

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FARABI
HASTANESİ GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNE 1 OCAK 2010-07
NİSAN 2021 TARİHLERİ ARASINDA BAŞVURAN KRONİK HEPATİT C
TANILI HASTALARIN ORAL TEDAVİ YANITLARININ GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Emre SELİM

Trabzon-2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ FARABI
HASTANESİ GASTROENTEROLOJİ POLİKLİNİĞİNE 1 OCAK 2010-07
NİSAN 2021 TARİHLERİ ARASINDA BAŞVURAN KRONİK HEPATİT C
TANILI HASTALARIN ORAL TEDAVİ YANITLARININ GERİYE DÖNÜK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Emre SELİM

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR

Trabzon-2022

ÖNSÖZ

Başlangıcından sonuna kadar iç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince derin ilmi ve eşsiz tecrübeleriyle naçizane bizlere rehberlik edip yol gösteren, klinik tecrübelerinden çok faydalandığım saygıdeğer hocam, tez danışmanım, akıl hocam, gastroenteroloji bilimdalı ve anabilim dalımızın başkanı sayın Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR'e

Uzmanlık eğitimi sürecimiz boyunca bilgi birikimi ve tecrübeleri ile rehberimiz olan hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve her türlü kahrımıza katlanan intörn doktorlarımıza,

Tez yazım ve veri toplama sürecinde çok yardımcı olan Uzm. Dr. Serdar DURAK'a

Tez çalışmamda istatistik konusunda yardımcı olan Dr. Yusuf Emre BOSTAN'a

Yoğun asistanlık eğitim sürecimizde kimi zaman neşeli kimi zaman stresli geçen her biriyle birbirinden farklı deneyimler edindiğimiz bütün çalışma arkadaşlarıma

Çocukluktan bugüne her zaman bana destek olan benden hiçbir zaman sevgisini esirgemeyen annem, babam, ablam ve kız kardeşime

Şartlar ne olursa olsun her şekilde yanımda duran, beni destekleyen, koşulsuz seven sevgili eşim Sena SELİM'e teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Dr. Emre SELİM

Trabzon, 2022

ÖZET

Amaç: Dünya çapında sirozun en önde gelen sebeplerinden bir tanesi Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonudur. Son yıllarda HCV enfeksiyonu tedavisinde; HCV replikasyonunu inhibe ederek virüsün eliminasyonunu sağlayarak kür oluşturan doğrudan etkili antivirallerin (DEA) kullanıma girmesiyle tedavide önemli derecede başarılar sağlanmıştır. Çalışmamızda Kronik Hepatit C (KHC) hastalarının DEA rejimleri ile tedavi başarısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 16.11.2020 tarihli 2020/310 protokol numaralı etik kurulu onayı ile başlanmıştır. Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine 2010-2021 yılları arasında başvuran KHC tanısıyla takip edilen ve DEA tedavi alan hastaların tedavi yanıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: DEA ile tedavi alan toplam 117 hasta değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan hastaların %54,7'sini erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Hastaların %66,7'si tedavi naif iken, %58,1'i non-siroktikti. Genotip 1 %88,9'luk oranla en sık görülen genotipti. Hastaların %76,9'unda komorbid hastalık mevcuttu. Bu komorbid hastalıklar içerisinde en sık görüleni %40,2 ile hipertansiyondu. Paritaprevir-Ritonavir-Ombitasvir-Dasabuvir (PrOD) tedavi rejimi verilen hasta grubu %31,6, Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) verilen hasta grubu %53 ve Glekaprevir+Pibrentasvir (GLE+PIB) tedavi rejimi verilen hasta grubu %15,4 olarak saptandı. Tüm hastalarda tedavinin 4. haftasında HCV-RNA %82,1 oranında negatifleştiği bulundu. Hastaların tedavi sonu yanıtı %97,6, KVV12 oranı %93,9 olarak bulundu. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların HCV-RNA, ALT, AST, GGT, direkt bilirubin, AFP ve INR düzeylerinde anlamlı oranda düşüş saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,012$, $p<0,001$, $p=0,042$). Albümin düzeylerinde ise anlamlı oranda artış saptandı ($p=0,031$).

Sonuç: Çalışmamızda DEA ilaçlar ile yüksek oranda tedavi sonu yanıtı ve kalıcı virolojik yanıt (KVV)12 elde edildi.

Anahtar Kelimeler: kronik hepatit C, direkt etkili antiviraller, kalıcı virolojik yanıt



SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF ORAL THERAPY RESPONSE OF WITH CHRONIC HEPATITIS C, WHO APPLIED TO KARADENIZ TECHNICAL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY FARABI HOSPITAL GASTROENTEROLOGY OUTPATIENT CLINIC BETWEEN JANUARY 1, 2010- APRIL 7, 2021

Objective: One of the leading causes of cirrhosis worldwide is hepatitis C virus (HCV) infection. In the treatment of HCV infection in recent years; Significant success has been achieved in the treatment with the introduction of direct-acting antivirals (DAA), which create cure by inhibiting HCV replication and eliminating the virus. In our study, it was aimed to evaluate the success of treatment with DAA regimens in Chronic Hepatitis C (CHC) patients.

Materials and Methods: The study started with the approval of the ethics committee with protocol number 2020/310 dated 16.11.2020. The treatment responses of patients who were followed up with the diagnosis of CHC and treated with DAA between 2010-2021, who applied to the Gastroenterology outpatient clinic of Karadeniz Technical University (KTU) Faculty of Medicine, were evaluated retrospectively.

