14)	7,4 (3,89-14,4)	7,61 (4,52-16)	0,105 ¹
HB	13,7 (9,2-18,1) ^a	13,5 (8,3-18) ^b	13,4 (5,6-18) ^b	13,7 (8,8-16,8) ^a	<0,001 ¹
PLT	219 (70-371) ^a	242,5 (76,3-492) ^b	220,5 (78--437) ^b	235,5 (87-346) ^b	<0,001 ¹

¹Friedman test, ²Wilcoxon test, Ortanca(minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

¹ Kruskal Wallis test, Farklı harfler posthoc analizde istatistiksel olarak birbirinden farklı olan sütun gruplarını göstermektedir.

Tablo 4.10. Tedavi sürecinde GLE/PIB alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi

GLE/PIB	Tedavi öncesi	Tedavinin 4. haftası	Tedavi sonu	Tedavi bitiminden 12 hafta sonra	p
Glukoz	93,5 (67-348)	94 (68-288)	91 (76-297)	92 (74-390)	0,720
Üre	29,6 (16,3-125)	31,4 (12-127)	30,6 (16-121)	30,8 (13,3-130)	0,180
Kreatinin	0,75 (0,48-8,8)	0,75 (0,48-7,8)	0,78 (0,48-7,5)	0,76 (0,52-11)	0,670
eGFR	102 (7-155)	102,5 (5-141)	104,5 (5-135)	104 (5-138)	0,489
AST	38 (11,6-414) ^a	20 (5-169) ^b	18,3 (7-129) ^b	18 (4-46) ^b	<0,001
ALT	47,5 (10,4-651) ^a	14,5 (5,7-152) ^b	14 (5-124) ^b	12,4 (4-50) ^b	<0,001
ALP	87 (38-258) ^a	99 (51-338) ^b	98,5 (46-222) ^b	82 (36-241) ^a	<0,001
GGT	34,4 (10,3-358) ^a	19,5 (7,8-103) ^b	16,5 (8-64,8) ^b	14,9 (6-57) ^b	<0,001
Total bilirubin	0,48 (0,18-2,28)			0,41 (0,16-1,62)	<0,001
Albumin	43,2 (31-49,8)			43 (35-52)	0,056
AFP	3,54 (1,02-33,25)			2,43 (1-16,8)	<0,001
WBC	7,23 (2,4-11)	6,93 (3,51-12,5)	7,44 (3,54-12,5)	7,64 (3,32-12,7)	0,148
HB	14 (9,7-16,9)	14 (10-16,8)	14,2 (9,6-17,7)	13,6 (8-16,8)	0,055
PLT	237 (74-435)	224 (96-370)	250 (81-396)	247 (102-427)	0,884

¹Friedman test, ²Wilcoxon test, Ortanca(minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

¹ Kruskal Wallis test, Farklı harfler posthoc analizde istatistiksel olarak birbirinden farklı olan sütun gruplarını göstermektedir.

Tablo 4.11. Tedavi sürecinde SOF/VEL/VOX alan hastaların laboratuvar değerlerinin değişiminin incelemesi

SOF/VEL/VOX	Tedavi öncesi	Tedavinin 4.haftası	Tedavi sonu	Tedavi bitiminden 12 hafta sonra	p
Glukoz	89 (80-182)	87,5 (78-92)	88 (82,7-92)	84 (79-96)	0,682
Üre	31 (20-126)	30,9 (19,7-132)	31,8 (15,5-116)	25,4 (18-97)	0,169
Kreatinin	0,63 (0,42-6,84)	0,72 (0,52-7)	0,66 (0,61-7,14)	0,66 (0,52-6)	0,195
eGFR	106 (7-140)	105 (7-128)	102,5 (7-123)	104 (9-130)	0,288
AST	28,4 (13-62,8) ^a	15,3 (9,6-25,3) ^{a,b}	13,9 (11,6-20) ^{a,b}	14 (10,6-21) ^b	0,029
ALT	24 (15-97,3) ^a	13,5 (4,5-16) ^{a,b}	12,9 (3,6-18) ^{a,b}	7,4 (4-17) ^b	0,018
ALP	104 (44-188)	122 (47-138)	113 (53-128)	104 (51-118)	0,564
GGT	51,6 (21-110) ^a	30 (16-59) ^{a,b}	27,5 (14-105) ^{a,b}	22 (11,5-40) ^b	0,014
Total bilirubin	0,58 (0,3-0,83)			0,49 (0,22-0,73)	0,176
Albumin	44 (40-49,6)			45 (40,5-49)	0,735
AFP	4,27 (2,12-13)			3,24 (1,48-22)	0,144
WBC	7,62 (4,8-12,3)	7,14 (5,46-11)	7,3 (5,4-8,25)	6,75 (5,85-9,23)	0,834
HB	12,2 (9,9-15) ^a	13,2 (11,8-17) ^a	12,8 (10,3-15,8) ^a	12,9 (11,9-16,3) ^a	0,035
PLT	218 (151-370)	217 (161-453)	199,5 (155-420)	198 (133-358)	0,284

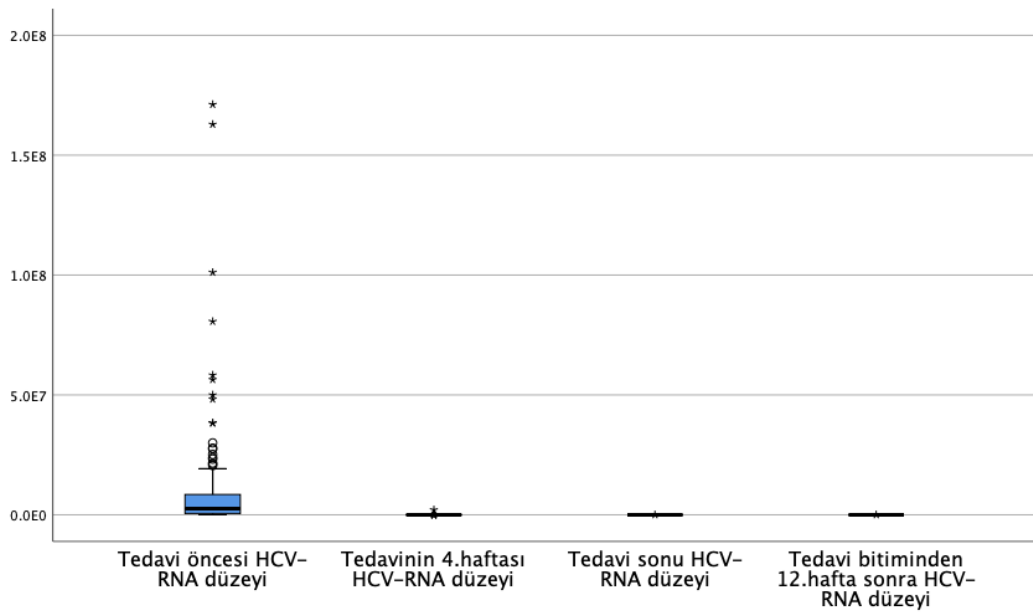
¹Friedman test, ²Wilcoxon test, Ortanca(minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

¹ Kruskal Wallis test, Farklı harfler posthoc analizde istatistiksel olarak birbirinden farklı olan sütun gruplarını göstermektedir.

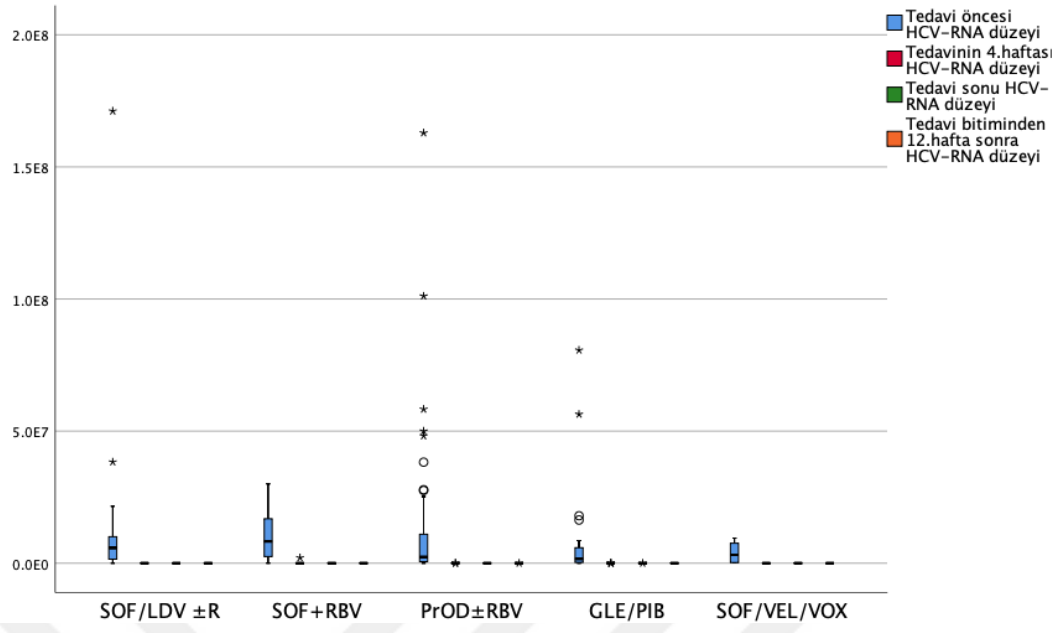
Tüm hastalar ve tüm rejimler birlikte değerlendirildiğinde %83,7 (n=195) HVY, %94,8 (n=221) TSVY, %99,6 (n=232) KVY elde edildi.

SOF/LDV±RBV alan hastaların %100'ünde (n=20) HVY, %100'ünde (n=23) TSVY ve %100'ünde (n=24) KVY elde edildi. SOF+RBV alan hastaların %92,3'ünde (n=12) HVY, %100'ünde (n=13) TSVY ve KVY elde edildi. PrOD±RBV alan hastaların %97,4'ünde (n=114) HVY, %100'ünde (n=121) TSVY ve %99,2'sinde (n=121) KVY elde edildi. GLE/PIB alan hastaların %93,8'inde (n=45) HVY, %98,3'ünde (n=58) TSVY ve %100'ünde (n=67) KVY elde edildi. SOF/VEL/VOX alan hastaların %66,7'sinde (n=4) HVY, %100'ünde (n=6) TSVY ve %100'ünde (n=7) KVY elde edildi.

Tedavi başlangıcında, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 12 hafta sonrasında HCV-RNA pozitiflik oranları ile tedavi rejimleri arasında farklılık yoktu (sırasıyla p=1,00, p=0,455, p=1,00). Tedavinin 4. haftasındaki HCV-RNA pozitiflik oranı tedavi rejimlerine göre farklılık göstermekteydi (p=0,027). Post hoc analizde PrOD±RBV grubunda pozitiflik oranı, SOF/VEL/VOX grubundan düşüktü. Tedavi sürecinde HCV-RNA düzeylerinin dağılımı Grafik 4.10'da HCV-RNA düzeylerinin tedavi rejimlerine göre dağılımı Grafik 4.11'de ve Tablo 4.12'de verilmiştir.



Grafik 4.10. Tedavi sürecinde HCV-RNA düzeylerinin dağılımı



Grafik 4.11. Tedavi sürecinde HCV-RNA düzeylerinin tedavi rejimlerine göre dağılımı

Tablo 4.12. Tedavi sürecinde HCV-RNA düzeylerinin tedavi rejimlerine göre dağılımı

HCV-RNA (IU/mL)	Tedavi öncesi	Tedavinin 4.haftası (T4)	Tedavi sonu (TS)	Tedavi bitiminden 12 hafta sonra (T12)	p (Posthoc farklılık)
Tüm hastalar (n=233)* (ortanca)	2 320 000 (88-171 150 475)	0 (0-2 055 536)	0 (0-36)	0 (0-2 372)	<0,001¹ (0>T4,TS,T12)
Negatif n(%)	0 (0)	195 (83,7)	221 (94,8)	232 (99,6)	<0,001²
Pozitif n(%)	233 (100)	38 (16,3)	12 (5,2)	1 (0,4)	(0>T4,TS,T12 T4>T12)
SOF/LDV±RBV (n=24)*	3 942 355 (88-171 150 475)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0,001¹
Negatif n(%)	0 (0)	20 (100)	23 (100)	24 (100)	<0,001²
Pozitif n(%)	24 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	(0>T4,TS,12)
SOF+RBV (n=13)*	8 255 099 (6 155-29 995 554)	0 (0-2 055 536)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0,001¹
Negatif n(%)	0 (0)	12 (92,3)	13 (100)	13 (100)	<0,001²
Pozitif n(%)	13 (100)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	(0>T4,TS,T12)
PrOD±RBV (n=122)*	2 646 779 (3 371-16 288 78 133)	0 (0-780)	0 (0-0)	0 (0- 2372)	<0,001¹
Negatif n(%)	0 (0)	114 (97,4)	121 (100)	121 (99,2)	<0,001²
Pozitif n(%)	122 (100)	3 (2,6)	0 (0)	1 (0,8)	(0>T4,TS,T12)
GLE/PIB (n=67)*	1 486 009 (4 500-80 647 318)	0 (0-55)	0 (0-36)	0 (0-0)	<0,001¹
Negatif n(%)	0 (0)	45 (93,8)	58 (98,3)	67 (100)	<0,001
Pozitif n(%)	67 (100)	3 (6,3)	1 (1,7)	0 (0)	(0>T4,TS,T12, T4>T12)
SOF/VEL/VOX (n=7)*	1 260 000 (165 000-9 480 000)				0,001¹
Negatif n(%)	0 (0)	4 (66,7)	6 (100)	7 (100)	0,002²
Pozitif n(%)	7 (100)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	(0>TS,T12)
p (Posthoc farklılık)	1,00 ³	0,027³ (PrOD±RBV< SOF/VEL/VOX)	0,455 ³	1,00 ³	

¹ Friedman test, ² Cochran Q test, ³ Fisher exact test

* Ortanca(minimum-maksimum) diğerleri n (%) olarak gösterilmiştir.