Findings: A total of 117 patients treated with DAA were evaluated. Male gender comprised 54.7% of the patients included in the evaluation. While 66.7% of the patients were treatment-naïve, 58.1% were non-cirrhotic. Genotype 1 was the most common genotype with a rate of 88.9%. Comorbid disease was present in 76.9% of the patients. The most common of these comorbid diseases was hypertension with 40.2%. The patient group given Paritaprevir-Ritonavir-Ombitasvir-Dasabuvir (PrOD) treatment regimen was 31.6%, the patient group given Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) 53%, and the patient group given Glecaprevir+Pibrentasvir (GLE+PIB) treatment regimen was found to be 15.4%. It was found that HCV-RNA became negative at a rate of 82.1% in the 4th week of treatment in all patients. The post-

treatment response of the patients was 97.6%, and the SVR12 rate was 93.9%. HCV-RNA, ALT, AST, GGT, direct bilirubin, AFP and INR levels of the patients were significantly decreased by treatment with DAA drugs ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.012$, $p<0.001$, $p=0.042$). There was a significant increase in albumin levels ($p=0.031$).

Results: In our study, a high rate of end-of-treatment response and SVR12 were obtained with DAA drugs.

Keywords: Chronic Hepatitis C, direct-acting antivirals, sustained virologic response

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	2
ÖZET	3
SUMMARY	5
İÇİNDEKİLER	7
KISALTMALAR LİSTESİ	9
TABLolar LİSTESİ	12
ŞEKİLLER LİSTESİ	13
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. HCV.....	16
2.1.1. HCV Viroloji ve Genomik Yapı.....	16
2.1.2. Replikasyon	17
2.1.3. Genotipler	18
2.2. HCV Patogenezi	19
2.3. Epidemiyoloji.....	20
2.4. Bulaş Yolları.....	21
2.4.1. Parenteral bulaş	21
2.4.2. Non-parenteral bulaş	22
2.5. Doğal seyir ve klinik şekiller	23
2.5.1. Akut Hepatit C (AHC).....	24
2.5.2. Kronik Hepatit C	25
2.5.3. Okült Hepatit C (OHC)	25
2.5.4. Siroz.....	25
2.5.5 Hepatoselüler Karsinom.....	26
2.5.6 KHC’de ekstrahepatik bulgular	26
2.6. Tanı	27
2.6.1. Serolojik testler	27
2.6.2. Moleküler testler	27
2.6.3. Görüntüleme.....	27
2.6.4. Karaciğer biyopsisi	27

2.6.5. Non-invaziv testler	29
2.7. Tedavi.....	30
2.7.1.İnterferon	30
2.7.2. Ribavirin	31
2.7.3. Direkt Etkili Antiviraller (DEA).....	31
2.7.4. Direkt Etkili Antiviral Kombinasyon Tedavileri	33
2.7.5. Ülkemizdeki Güncel Hepatit C Tedavisi.....	37
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	39
3.1 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	39
3.2 İstatiksel Analiz.....	40
4.BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
6.1.Sonuçlar	56
6.2.Öneriler	57
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFP	Alfa-fetoprotein
AHC	Akut Hepatit C
ALT	Alanin aminotransferaz
ASN	Asunaprevir
AST	Aspartat aminotransferaz
BOC	Boceprevir
BT	Bilgisayarlı tomografi
CD	Cluster of Differentiation
CLDN	Claudin
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CTL	Cytotoxic T lymphocyte
DC-SIGN	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin
DCV	Daclatasvir
DEA	Doğrudan etkili antiviraller
DM	Diyabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DSV	Dasabuvir
EBR	Elbasvir
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GGT	Gama glutamil transferaz
GLE	Glecaprevir
GZR	Grazoprevir
HAI	Histolojik aktivite indeksi
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü

HIV	Human immunodeficiency virüs
HLA	Human leucocyte antigen
HT	Esansiyel Hipertansiyon
HSK	Hepatoselüler karsinom
HVR	Hypervariable region
IFN	Interferon
INR	International normalized ratio
IRES	Internal ribosome entry site
IRF	Interferon regulatory factor
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KHC	Kronik Hepatit C
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
KVY	Kalıcı virolojik yanıt
LDL	Low density lipoprotein
LDV	Ledipasvir
MCP	Monocyte chemoattractant protein
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
Na	Sodyum
NAT	Nükleik asit amplifikasyon testleri
NK	Natural killer
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like1
NS	Non-structural
NÜS	Normalin üst sınırı
OBV	Ombitasvir
OCLN	Okludin
OHC	Okült hepatit C
PDGF	Platelet derived growth factor
PrOD	Paritaprevir-Ritonavir-Ombitasvir-Dasabuvir
PI	Proteaz inhibitörleri