Tedavi bitiminden 12 hafta sonrasında KVV elde edilemeyen 1 hasta mevcuttu. Hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13. KVV elde edilemeyen hastanın özellikleri

Yaş	30
Cinsiyet	Erkek
Naif/Deneyimli	Naif
Alkol/Uyuşturucu	Var/Var
Genotip	1a ve 4
Siroz durumu	Non-sirozik
Ek hastalık	Yok
Tedavi rejimi	PrOD+RBV
Tedavi süresi	12 hafta
Başlangıç HCV-RNA	429282
4. hafta HCV-RNA	0
Tedavi sonu HCV-RNA	0
Tedavi bitiminden 12 hafta sonra HCV-RNA	2372
Başlangıç AST/ALT/SGT	45/86,3/31
4. hafta AST/ALT/SGT	21/12/37
Tedavi bitimi AST/ALT/SGT	12,8/9,4/14
Tedavi bitiminden 12 hafta sonra AST/ALT/SGT	17/11,4/11

Tedavi rejimlerine göre görülen yan etki sıklıkları Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14. Tedavi rejimlerine göre görülen yan etki sıklıklarının dağılımı

	Tedavi rejimi (n=233)					p*
	SOF/LDV±RBV (n=24)	SOF+RBV (n=13)	PrOD±RBV (n=122)	GLE/PIB (n=67)	SOF/VEL/VOX (n=7)	
Yan etki gelişimi n((%)	1 (4,2)	0 (0)	16 (13,1)	5 (7,5)	0 (0)	0,468
Halsizlik n(%)	1 (4,2)	0 (0)	4 (3,3)	2 (3)	0 (0)	1,00
Bulantı n(%)	0 (0)	0 (0)	5 (4,1)	0 (0)	0 (0)	0,427
Miyalji n(%)	0 (0)	0 (0)	2 (1,6)	2 (3)	0 (0)	0,835
Baş Ağrısı n(%)	0 (0)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0,698
Kasıntı n(%)	0 (0)	0 (0)	4 (3,3)	3 (4,5)	0 (0)	0,863
Hiperbilirubinemi n(%)	0 (0)	0 (0)	3 (2,5)	0 (0)	0 (0)	0,762
Öksürük n(%)	0 (0)	0 (0)	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0,698

*Fisher exact test, n (%) ile gösterilmiştir.

5. TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu önemli ekonomik etkileriyle küresel açıdan ciddi bir sağlık sorunudur. KHC enfeksiyonu, karaciğer yetmezliğinin, sirozun ve HSK'nın ana nedenlerinden biridir. Dünya çapında karaciğer nakli için en yaygın endikasyondur. Daha kolay kullanılan, daha kısa tedavi sürelerine sahip, daha iyi tolere edilebilen ve minimal yan etkileri olan DEA rejimlerin kullanıma girmesinden bu yana oldukça yüksek kür oranları elde edilmiştir (22).

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortancası 53 (18-92), yaş ortalaması $51,4 \pm 16,2$ ve ≥ 65 yaş hasta oranı %22,3 olup literatür ile benzerdi. Kadın oranı %50,2 olup kadın ve erkek oranı sayısal olarak dengeli ve ülkemizin güncel literatür verileri ile uyumluydu. Önlen ve ark. ülkemizden 2629 KHC tanıli hastayı dahil ederek yaptıkları çok merkezli, prospektif, randomize olmayan gözlemsel çalışmalarında kadın oranını %50,3 ve ≥ 65 yaş hasta oranını %32,1 bulmuşlardır (50). Yıldırım ve ark. ülkemizden 250'si DİUM kullanan kişilerden oluşan toplamda 2713 KHC tanıli hastayı dahil ederek yaptıkları çok merkezli, randomize olmayan, gözlemsel kohort çalışmalarında DİUM kullanımı olmayan kişilerde yaş ortalamasını 57 ± 14 (18-97) ve kadın oranını %53,5 bulmuşlardır (51). El Kassas ve ark. Mısır'da genotip 4 ile enfekte, >65 yaş, 864 KHC hastasını dahil ettikleri tek merkezli, prospektif ve gözlemsel çalışmalarında yaş ortalamasını $67,7 \pm 2,8$ ve kadın oranını %64, Heo ve ark. Kore'de yaptığı çok merkezli bir kohort çalışmasında yaş ortancasını 60 (27-85) ve kadın oranını %54 bulmuşlardır (52,53). Hawsavi ve ark. genotip 1 ve/veya 4 ile enfekte 200 KHC hastasını dahil ettikleri prospektif kohort çalışmasında yaş ortalamasını $53,2 \pm 15,7$ (18-95) ve kadın oranını %40,5 bulmuştur (22).

Türkiye jeopolitik konumu sebebiyle savaş ve afetlerde göç alan bir ülkedir. Bu durumun çalışmamızdaki 197'si (%84,5) T.C., 19'u (%8,2) Orta Asya, 9'u (%3,9) Suriye ve 8'i (%3,4) Rusya uyruklu olan hasta çeşitliliği üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda 110 hastanın (%47,2) bir veya birden fazla ek hastalığı mevcuttu. En sık 67 hastada (%28,8) HT, ikinci sırada 44 hastada (%18,9) DM, üçüncü sırada 31 hastada (%13,3) kalp hastalığı ve dördüncü sırada 20 hastada

(%8,6) KBY mevcuttu. HCV ile HT eşlik etme sıklığı arasında patogenezi ilişkisi bulunmamakla beraber, tüm dünyada yaş ile sıklığı artan komorbiditeler arasında en başta HT gelmekte olup çalışmamızdaki yaş ortalaması da ek hastalık görülme oranının yüksek olduğu bir aralıkta sayılabileceğinden en sık eşlik eden komorbiditenin HT olarak bulunmuş olması bununla ilişkili olabilir. Japonya ve ABD’de yapılan çalışmalar, HCV enfeksiyonu olan kişilerde hipertansif hastalıklar, diyabet, gastrointestinal ve metabolik bozuklukların yaygın olduğunu göstermektedir (54,55). Bourgeois ve ark. Belçika’da çoğu tedavi naif olan genotip 1, 3 veya 4 ile enfekte KHC enfeksiyonu olan hastalarla yaptıkları bir çalışmada en sık eşlik eden komorbiditelerin sırasıyla HT, HIV enfeksiyonu ve tip 2 DM olduğunu belirtmişlerdir (56). El Kassas ve ark. %35 ile, Park ve ark. %34,1 ile Loo ve ark. %44,2 ile çalışmalarında eşlik eden komorbiditenin en sık HT olduğunu bildirmişlerdir (52,57,58).

HCV, sıklıkla parenteral yolla bulaşan, enfekte olanların büyük kısmında asemptomatik seyreden, fakat tanı almazsa kronikleşerek siroz ve HSK’e neden olabilen, tanı ve tedavi sürecinde belli aralıklarla takip gerektiren bir bulaşıcı hastalıktır (59). Bu özellikleri sebebiyle COVID-19 pandemisinden en çok etkilenen kronik hastalıklardan biridir. Çalışmamızdaki hastaların tedaviye başlama yıllarının dağılımı incelendiğinde en düşük %5,6 oran ile 2021 yılı, %6,4 ile 2020 yılı ve %11,6 ile 2022 yılı idi. Bu durum ülkemizde Mart 2020’de görülmeye başlanan ve 2022 ortalarına kadar devam eden COVID-19 pandemisinin beraberinde getirdiği kısıtlamalar sonrası sağlık merkezlerine ve sağlık hizmetine erişimin azalmasıyla açıklanabilir. Pandemi sürecinde poliklinik hizmetlerinin kısıtlı olması ve hastaneye başvuruların azalması nedeniyle hem tanı koyma hem de tedaviye başlama oranları düşmüştür.