PIB	Pibrentasvir
PTV	Paritaprevir
PCR	Polymerase chain reaction
RBV	Ribavirin
RdRp	RNA dependent RNA polymerase
RIG	Retinoic acid inducible gene
RNA	Ribonükleik asit
RT	Real-Time
SIM	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SR-B1	Scavenger receptor class B type 1
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TE	Transient elastografi
TGF	Transforming growth factor
TLR	Toll-Like receptor
TNF	Tumor necrosis factor
TPR	Telaprevir
USG	Ultrasonografi
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. KHC'de hepatik fibrozisin ilerlemesine etkili faktörler (64).....	24
Tablo 2. KHC Ekstrahepatik Tutulumlar (64).....	26
Tablo 3. Hepatit C Hastalarında Hepatik Fibrozisin Öngörülmesi İçin Noninvaziv Testlerin Performansı (64)	29
Tablo 4: NS3/4A Proteaz İnhibitörleri.....	31
Tablo 5: NS5A İnhibitörleri.....	32
Tablo 6: NS5B RNA-Bağımlı RNA Polimeraz İnhibitörleri.....	32
Tablo 7: DEA İlaç Kombinasyonları	33
Tablo 8. SUT'a göre ülkemizdeki Hepatit C tedavisi (94)	38
Tablo 9. Hastaların Demografik Özellikleri.....	42
Tablo 10. DEA tedavi rejimi alan hastaların komorbid hastalıkları.....	44
Tablo 11. Hastaların tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerleri	45
Tablo 12. Hastaların tedavi rejimlerine göre dağılımı.....	46
Tablo 13. KVV12'ye ulaşamayan hastaların özellikleri.....	48
Tablo 14. KVV12'ye ulaşan hastaların genel özellikleri	49
Tablo 15. KVV12'ye ulaşan hastaların laboratuvar değerleri.....	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hepatit C Virüsünün Genomik Yapısı (20)	16
Şekil 2. Hepatit C Virüsü Replikasyonu.....	18
Şekil 3. Hepatit C Virüsü genotiplerinin dağılımı (38).....	19
Şekil 4. HCV'nin doğal seyri (41).....	23
Şekil 5. Knodell, METAVIR ve Ishak hepatik fibrozis evreleme sistemlerinin karşılaştırılması (64)	28
Şekil 6. Hastaların takiplerine gelme durumları	41
Şekil 7. Hastaların HCV Genotipine Göre Dağılımları	43
Şekil 8. DEA ile tedavi alan tüm hastaların tedavi süreleri	47



1.GİRİŞ VE AMAÇ

HCV enfeksiyonu, dünya çapında sirozun en önemli nedenlerinden biridir. Dünya çapında 71 milyondan fazla insan kronik olarak HCV ile enfektedir (1, 2). HCV enfeksiyonu prevalansı ülkeden ülkeye hatta ülkeler içerisinde bölgeden bölgeye bile değişkenlik gösterir. Ülkemizde hastalık prevalansı %1-1,9 dolayındadır (3).

HCV genellikle yavaş seyirli, ilerleyici ve sürekli devam eden hepatik enflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Hafif düzeyli karaciğer hasarından, şiddetli karaciğer fibrozisi sonrasında meydana gelen siroz ile hepatoselüler karsinom (HSK)'ya kadar geniş spektrumda histolojik değişiklikler gözlenebilmektedir. Kronik HCV enfeksiyonundan sonra uzun dönemde erkeklerde siroz gelişme riski %10-15, kadınlarda %1-5 olduğu tahmin edilmektedir (2). Siroz oluştuğunda, HSK gelişme oranı yılda %1-%4 dolayındadır. HCV enfeksiyonu glomerulonefrit, kriyoglobulinemi, vaskülit ve lenfoma gibi ekstrahepatik hastalıklara da yol açabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün, 2019 yılında yayımladığı verilere göre yılda 290.000 kişi kronik HCV enfeksiyonu ve HCV ile ilişkili siroz ile HSK gibi komplikasyonlarla hayatını kaybetmektedir. Hepatit C virüsüyle ilişkili son dönem karaciğer hastalığı ve HSK, dünya çapında karaciğer transplantasyonunun önde gelen nedeni haline gelmiştir (4).

Kronik Hepatit C (KHC)'de tedavinin esas hedefi enfeksiyonun eradikasyonunu sağlamaktır. KHC enfeksiyonuna sahip tüm hastalar kontrendike bir durum olmadıkça antiviral tedavi almalıdır (5). KHC enfeksiyonunda onaylanan ilk tedavi 1991 yılında onay almış olan standart alfa interferon (IFN) tedavisidir. IFN tedavisiyle %6-12 kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edilmiştir. Takip eden yıllarda tedaviye guanozin analogu yapısında olan ribavirin (RBV)'nin de eklenmesi ile tedavi başarı oranlarında artış sağlanarak %35-40 KVY oranına ulaşılmıştır. 2001 yılında Pegile-IFN'nin keşfi ile hem tedavi başarısında artma hem de tedavi için gerekli enjeksiyon sayısında azalma elde edilmiştir. Ayrıca PEG-IFN'ye RBV eklenmesi ile KVY oranı %55-60'a kadar yükselmiştir (6-8). Daha sonra HCV enfeksiyonu tedavisinde; HCV replikasyonunu inhibe ederek virüsün eliminasyonunu sağlayarak kür oluşturan doğrudan etkili antivirallerin (DEA)

kullanıma girmesiyle tedavide önemli derecede başarılar sağlanmıştır. DEA ilaçların yan etkileri önceki tedavilere göre daha oldukça azdır ve tedavi süresini 8-12 haftaya kadar kısaltabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı IFN bazlı tedavilerin yerini almışlardır (9, 10). DEA ilaçlar sayesinde HCV eradikasyonu tamama yakın sağlanmış olup hastaların karaciğer fonksiyonları düzelmiş, siroza ve HSK'ye giden hasta sayısının azaldığı görülmüştür. DEA bazlı tedavilerle sirotik hastalardaki ölüm oranlarının azaldığı tespit edilmiştir (11, 12). Bu ilaçlar 2016 yılında ülkemizde geri ödeme kapsamına girmiş olup, hastalarımıza da kullanılmaya başlanmıştır. Bu tez çalışmasında son 10 yılda KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne başvuran KHC hastalarının DEA rejimleri ile tedavi başarısı ve tedavi başarısına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

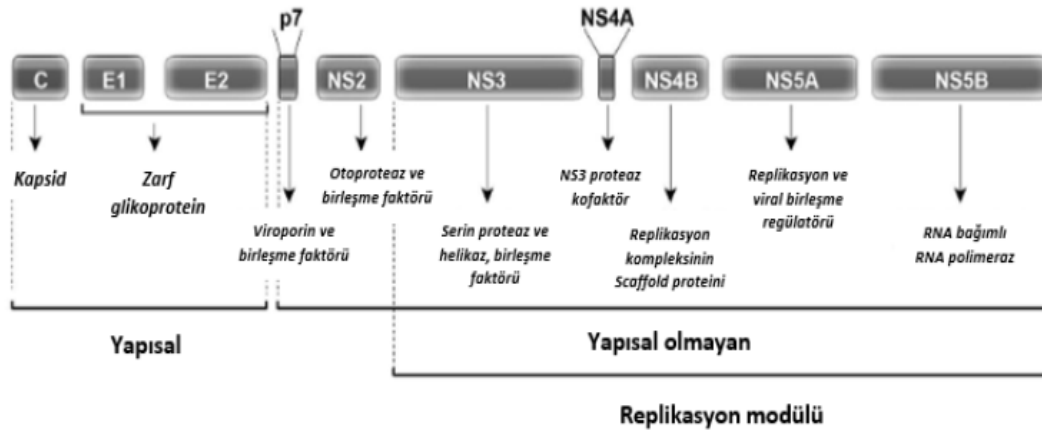
2. GENEL BİLGİLER

Hepatit A ve Hepatit B virüslerinin keşfinden sonra 1970'li yılların başlarında transfüzyon yoluyla bulaşan bazı hepatit türlerinin olabileceği fark edilmiş ve bu virüse 'A olmayan ve B olmayan hepatit' adı verilmiştir (13, 14). 1989 yılında, Choo ve arkadaşları tarafından HCV olarak tanımlanmıştır (15).

2.1. HCV

2.1.1. HCV Viroloji ve Genomik Yapı

HCV, Flaviviridae ailesine ait olan Hepacivirus cinsinin tek üyesi olarak sınıflandırılan zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür ve HCV genomu, yaklaşık 9600 nükleotit içerir (16). HCV virion çapı 50 nm'dir. (17). 2 zarf proteini, E1 ve E2, heterodimerize olur ve tetramerler halinde birleşir, ikozahedral simetriye sahip bir "balık kılıcı" konfigürasyonuna sahip pürüzsüz bir dış tabaka oluşturur. E1 ve E2 zarf glikoproteinleri olup görevleri HCV'nin hücreye girişi ile füzyonudur. E2 glikoproteini üzerinde iki tane çok değişken bölge (HVR-1 ve HVR-2) bulunmaktadır. HVR-1'de meydana gelen mutasyonlar konakçı immün yanıtından kaçışta önemlidir (18). Bu bölgenin delesyonu sonucunda virüsün enfektivitesi azalmakta ancak elimine olmamaktadır (19).



Şekil 1. Hepatit C Virüsünün Genomik Yapısı (20)

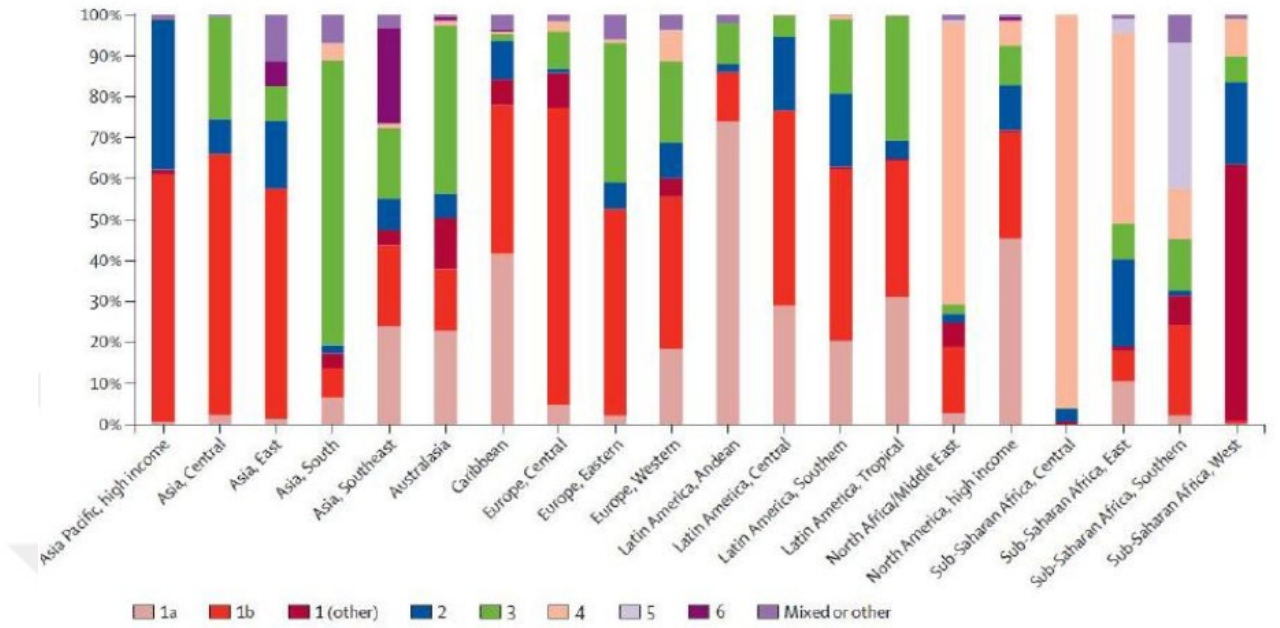
Yapısal olmayan (non-structural: NS) proteinlerden P7 bir viroporindir. Replikasyon için gerekli değildir. Viral partiküllerin olgunlaşması ve hücreden