Çalışmamızda cezaevinde kalan 14 hastanın (%6) tümünde DEA tedavi tamamlanmış olup %100 KVV elde edilmiştir. Ülkemizde cezaevinde kalan yerli ve yabancı kişilerin sosyal güvenceleri olmasa dahi cezaevinde kaldığı süre boyunca hepatit C tedavisi devlet tarafından karşılandığı ve hastaların kontrollere düzenli getirilmesi sağlandığı için tedaviyi yarıda bırakma veya sağlık merkezine ulaşamama gibi problemlerin yaşanmadığı düşünülmektedir. Cezaevlerinde ve diğer kapalı

ortamlarda tutulan kişilerin HCV enfeksiyonuna yakalanma riskleri yüksektir. Larney ve ark. yaptıkları sistematik inceleme ve meta-analizde tutukluların dörtte birinde anti-HCV pozitif olduğunu bulmuştur (60). Pontali ve ark. İtalya’da HCV ile enfekte mahkumlardan oluşan çok merkezli bir grupta retrospektif olarak yaptıkları çalışmada >%90 KVV oranları, düşük düzeyde intolerans ve yan etkilerle DEA tedavilerin uygulanabilir olduğunu göstermiştir (61).

HCV’nin bulaş yollarından biri olan damar içi uyuşturucu/keşif verici madde kullanan 57 hastamızın (%24,5) olması, hasta popülasyonumuzdaki ≥ 65 yaş nüfusun (52 hasta, %22,3) nispeten az olması ile ilişkilendirilebilir. Bizim çalışmamızda tedaviyi bırakan DİUM kullanımı olan hasta olmadı ancak 1 hastada HVV ve TSVV elde edilmişken KVV elde edilemedi ve nüks olarak kabul edildi. DİUM kullanım öyküsü olan hastalarımızın hepsi opioid idame tedavisi almaktaydı, bu durum tedaviyi bırakmama oranlarının yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir. Winetsky ve ark. New York City’de 2015-2018 yılları arasında retrospektif olarak yaptıkları çalışmada DİUM kullanan hastalarda tedaviyi bırakma oranlarının yüksek olduğunu, ancak tedaviyi tamamlayanlarda da KVV oranlarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (62).

Hemodiyaliz alan hastalarda hepatit C prevalansı genel popülasyona göre neredeyse beş kat yüksektir. HCV’nin direkt etki ile membranoproliferatif glomerulonefrit ya da kriyoglobulinemiye neden olarak KBY gelişimine yol açabilmesi ve KBY hastalarına diyaliz, kan transfüzyonu veya böbrek nakli gibi sebeplerle bulaş olabilmesi bu hasta grubundaki yüksek HCV prevalansının nedenleri arasındadır (63). Çalışmamızda hemodiyalize giren 17 hasta (%7,3) mevcuttu. Hastaların 8’i PrOD±RBV, 8’i GLE/PIB ve 1’i SOF/VEL/VOX ile tedavi edildi. Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki olmadan 17 hastanın tamamı DEA tedaviyi başarıyla tamamladı ve %100 KVV elde edildi. Fabrizi ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde HCV enfeksiyonu olan diyaliz hastalarının hayatta kalma oranları bu enfeksiyonu olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (64). DEA’ların HCV enfeksiyonu için klinik kullanımı diyalize giren HCV hastalarının yönetimini önemli ölçüde değiştirmiştir. HCV ile enfekte tüm diyaliz hastaları anti-HCV tedavisine aday olarak değerlendirilmelidir (21). Pockros ve ark. HCV genotip 1

enfeksiyonu olan, non-sirotik, tedavi naif evre 4 veya 5 KBY tanılı hastalarda PrOD tedavi rejiminin değerlendirildiği çok merkezli çalışmalarında KVY oranını %90 bulmuştur. Araştırmacılar tedavi sırasında önemli bir yan etki gözlemlememiş olup PrOD rejiminin hiçbir bileşeni renal yolla atılmadığından, evre 4 veya 5 KBY hastalarında doz ayarı gerekmeden PrOD tedavisinin güvenle kullanılabileceği sonucuna ulaşmışlardır (65). Lawitz ve ark. HCV genotip 1-6 enfeksiyonu olan non-sirotik veya kompanse sirotik evre 3b, 4 veya 5 KBY tanılı, naif veya tedavi deneyimli 101 hasta ile yürüttükleri faz 3 EXPEDITION-5 çalışmasında GLE/PIB ile KVY oranını %97 olarak bulmuşlardır. Hem GLE hem de PIB renal yoldan atılmadığı için araştırmacılar doz ayarı yapmaya gerek olmadan GLE/PIB rejiminin KBY hastalarında güvenle kullanılabileceği sonucuna ulaşmışlardır (66).

Çalışmamızdaki hastaların genotip dağılımına baktığımızda en sık %75,1 ile genotip 1 (%20,2 genotip 1a ve %54,9 genotip 1b) görülmekteydi. Bunu %15 ile genotip 3, %5,6 ile genotip 4 ve %4,3 ile genotip 2 takip etti. Çalışmamızdaki genotip dağılımı küresel epidemiyolojik literatür verileriyle uyumluydu ancak ülkemizde yapılan daha önceki yıllara ait çalışmalara göre genotip 1 ve 1b oranı nispeten daha düşük, genotip 3 oranı ise daha yüksekti. Kulah ve ark. 2018 yılında ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmada KHC tanılı hastalarda en sık görülen genotipin %82,9 ile genotip 1 olduğunu bunu %7 ile genotip 3'ün ve %5,4 ile genotip 4'ün takip ettiğini bildirmişlerdir (67). Sargın ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif tek merkez çalışmasında en yaygın genotipi %94,5 oranıyla genotip 1 (%78'i genotip 1b) oluşturuyordu (68). Bizim çalışmamızda genotip 1a ve 3 oranının geçmiş yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalara kıyasla yüksek saptanmış olması DİUM kullanan ulaşılması zor popülasyondaki hasta sayısının yıllar içinde artış göstermesi ile ilişkilendirilebilir. Yıldırım ve ark. ülkemizden 250'si DİUM kullanan kişilerden oluşan toplamda 2713 KHC tanılı hastayı dahil ederek yaptıkları çok merkezli, randomize olmayan, gözlemsel kohort çalışmalarında DİUM kullanan kişilerde genotip 1a ve 3'ü daha yüksek bulmuşlardır (51). Ek olarak bizim çalışmamızda genotip 4 ile enfekte Suriyeli hasta sayısı fazlaydı. Literatüre bakıldığında HCV genotiplerinin dağılımına ilişkin çeşitli inceleme yayınları ve meta-analizler, Genotip 4'ün Orta Doğu ülkelerinde, özellikle Mısır, Irak, Suudi Arabistan ve Suriye'de baskın olduğunu bildirmektedir (69).

Karma HCV genotip enfeksiyonu genel olarak enfekte kişide birden fazla genetik olarak farklı HCV suşunun eş zamanlı varlığı olarak tanımlanır (70). Genellikle DİUM kullanan veya HIV ile yaşayan ESE'lerde yüksek riskli davranışlara bağlı olarak koenfeksiyon veya süperenfeksiyon şeklinde görülür (70,71). Tek genotipe sahip hasta sayımız 223, karma genotipe sahip hasta sayımız 5 ve genotip bakılmayan hasta sayımız 5 idi. Karma genotipe sahip olan 5 hastadan 3'ünde DİUM kullanımı öyküsü vardı. HIV veya diğer hepatotrop virüslerle enfeksiyon olması çalışmamızda dışlama kriterlerinden biri olduğundan diğer 2 hastanın karma genotipe sahip olması DİUM kullanımı konusunda doğru bilgi vermemiş olmaları veya çalışmamız retrospektif olduğundan hastane kayıt sistemine bu bilginin hekim tarafından kaydedilmemiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda 10 hasta (%4,3) sirotik ve sirotik hastaların da hepsi kompanse sirotik olup CTP A idi. Sirotik hastalar çoğunlukla Gastroenteroloji polikliniklerinden takip edilmekte olup çalışmamız Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerine başvuran, tedavisi ve takibi buradan yapılan hastalardan oluştuğu için literatürden farklı olarak sirotik hasta sayısı oldukça düşüktü. Sirotik hasta oranlarını Hawsawi ve ark. %35, El Kassas ve ark. %25, Loo ve ark. %20, Öztürk-Çerik ve ark. %32 olarak bulmuşlardır (22,52,58,72).

Çalışmamızda 208 hasta (%89,3) tedavi naif idi. El Kassas ve ark. çalışmalarındaki naif hasta oranını %90,6 olarak bildirmişlerdir (52). Hastalarımızın 24'ü (%10,3) Peg-IFN+RBV deneyimli iken 2 hasta PrOD deneyimli idi. PrOD deneyimli olan 1 hastanın aynı zamanda öncesinde Peg-IFN+RBV deneyimi de mevcuttu. Hem Peg-IFN+RBV hem de PrOD deneyimi olan 1 hastamız HT, DM, kalp hastalığı, hiperlipidemi ve gastroözofageal reflü komorbiditeleri olan 65 yaşında, genotip 1b ile enfekte, non-sirotik, çoklu ilaç kullanımı olan bir kadın hastaydı. Hastamızın yaşadığı bu virolojik başarısızlığın hastanemizde direnç analizi yapılma imkanı olmadığından ve çalışmamız retrospektif olduğundan direnç ilişkili olup olmadığı veya ilaç uyumsuzluğundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Hastada GLE/PIB rejimi ile KVV elde edilmiştir. Literatüre bakıldığında Krishnan ve arkadaşlarının HCV genotip 1'de başlangıç ve PrOD ile tedavi sonrası ortaya çıkan varyant direnç analizini inceledikleri AVIATOR

çalışmasında genotip 1b ile enfekte PrOD rejimi ile virolojik başarısızlık yaşayan tek hastada tedavi ile ortaya çıkan herhangi bir direnç ilişkili varyant olmadığı belirtilmiştir (73). PrOD±RBV rejimi ilaç-ilaç etkileşimine en yatkın olan DEA rejimidir (48). Komorbiditeleri nedeniyle çoklu reçeteli ilaç kullanımı olan bu hastada önceki tedavi rejimlerinin başarısızlığı ilaç-ilaç etkileşimi ile ilişkili olabilir.

DİUM kullanıcıları arasında genotip dağılımı dünyanın çeşitli yerlerinden yapılan farklı çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda DİUM kullanımı olan 57 hastanın (%24,5) genotip dağılımına bakıldığında 28'i (%49) genotip 3, 20'si (%35) genotip 1a ve 8'i (%14) genotip 1b ile enfekteydi. Çalışmamızdaki genotip 3 ile enfekte hastaların cezaevinde kalma, alkol ve DİUM kullanım oranları diğer tüm gruplardan fazla iken genotip 1a ve 3 ile enfekte olan hastaların yaş ortancaları diğer gruplardan düşüktü. Ayrıca HT ve DM başta olmak üzere ek hastalık eşlik etme ve reçeteli ilaç kullanma oranlarının anlamlı olarak en düşük olduğu genotip olması, genotip 3 ile enfekte hastaların daha genç olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda genotip 3 ile enfekte hastalara en sık başlanan tedavi rejimi %51,4 oranıyla GLE/PIB olup, ikinci sırada %37,1 oranıyla SOF+RBV idi. SOF+RBV kullanan hastaların yaş ortancasının tüm gruplardan düşük olması, cezaevinde kalma, alkol ve DİUM kullanma oranlarının diğer tüm gruplardan yüksek olması günümüzde DİUM kullanımının daha genç yaşlarda başlanması ile ilişkili olabilir. Üçbilek ve ark. Çukurova bölgesinde DİUM bağımlılığı olan 87 hastanın genotip dağılımını inceledikleri çalışmada en sık %58,6 ile genotip 3, sonrasında %29,9 ile genotip 2 ve %11,5 ile genotip 1 saptandığını bildirmişlerdir (74). Yang ve ark. sirotik veya non-sirotik, genotip 1, 2 veya 3 ile enfekte 366 KHC tanılı hastayı dahil ettikleri ve SOF bazlı farklı kombine rejimlerle genotiplere göre KVV oranlarını değerlendirdikleri çalışmada genotip 3 ile enfekte hastaların, genotip 1 veya 2 ile enfekte olanlardan daha genç olduğunu, nüks ve HBV ile koenfeksiyon oranlarının daha yüksek saptandığını bildirmişlerdir. Bu durum genotip 3'ün DİUM kullanıcılarında daha yaygın olmasıyla ilişkilendirilmiştir (75).

AST ve ALT yükselmesi, hepatosit hasarının biyokimyasal bir göstergesidir ve KHC'nin tipik bir belirtisidir (76). KHC tanılı hastaların %75'inde ALT yüksekliğinin mevcut olduğu rapor edilmiştir (77). Çalışmamızda tedavi sürecinde

hastaların laboratuvar parametrelerindeki değişim incelendiğinde AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin ve AFP düzeylerindeki anlamlı düşüş (tüm parametreler için $p<0,001$), PLT ortancasında ise anlamlı bir yükselme ($p<0,001$) gözlenmiştir. Tedavi sürecinde rejimlere göre değerlendirme yapıldığında tüm rejimlerde ortak olarak anlamlı düşüş görülen parametreler AST, ALT ve GGT idi. Tedavi öncesine göre tedavi sonunda HB ortancasındaki düşüklük ($p=0,005$) bazı rejimlerin RBV ile kombine kullanılmasıyla ilişkili olabilir. Huynh ve ark. çalışmalarında DEA tedaviye başladıktan 2 hafta kadar erken bir süre içinde HCV-RNA'daki düşüş ve HCV klirensinin gerçekleştiğini, bununla tutarlı olarak AST ve ALT yüksekliğinin de normale döndüğünü ve bu durumun tedavi bitiminden 12 hafta sonrasında da devam ettiğini bildirmişlerdir (76). Patel ve ark. ABD'nin Arizona eyaletinin başkenti Phoenix'te DEA tedavi gören 65 yaş üstü 88 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında SOF bazlı tedavi rejimleri ile %92 oranında KVV elde ettiklerini, ALT'de belirgin azalma, albümin ve trombosit sayısında belirgin artışların görüldüğünü saptamışlardır (78). Huang ve ark. çalışmasında DEA tedavi sonrası hem karaciğerin inflamasyonunun hem de fibrozisin azaldığını bildirmişlerdir (79). El Kassas ve ark. DEA ajanlarla tedavinin daha yüksek albümin ve PLT, daha düşük bilirubin ve fibrozis belirteçleri gibi olumlu sonuçlarla ilişkili olduğunu saptamışlardır (52). Trombositopeni HCV ile ilişkili karaciğer hasarının bir komplikasyonudur. DEA tedavi, tedavi sırasında ve kısa süreli takip sonrasında bu durumu iyileştirebilir. Chen ve ark. trombositopenisi olan 249 KHC tanılı hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada DEA ajanlarla tedaviden 4 hafta sonra bile PLT düzeylerinin önemli ölçüde arttığını ve bu artışın tedavinin bitiminden 12 hafta sonrasında da devam ettiğini bildirmişlerdir (80). Dai ve ark. ile Almeida ve ark. çalışmalarında HCV'nin kendisinin azalan trombosit sayısı ile doğrudan ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (81,82).