salınması için görev yapar (21). NS2 proteini, membran bağımlı bir proteindir. NS3 ile NS5 arasında yer alan proteinler RNA replikasyonunu sağlamakta ve virüs ile enfekte hücrelerin sitoplazmalarında membran ilişkili replikaz kompleksini oluştururlar. NS4A, NS3'ün kofaktörüdür. NS4B hidrofobik özelliğe sahip bir integral membran proteinidir. NS5A yapısı ve fonksiyonu bilinmemekle birlikte RNA replikasyonunda rol alan RNA bağlayan bir fosfoproteindir (22). NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz içeren membran proteinidir. Viral replikasyondaki önemi nedeni ile antiviral ilaçlar için potansiyel hedef olarak görülmektedir (22, 23).

2.1.2. Replikasyon

Periferik kan mononükleer hücreleri, B hücreleri, T hücreleri ve dendritik hücrelerin HCV replikasyonunu desteklediği bildirilmiş olsa da hepatositler viral replikasyonun ana bölgesidir (24, 25). Virüs, hücreye CD81, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri (LDL-R), Niemann Pick-C1 benzeri 1 (NPC1L1), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGF-R), 'insan çöpçü reseptör-B1' (SR-B1), 'integrin olmayan dendritik hücreye özgü ICAM kapma reseptör' (DC- SIGN), kladin (CLDN1) ve okludin (OCLN) gibi hücre yüzey reseptörleri ile etkileşim kurarak girer (26, 27). Virüsün hepatosite bağlanması LDL-R ve glikozaminoglikanlar arasındaki etkileşimle başlar (28). Hücre yüzeyinde bulunan CD81'in, HCV E2 ile direkt bağlanması HCV'nin insan hepatositlerine tropizm göstermesinin asıl nedenidir (29). CD81 fonksiyonu için CLDN1'e ihtiyaç duyar. SR-B1, virüsün hücreye bağlanmasında, HCV E2'nin CD81'e bağlanmasında ve lipit transfer aktivitesinde rol alır (30). OCLN, CD81 gibi HCV'nin hepatosite tropizmi belirleyen diğer bir moleküldür (31). NPC1L1, HCV'nin hepatosit içine girmesinde rol alan moleküllerden birisidir (32).

Viral giriş ve kaplamanın kaldırılmasından sonra, translasyon, endoplazmik retikulum membranı üzerinde "iç ribozom giriş bölgesi" (IRES) tarafından başlatılır ve HCV poliproteini, translasyon sırasında ve translasyon sonrasında konakçı hücresel proteazların yanı sıra HCV NS2-3 ve NS3-4A proteazları tarafından bölünür. HCV replikasyonunda yer alan konakçı kofaktörler, NS5A'ya bağlanan ve viral replikasyon için gerekli konformasyonel değişiklikleri sağlayan siklofilin A'yı ve karaciğere özgü konakçı microRNA miR-122'yi içerir (33).



Şekil 3. Hepatit C Virüsü genotiplerinin dağılımı (38)

2.2. HCV Patogenezi

HCV karaciğeri enfekte ettikten sonra viral replikasyon gerçekleşir ve virüse karşı ilk savunma natural killer (NK) hücreleri tarafından oluşturulur. HCV'nin doğal bağışıklığa gösterdiği direnç, NS3A/4 proteaz, Toll-like reseptör 3 (TLR3) ve interferon düzenleyici faktör 3 (IRF3) aktivasyonu ile IFN- β gen ekspresyonunu tetikleyen retinoik asitle uyarılabilir gen I (RIG I) sinyalini inhibe etmesiyle ilişkilendirilmiştir (39). Dentritik hücreler ve antijen sunan diğer hücreler ile etkileşen viral proteinler antiviral sitotoksik T hücre (CTL) yanıtını başlatır (40). CTL yanıtı karaciğer hasarının başlıca sebebidir.

HCV ile enfekte olan hastaların %15-45'inde viral klirens spontan olarak sağlanırken, %55-85'i kronikleşir (41). Kronikleşen hastalarda, ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı üretimi sonucu fibrozis gelişir.

Fibrozisin gelişiminde pozitif rol oynadığı düşünülen sitokinler;

- Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1)
- Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)
- Dönüştürücü Büyüme Faktör- β (TGF- β)
- Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktör (PDGF)

Fibrozis gelişiminde negatif rol oynadığı düşünülen sitokinler ise NK hücreleri ve IFN- γ 'dır (42).

İleri yaş ve immünsupresyon ile fibrozis arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Hastalarda alkol kullanımı, hepatit B ve HIV koenfeksiyonu varlığı, intravenöz ilaç kullanımı, beden kitle indeksi fibrozisin progresyonunda etkili olan diğer faktörlerdir (43).

HSK gelişme oranı HCV'ye bağlı siroz gelişmiş hastalarda yıllık %1-4'tür. HSK gelişiminin ana sebebi virüse karşı gelişen immün cevapla birlikte enfekte hücrelerin apoptoza uğramasıdır. Tekrarlayan yıkım ve rejenerasyon sikluslarının olduğu kronik hastalık ortamında HSK gelişmektedir (44). Hastaların genetik çeşitliliğinden dolayı siroz gelişen her hastada HSK gelişmemektedir.

2.3. Epidemiyoloji

DSÖ'nün bildirmiş olduğu verilere göre dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü Hepatit C virüsüyle enfekte olduğu ve 210 milyondan fazla insanın kronik taşıyıcı olduğu düşünülmektedir. Yaklaşık 3-4 milyon yeni vaka her yıl görülmekte ve 350 binden fazla insan HCV'ye bağlı komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir. HCV'nin genomik farklılıkları ve bölgesel risk faktörleri nedeniyle prevalansı her coğrafyada değişiklik göstermekte hatta aynı ülkedeki farklı bölgelerde bile farklılık saptanmaktadır. Prevalansı en düşük olan bölge %1 den az olan Kuzey Avrupa (İngiltere ve İskandinav ülkeleri) iken Asya ve Afrika (Mısır'da %20) ülkelerinde prevalansı yüksektir (45, 46).

Ülkemizin durumu ise yapılan çalışmalarda prevalans %1-1,9 olarak tespit edilmiştir (46, 47). İller ve bölgeler arasında prevalans değişmekte olup Tokat'ta %2,1, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %1,9'a kadar çıkmaktadır (48-50).

Türkiye; Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İspanya, İtalya, Avustralya ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerle prevalans bakımından aynı dilimde (%1-1,9) bulunmaktadır. Yalnız yaşa göre prevalansa baktığımızdaysa farklılık görülmektedir. Örneğin ABD'de 30-49 yaş grubunda prevalans en yüksekken ülkemizdeyse bu oran özellikle 50 yaşından sonra artmış olduğu saptanmıştır. İtalya, İspanya, Çin ve

Japonya’da da ülkemize benzer şekilde yaşla birlikte prevalansın arttığı görülmüştür (45, 51).

2.4. Bulaş Yolları

2.4.1. Parenteral bulaş

Hepatit C vakalarının %30-60’ından sorumludur (52).

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu

HCV 1989 yılında tanımlanmış olup bu yılların öncesinde taramalar yapılamadığı için bu yolla bulaş sıklıkla olmuştur. 1990’lı yıllardan önce transfüzyon ile bulaşan en önemli viral etkenin HCV olduğu gösterilmiştir. Bu yıllarda yapılan transfüzyonlarda %7-10 oranında HCV bulaşı tespit edilmiştir. HCV tanımlandıktan sonra transfüzyon öncesi anti-HCV taramalarıyla birlikte HCV’nin bu yolla bulaş oranı önemli ölçüde azalmıştır (53).

Hemodiyaliz

HCV enfeksiyonu diyaliz hastalarındaki kronik karaciğer hastalığının en sık sebebidir. Hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı yaklaşık %8’dir (52). Kan transfüzyonları, transfüze edilen kan miktarı ve hemodiyaliz süresi bu hastalardaki en önemli risk faktörleridir (54).

Organ transplantasyonu

Organ transplantasyonu adayları HCV enfeksiyonu açısından risk altındadırlar. Vericide var olan enfeksiyon, transplantasyon öncesi olan hastalığın nüksü ya da transplantasyon ve sonrasında yapılan transfüzyonlar sayesinde HCV enfeksiyonu gelişebilir.

Nozokomiyal bulaş

Yeterli dezenfekte edilmeyen kontamine aletlerle olmaktadır ve hastanın yatmakta olduğu servise göre %2’den %20’ye değişen oranlarda görülmektedir (53).

Damar içi uyuşturucu kullanımı

Gelişmiş ülkelerdeki primer bulaş yoludur. Yeni tanı alan hastaların çoğunda damar içi uyuşturucu madde kullanımı mevcut olup bulaşın %60’ından sorumlu olarak kabul edilmektedir (52).

Dövme ve Akupunktur

Sterilize olmayan iğnelerle yapılan dövme ve akupunktur HCV bulaşması için risk faktörüdür (52, 55)

Sağlık personeline bulaş

Seroprevalans çalışmalarına göre hastane çalışanlarında anti-HCV pozitifliği oranı yaklaşık %1 civarında çıkmış olup topluma göre farklılık göstermemektedir. Sağlam deri ve mukoz membranlardan HCV bulaşıyla enfeksiyon gelişmemektedir (56).

2.4.2. Non-parenteral bulaş

Vertikal geçiş

Anti-HCV testi pozitif hamile kadınların yaklaşık %5'inde bebeklerine bulaş olduğu saptanmıştır. Üçüncü trimesterde yüksek HCV viremi ve HIV koenfeksiyonu gibi durumlar anneden bebeğe geçiş riskini 2-4 kat artırmaktadır. Yenidoğanlarda HCV-RNA testiyle erken tanı konulmaktadır (57).

Cinsel yolla bulaş

Yapılan çalışmalarda semende HCV-RNA pozitifliği saptanmıştır ancak cinsel yolla HCV bulaş riski çok düşük olarak görülmüştür. ABD'de tüm HCV'li vakaların %5'inde cinsel yolla bulaş sorumludur. Ülkemizdeyse bu oran sadece %1,5 olarak saptanmıştır (58). Tek partnerle uzun süreli ilişkiye sahip olan kişilerde bulaş riski %0-0,6 gibi düşük bir oranda olduğu saptanmıştır (59). Tükürükte de HCV-RNA pozitifliği saptansa da şu ana kadar tükürükteki HCV partiküllerinin infektivite yeteneği gösterilememiştir (60).

Aile içi bulaş

Aynı hepatit B virüsündeki gibi hepatit C virüsü de aile içi bulaş yapabilir. Aile içi bulaş oranları ülkemizde %0-4,2 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir (61-63).