Uygulanan protokole ve SUT kapsamında geri ödemesi yapılan mevcut ilaçlara göre çalışmamızdaki hastalara farklı tedavi rejimleri başlanmıştır. En sık 122 hastaya (%52,4) PrOD±RBV (92 hastaya PrOD, 30 hastaya PrOD+RBV), sonra sıklık sırasında göre 67 hastaya (%28,8) GLE/PIB, 24 hastaya (%10,3) SOF/LDV±RBV (14 hastaya SOF/LDV, 10 hastaya SOF/LDV+RBV), 13 hastaya (%5,6) SOF+RBV, 7 hastaya (%3) SOF/VEL/VOX tedavi rejimi başlandı. Toplamda

RBV alan 53 hasta (%22,7) vardı ve %100'ünde KVV elde edildi. PrOD±RBV rejimi ile elde edilen KVV oranı %99,2 iken diğer tüm rejimlerde KVV oranı %100, genel KVV oranı ise %99,6 idi. Çalışmamızda tüm hastalar ve tüm rejimler birlikte değerlendirildiğinde 195 hastada (%83,7) HVY, 221 hastada (%94,8) TSVY, 232 hastada (%99,6) KVV elde edildi. Çalışmamızın yapıldığı tarih aralığında ülkemizde sınırlı sayıda rejimlerin geri ödeme kapsamında olduğu dönemler de olmasına rağmen, diğer küresel çalışmalara benzer oranda KVV gözlenmiştir. Loo ve ark. HVY oranını %88,4, KVV oranını ise %99 bulmuşlardır (58). Hawsawi ve ark. %97,5, El Kassas ve ark. %98,9, Öztürk-Çerik ve ark. %100 oranında KVV elde ettiklerini bildirmişlerdir (22,52,72). Bizim çalışmamızda sirotik hasta oranımız az olup %100'ünde KVV elde edilmiştir. Park ve ark. yaptığı çalışmada sirotik hasta oranları az olmasına rağmen %100'ünde KVV elde edildiğini bildirmişlerdir (57). Yang ve ark. sirotik veya non-sirotik, genotip 1, 2 veya 3 ile enfekte 366 KHC tanıli hastayı dahil ettikleri ve SOF bazlı farklı kombine rejimlerle genotiplere göre KVV oranlarını değerlendirdikleri çalışmada farklı genotipler, tedavi naif veya deneyimli olmak, sirotik veya nonsirotik olmak ile KVV arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (75). Klinik çalışmalarda yayınlanan farklı tedavi rejimleri ile elde edilen yüksek KVV oranı, DEA ilaçların gerçek hayattaki mükemmel etkinliğini göstermektedir (83).

Çalışmamızda tedavinin 4. haftasındaki HCV-RNA pozitiflik oranı tedavi rejimlerine göre farklılık göstermekteydi ($p=0,027$). SOF/VEL/VOX alan hastaların %66,7'sinde ($n=4$) HVY, %100'ünde ($n=6$) TSVY ve %100'ünde ($n=7$) KVV elde edildi. HVY oranının düşük bulunması, hem SOF/VEL/VOX rejimi alan hasta sayımızın genelleme yapılamayacak kadar az olmasından hem de bu rejimi alanların büyük çoğunluğu sağlık sigortası olmayan yabancı uyruklu kişilerden oluştuğu için tedavinin 4. hafta kontrolünde maddi olarak karşılayamadıkları için HCV-RNA ölçümünün yapılamamış olmasından kaynaklanmış olabilir.

DEA'larla tedavi esnasında görülen yan etkiler minimal olup çalışmamızda 22 hastada (%9,4) yan etki gelişmişti ve bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla benzer düzeylerdeydi. Hiçbir yan etki ilaç kesilmesini gerektirecek düzeyde değildi ve tedaviyi bırakmaya sebep olmadı. Çalışmamızdaki hastalar tarafından bildirilen en

sık yan etki halsizlik ve kaşıntı idi. SOF bazlı rejimlerde belirgin yan etki gözlenmedi. PrOD±RBV ve GLE/PIB yan etkilerin sıklıkla görüldüğü rejimler olarak öne çıkmaktaydı. Bu durum çalışmamızdaki hastaların %82'si gibi büyük bir çoğunluğa bu iki rejim ile tedavi verilmiş olması ile ilişkili olabilir. Önlen ve ark. yaşlı hastalarda yan etki görülme oranlarının genç erişkinlere göre anlamlı derecede yüksek (%20,1'e karşı %13,6) olmasına rağmen yan etkilerin genelde hafif olduğunu ve düşük oranda meydana geldiğini; en sık görülen yan etkilerin yorgunluk, anemi ve kaşıntı olduğunu bildirmişlerdir (50). Lawitz ve ark. HCV genotip 1-6 enfeksiyonu olan non-sirotik veya kompanse sirotik evre 3b, 4 veya 5 KBY tanılı, naif veya tedavi deneyimli 101 hasta ile yürüttükleri faz 3 EXPEDITION-5 çalışmasında GLE/PIB rejimi ile hastaların en az %5'inde kaşıntı, hipertansiyon ve öksürük yan etkilerinden en az birinin bildirildiğini rapor etmişlerdir (66). Wedemeyer ve arkadaşlarının 12 ülkeden 20 kohort ile PrOD±RBV tedavisi verilen genotip 1 ve 4 ile enfekte 5158 KHC hastasını inceledikleri meta-analizde en sık asteni, yorgunluk, bulantı ve baş ağrısı yan etkilerinin görüldüğünü ve rejime RBV eklendiğinde oran olarak yan etkilerin daha da arttığını gözlemlemişlerdir (84).

Çalışmamızın sınırlılıkları (limitasyonları), retrospektif olması, tek merkezde yapılmış olması, kesitsel nitelikte yalnızca kliniğimize başvuran hastaların değerlendirildiği bir çalışma olması, enfeksiyon hastalıkları polikliniklerine başvuran ve buradan takip edilen hastalar olduğu için sirotik ve tedavi deneyimli hasta sayısının az olması olarak dikkat çekmektedir.

6. SONUÇ

Ülkemizde yapılan daha önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda genotip 4 ile enfekte Suriyeli hasta sayısı fazlaydı. Ancak genelleme yapabilmek için hasta sayımız yeterli olmayıp çok merkezli ve daha yüksek sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda literatür ile benzer düzeyde DEA'larla tedavi sonucu yüksek KVV oranları, tedavi bitiminden sonra serum AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin ve AFP düzeylerinde gerileme, albumin ve PLT düzeylerinde yükselme görüldü. Hastalar DEA'larla tedaviyi iyi tolere ettiler. Az sayıda hastada PrOD±RBV ve GLE/PIB rejimleriyle minimal ve hafif yan etkiler gözlemlendi. Gözlenen yan etkilerden hiçbirisi DEA tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde değildi. Bir hastada nöks saptandı. DEA'larla tedavi edilen KHC tanılı hastaları ve KVV'lerini detaylıca değerlendirdiğimiz çalışmamızda bu ilaçların yüksek etkinliğe sahip, güvenli, minimal yan etkileri olan ve iyi tolere edilen ilaçlar olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızın bulguları ışığında günümüzde DİUM ile daha küçük yaşlarda tanışılmakta olduğunu ve bu nedenle daha erken yaşlarda HCV enfeksiyonu ile ilgili toplumun bilinçlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Eğitim sistemi ile toplum sağlığı ve il sağlığı merkezlerinin entegre olması, düzenli aralıklarla bulaşıcı hastalıklar ve bulaşma yolları ile ilgili farkındalık seminerleri düzenlenmesi faydalı olacaktır.