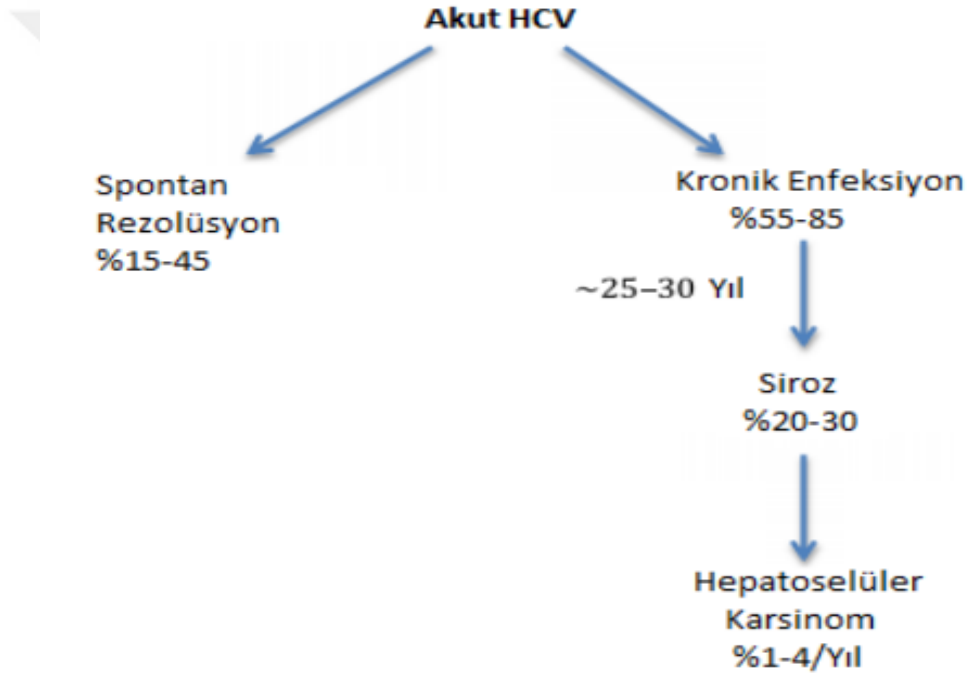
Diğer bulaş yolları

Hepatit C virüsüyle enfekte kişilerin diş fırçası, tırnak makası ve tıraş malzemeleri kişisel eşyaları kanla kontamine olabileceğinden HCV bulaşı açısından

risklidir. Bu kadar yoğun bilgi birikim olmasına rağmen vakaların %10-30'unda bulaş yolu bulunamamaktadır (52).

2.5. Doğal seyir ve klinik şekiller

Hepatit C enfeksiyonunun doğal seyri virüse ve konağa bağlı olarak kişiler arasında büyük farklılık göstermektedir. Erişkinlerde %15-45 oranında spontan klirens görülmekteyken %55-85 oranında kronikleşmektedir. Kronikleşen hastaların %20-30'unda ilerleyen yıllarla birlikte karaciğer sirozu gelişebilmektedir. Her yıl karaciğer sirozu gelişmiş hastalarda %1-4 oranında HSK gelişmektedir (Şekil 4) (41).



Şekil 4. HCV'nin doğal seyri (41)

KHC enfeksiyonunda hepatik fibrozis gelişmesi üzerine etkili faktörler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. KHC'de hepatik fibrozisin ilerlemesine etkili faktörler (64)

Kanıtlanmış	Olası	İlişkisiz
Alkol tüketimi Beyaz ırk Ciddi hepatik nekroinflamasyon Hepatit B Virus (HBV) koenfeksiyonu Esrar kullanımı Human immunodeficiency virüs (HIV) koenfeksiyonu İmmünoşüpresyon Obezite İnsülin direnci Sigara Yaş>40 Şistozoma enfestasyonu	Erkek cinsiyet Hepatik demir konsantrasyonu artışı Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi	Genotip Virüs yükü

İnsan lökosit antijen-B54 (HLA-B54) alleli artmış siroz riski ile ilişkili olduğu bulunmuşken DRB1*0301alleli ile siroz gelişmemesi arasında korelasyon gösterilmiştir (65)

2.5.1. Akut Hepatit C (AHC)

AHC enfeksiyonu, HCV ile temastan sonra ilk 6 ayda ortaya çıkan enfeksiyondur. Bazı hastalar enfeksiyonu asemptomatik geçirirken bazen de grip benzeri şikayetlerle semptomatik olarak geçirebilmektedir. Viral hepatitler için daha spesifik olan sarılık, idrar renginde koyulaşma, iştahsızlık, sigara içenlerde sigaraya karşı tiksinti, karında rahatsızlık hissi hepatit C’de daha nadirdir (66). Hastaların 1/3’ünde görülen sarılık en sık görülen fiziki bulgu olup diğer bulgulara daha az rastlanır (67). HCV ile temas sonrası 2-14 gün içinde HCV-RNA serumda tespit edilebilir düzeye ulaşır (68). Serum ALT düzeyinde artış temastan 4-12 hafta sonra ortaya çıkar (69). Genelde ALT düzeyleri normalin üst sınırının (NÜS) 10 katından

daha yüksektir (67, 70). Anti-HCV viremiden yaklaşık 32-46 gün sonra oluşur (70). İmmünsüprese kişilerde bu süre 12-48 haftaya kadar uzayabilir. Bu nedenle AHC erken dönem tanısında ve immünsüprese hastalarda tanıda HCV-RNA testi yapılması önerilmektedir (68). Hastaların %15-45’inde spontan olarak virüs vücuttan temizlenir ve kanda HCV-RNA tespit edilemez. Hastaların çoğunda viral klirens yoktur. Viremi 6 ay sonra da devam eder ve enfeksiyon kronikleşir (41).