HCV enfeksiyonuna bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması için toplumun bilinçlendirilmesi, risk grubundaki hastalar başta olmak üzere tüm toplumda taramanın sıklaştırılması ve enfekte hastaların DEA tedaviye ulaşımında maddi ve manevi kolaylık sağlanması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Martinello M, Solomon SS, Terrault NA, Dore GJ. Hepatitis C. The Lancet. 2023 Sep 23;402(10407):1085–96.
2. Hepatitis C. [cited 2023 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. 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 Nov 1;21(11):1020–6.
4. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV extrahepatic manifestations. Vol. 7, Journal of Clinical and Translational Hepatology. Xia and He Publishing Inc.; 2019. p. 172–82.
5. 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 Feb 1;71(2):686–721.
6. Akar M, Solakoglu T. Real life data of second generation direct acting oral antivirals in the treatment of chronic hepatitis C: A single center and heterogeneous patient group. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology. 2020 Dec 30;19(3):123–8.
7. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020 Nov 1;73(5):1170–218.
8. 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 Dec 26;308(24):2584–93.
9. Prince AM, Grady GF, Hazzi C, Brotman B, Kuhns WJ, Levine RW, et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. The Lancet. 1974 Aug 3;304(7875):241–6.

10. 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* (1979). 1989;244(4902):359–62.
11. Susanna Naggie and David LW. Hepatitis C. In: Bennett JE DRBM eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Hepatitis C. 2020; 154: 2040- 2071.e13.
12. Du L, Tang H. An insight into the molecular characteristics of hepatitis C virus for clinicians. Vol. 37, *Saudi Medical Journal*. Saudi Arabian Armed Forces Hospital; 2016. p. 483–91.
13. Zhu YZ, Qian XJ, Zhao P, Qi ZT. How hepatitis C virus invades hepatocytes: The mystery of viral entry. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014 Apr 4;20(13):3457.
14. Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C Virus p7 and NS2 Proteins Are Essential for Production of Infectious Virus. *J Virol*. 2007 Aug 15;81(16):8374–83.
15. Lorenz IC, Marcotrigiano J, Dentzer TG, Rice CM. Structure of the catalytic domain of the hepatitis C virus NS2-3 protease. *Nature* 2006 Jul 23;442(7104):831–5.
16. Roger S, Ducancelle A, Le Guillou-Guillemette H, Gaudy C, Lunel F. HCV virology and diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021 May;45(3):101626.
17. Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 Oct 1;22(10):826–32.
18. Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 1;19(1).
19. 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 Jan 1;61(1):77–87.
20. Blach S, Terrault NA, Tacke F, Gamkrelidze I, Craxi A, Tanaka J, et al. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and

- 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 May 1;7(5):396–415.
21. Toyoda H, Kikuchi K. Management of dialysis patients with hepatitis C virus in the era of direct-acting antiviral therapy. Vol. 27, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 831–8.
 22. Hawsawi NM, Saber T, Salama HM, Fouad WS, Hagag HM, Alhuthali HM, et al. Genotypes of Hepatitis C Virus and Efficacy of Direct-Acting Antiviral Drugs among Chronic Hepatitis C Patients in a Tertiary Care Hospital. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Feb 1;8(2).
 23. Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV Genotype 3 is Associated with an Increased Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in a National Sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology*. 2014;60(1):98.
 24. Aghemo A, Piroth L, Bhagani S. What do clinicians need to watch for with direct-acting antiviral therapy?. *J Int AIDS Soc*. 2018 Apr;21 Suppl 2 (Suppl Suppl 2):e25076.
 25. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med*. 1991 Aug 15;325(7):454–60.
 26. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Monogamous Heterosexual Couples: The HCV Partners Study. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):881-9.
 27. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection - UpToDate. [cited 2023 Dec 30].
 28. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018 Feb 2;10(2):186.
 29. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of acute hepatitis C virus infection in adults - UpToDate. [cited 2023 Dec 30].
 30. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V, Heald J, Demisashi G, et al. Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2023 May 25;ciad319

31. Scott JD, Gretch DR. Molecular Diagnostics of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *JAMA*. 2007 Feb 21;297(7):724–32.
32. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı. [cited 2023 Dec 28]; Available from: www.hsgm.saglik.gov.tr
33. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Aug 1;26(4):401–12.
34. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection - UpToDate. [cited 2023 Dec 30].
35. Bertino G, Ardiri A, Proiti M, Rigano G, Frazzetto E, Demma S, et al. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. *World J Hepatol*. 2016 Jan 1;8(2):92.
36. Geneva: World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexual transmitted infections for the period 2022-2030. *Braz Dent J*. 2022;33(1):1–12.
37. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. *J Int AIDS Soc*. 2018 Apr 1;21(S2).
38. Puchades Renau L, Berenguer M. Introduction to hepatitis C virus infection: Overview and history of hepatitis C virus therapies. Vol. 22, *Hemodialysis International*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. S8–21.
39. Screening and diagnosis of chronic hepatitis C virus infection - UpToDate. [cited 2024 Jan 4].
40. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001 Mar 1;8(2):87–95.
41. WHO, Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis. [cited 2023 Dec 30]
42. Laursen TL, Sandahl TD, Kazankov K, George J, Grønbaek H. Liver-related effects of chronic hepatitis C antiviral treatment. Vol. 26, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 2931–47.

43. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 11;21(41):11567.
44. Child-Pugh classification - UpToDate. [cited 2024 Jan 17].
45. Mastroianni A, Vangeli V, Greco S, Chidichimo L, Urso F, Mauro MV, et al. Indirect hyperbilirubinemia and jaundice during chronic hepatitis C in an HIV-infected patient treated with glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) and antiretroviral therapy (ART). The first reported case in Italy. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(3):E420-423.
46. Association for the Study of the Liver E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017 Jan 1;66(1):153–94.
47. Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul 1;63(1):237–64.
48. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug 1;69(2):461–511.
49. Karabay O, Öğütlü A, Güçlü E. Hepatit C tedavisinde 2016 sağlık uygulama tebliğinin getirdiği yenilikler. Vol. 2, Cilt 1, Sayı. 2016.
50. Önlü Y, Bal T, Çabalak M, Çuvalcı Öztoprak N, Sarı ND, Kurtaran B, et al. Efficacy and Safety of Direct-Acting Antivirals in Elderly Patients with Chronic Hepatitis C: A Nationwide Real-Life, Observational, Multicenter Study from Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2022 Oct;33(10):862-873
51. Yıldırım FS, Üser Ü, Didem Sarı N, Kurtaran B, Önlü Y, Şenates E, et al. Yıldırım et al. Treatment of Drug Users with Chronic Hepatitis C. Turkey *Turk J Gastroenterol*. 2022;17(11):971–8.
52. El Kassas M, El Sheemy R, Alboraie M, El Badry M, Wifi MN, Youssef N, et al. Real-world results of direct-acting antivirals use for the treatment of chronic hepatitis C in old patients. *Eur Geriatr Med*. 2019 Apr 1;10(2):295–302.

53. Heo J, Kim YJ, Lee SW, Lee YJ, Yoon KT, Byun KS, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir–velpatasvir and sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for hepatitis C in Korea: a Phase 3b study. *Korean J Intern Med.* 2023 Jul 1;38(4):504.
54. Ruzicka DJ, Tetsuka J, Fujimoto G, Kanto T. Comorbidities and co-mediations in populations with and without chronic hepatitis C virus infection in Japan between 2015 and 2016. *BMC Infect Dis.* 2018 May 24;18(1):237.
55. Evon DM, Stewart PW, Amador J, Serper M, Lok AS, Sterling RK, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One.* 2018 Aug 1;13(8):e0196908.
56. Bourgeois S, Mulkay JP, Cool M, Verhelst X, Robaeys G, Lasser L, et al. Comorbidities and concomitant medications in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving second-generation direct-acting antiviral regimens in Belgium: an observational study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021 Jan-Mar;84(1):33-41.
57. Park YJ, Woo HY, Heo J, Park SG, Hong YM, Yoon KT, et al. Real-life effectiveness and safety of glecaprevir/Pibrentasvir for Korean patients with chronic hepatitis C at a single institution. *Gut Liver.* 2021;15(3):440–50.
58. Loo N, Lawitz E, Alkhouri N, Wells J, Landaverde C, Coste A, et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in real world hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.* 2019;25(18):2229–39.
59. Cortez KJ, Kottlil S. Beyond interferon: Rationale and prospects for newer treatment paradigms for chronic hepatitis C. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(1):4–14.
60. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais D Des, Hagan H, et al. Incidence and Prevalence of Hepatitis C in Prisons and Other Closed Settings: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *HEPATOLOGY.* 2013;58:1215–24.

61. Pontali E, Fiore V, Ialungo AM, Ranieri R, Mollaretti O, Barbarini G, et al. Treatment with direct-acting antivirals in a multicenter cohort of HCV-infected inmates in Italy. *International Journal of Drug Policy*. 2018 Sep 1;59:50–3.
62. Winetsky D, Burack D, Antoniou P, Garcia B, Gordon P, Scherer M. Psychosocial Factors and the Care Cascade for Hepatitis C Treatment Colocated at a Syringe Service Program. *J Infect Dis*. 2020 Oct 10;222(Suppl 5):S392.
63. Azmi AN, Tan SS, Mohamed R. Hepatitis C and kidney disease: An overview and approach to management. *World J Hepatol*. 2015 Jan 27;7(1):78-92.
64. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Hepatitis C virus and mortality among patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Jun 1;43(3):244–54.
65. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016 Jun 1;150(7):1590–8.
66. Lawitz E, Flisiak R, Abunimeh M, Sise ME, Park JY, Kaskas M, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in renally impaired patients with chronic HCV infection. *Liver International*. 2020 May 1;40(5):1032–41.
67. Kulah C, Altindis M, Akyar I, Gokahmetoglu S, Sayiner A, Kaleli I, et al. The prevalence of mixed genotype infections in Turkish patients with hepatitis C: A multicentered assessment. *Clin Lab*. 2019;65(4):485–90.
68. Sargin ZG, Dusunceli I. Distribution of chronic hepatitis C genotype and evaluation of clinical factors affecting direct-acting antiviral treatment responses in the Western Black Sea Region, Turkey. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(19):7256–62.
69. Ghaderi-Zefrehi H, Gholami-Fesharaki M, Sharafi H, Sadeghi F, Alavian SM. The Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Middle Eastern Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016;16(9):40357.

70. Cunningham EB, Applegate TL, Lloyd AR, Dore GJ, Grebely J. Mixed HCV infection and reinfection in people who inject drugs—impact on therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2015 Apr;12(4):218-30.
71. Lee YM, Lin HJ, Chen YJ, Lee CM, Wang SF, Chang KY, et al. Molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in Taiwan: Full-length sequences of two new subtype 6w strains and a recombinant form_2b6w. *J Med Virol*. 2010 Jan 1;82(1):57–68.
72. Öztürk-Çerik H, Esen Ş, Altıntaş-Öner B, Çelik M, Özdemir T, Tanyel E. Evaluation of the effectiveness of direct-acting antiviral agents in patients with hepatitis C. *KLIMIK Derg*. 2020 Dec 1;33(3):297–306.
73. Krishnan P, Tripathi R, Schnell G, Reisch T, Beyer J, Irvin M, et al. Resistance analysis of baseline and treatment-emergent variants in hepatitis C virus genotype 1 in the AVIATOR study with paritaprevir-ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep 1;59(9):5445–54.
74. Üçbilek E, Abayli B, Koyuncu MB, Midikli D, Gözüküçük S, Akdağ A, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2016 Jan 1;46(1):66–71.
75. Yang Y, Wu FP, Wang WJ, Shi JJ, Li YP, Zhang X, et al. Real life efficacy and safety of direct-acting antiviral therapy for treatment of patients infected with hepatitis C virus genotypes 1, 2 and 3 in northwest China. *World J Gastroenterol*. 2019 Nov 28;25(44):6551-6560.
76. Huynh T, Zhang J, Hu KQ. Hepatitis c virus clearance by direct-acting antiviral results in rapid resolution of hepatocytic injury as indicated by both alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase normalization. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(3):258–63.
77. Marcellin P, Lévy S, Erlinger S. Therapy of Hepatitis C: Patients With Normal Aminotransferase Levels. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3 Suppl 1):133S-136S.
78. Patel A, Backstedt DW, Abidali H, Choi M, Pedersen M, Seetharam A. Effectiveness and Tolerability of Direct Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C in a Real World Elderly Cohort. Vol. 15, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2017. p. 603–4.

79. Huang R, Rao H, Yang M, Gao Y, Wang J, Jin Q, et al. Noninvasive Measurements Predict Liver Fibrosis Well in Hepatitis C Virus Patients After Direct-Acting Antiviral Therapy. *Dig Dis Sci*. 2020 May;65(5):1491–500.
80. Chen YC, Tseng CW, Tseng KC. Rapid platelet count improvement in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia receiving direct-acting antiviral agents. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May 15;99(19):e20156.
81. Dai CY, Ho CK, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, et al. Hepatitis C virus viremia and low platelet count: A study in a hepatitis B & C endemic area in Taiwan. *J Hepatol*. 2010 Feb;52(2):160–6.
82. de Almeida AJ, Campos-de-Magalhães M, de Melo Marçal OP, Brandão-Mello CE, Okawa MY, de Oliveira RV, et al. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: A controlled prospective, virological study. *Ann Hematol*. 2004 Jul;83(7):434–40.
83. Cárdena-García ME, Abad-Lecha E, Calleja-Hernández M. Effectiveness of direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus: predictive factors of response to the treatment. *Libyan Journal of Medicine*. 2021;16(1).
84. Wedemeyer H, Craxí A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, Pangerl A, Zhang Z, Martinez M, Bao Y, Calleja JL. 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 Nov;24(11):936-943.