2.5.2. Kronik Hepatit C

AHC enfeksiyonu sonrasında kanda 6 aydan uzun süren HCV-RNA pozitifliğine KHC denir (68). Enfeksiyon kronikleştikten sonra spontan remisyon oranı nadirdir. KHC hastalarının büyük kısmı asemptomatik seyretmekte olup, çok az bir kısmında halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, bulantı gibi spesifik olmayan semptomlar bulunmaktadır. KHC’nin uzun dönemde gelişen istenmeyen yan etkisi fibrozis gelişimidir. Fibrozis gelişiminden sonra zamanla karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği ile HSK gelişmektedir. Fibrozis gelişimi hastalar arasında farklılık göstermektedir. Yaş, erkek cinsiyet, şişmanlık, alkol tüketimi, insülin direnci, HBV veya HIV koenfeksiyonu fibrozis gelişimini artıran bazı faktörlerdir. Hepatik steatozu olan hastalarda fibroze ilerleme ve HSK daha sık görülür (71). KHC’de siroza ilerleyiş klinik olarak sessizdir. Bazı hastalarda KHC tanısı siroza bağlı komplikasyonlar geliştiği zaman konulur. Sirozlu hastalarda 5 yıllık sağ kalım %85-91, 10 yıllık sağ kalım ise %69-79’dur. Yıllık dekompanseasyon riski %2-5, HSK gelişme riski %1-4’tür (72).

2.5.3. Okült Hepatit C (OHC)

Bazen standart testlerde serum HCV-RNA saptanamaz ancak karaciğerde ve kan mononükleer hücrelerinde HCV-RNA pozitifliği saptanabilir. Bu duruma OHC denmektedir. OHC, KHC’ye göre daha hafif seyretmektedir.

2.5.4. Siroz

Karaciğer sirozu kompanse ve dekompanse olarak ikiye ayrılır. Dekompanse sirozun portal hipertansif gastropati, özofageal varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit, assit, hepatorenal ve hepatopulmoner sendrom, hepatik ensefalopati ve HSK gibi komplikasyonları bulunmaktadır. Dekompanse sirozda ve HSK gelişen hastalarda beklenen yaşam süresi belirgin ölçüde kısalmaktadır. Sirozlu hastalarda

derecelendirme ve risk değerlendirilmesi amacıyla en çok kullanılan sistem Child-Pugh-Turcotte (CPT) skorlamasıdır. Başlangıçta cerrahi mortaliteyi belirlemek amacıyla oluşturulmuş olmasına rağmen şu an genellikle prognoz, transplantasyon ve yaşam beklentisinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. CPT skorlamasında kullanılan parametreler asit, albümin, ensefalopati, total bilirubin, ensefalopati, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR)'dir (74). Toplam puanın 7 ve üzerinde olması dekompanse siroz olarak tanımlanmaktadır.

2.5.5 Hepatoselüler Karsinom

KHC ile takip edilen Hastaların %1-4'ünde HSK gelişir. Klinik olarak sağ üst kadranda ağrısının eşlik ettiği daha önce var olan siroza bağlı belirti ve bulguların aniden kötüleşmesi görülmektedir. Bazı hastalar asemptomatik olabilmektedir. Serum alfa fetoprotein düzeyleri genellikle yüksek görülmektedir (75). Ultrasonografi (USG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) intrahepatik kitleyi ortaya çıkarır ancak en spesifik tanı yöntemi karaciğer biyopsisidir (76).

2.5.6 KHC'de ekstrahepatik bulgular

KHC'de karaciğer dışı tutulumlar görülmektedir. Bu durumlar tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi sonrası KVV gelişen hastalarda immün komplekslere bağlı ekstrahepatik bulgular düzelmekte, lenfoma sıklığı azalmakta, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve komplikasyonlarının riski düşmekte ve morbidite azalarak yaşam kalitesi artmaktadır (56-58).

Tablo 2. KHC Ekstrahepatik Tutulumlar (64)

Kanıtlanmış	Olası
B hücreli non-Hodgkin lenfoma	DM
Liken planus	İdiyopatik pulmoner fibrozis
Mikst kriyoglobulinemi	Kronik poliartrit
Monoklonal gamopati	Nonkriyoglobulinemik nefropati
Otoimmün tiroidit	Renal hücreli karsinom
Porfiriya cutanea tarda	Sicca sendromu
	Tiroid kanseri
	Vitiligo

2.6. Tanı

2.6.1. Serolojik testler

Anti-HCV

Serumda HCV'ye karşı gelişmiş olan antikorların saptanması için 3.kuşak ELISA (enzyme linked immüno sorbent assay) yöntemi kullanılmaktadır. Anti-HCV, kişinin HCV ile karşılaştıktan 2 ile 6 ay sonrasında, immünsüprese hastalarda ise daha geç pozitifleşmektedir (77). HCV'ye karşı gelişen bu antikorların HCV'ye karşı koruyuculuğu yoktur. Viral temizlenme gerçekleştikten sonra bile uzun yıllar Anti-HCV pozitifliği devam eder (5).

HCV kor antijeni

Viral replikasyonu göstermeye yarayan bir testtir. Özgül monoklonal antikorlarla HCV kor antijenleri saptanmasına dayanır. HCV-RNA tespiti yerine enfeksiyon teşhisi için kullanılabilir ancak duyarlılığı daha azdır (5)

2.6.2. Moleküler testler

HCV-RNA

HCV-RNA, nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) ile kalitatif veya kantitatif olarak saptanır. Kantitatif testlerdeki hedef molekül virüsün RNA'sıdır. Alt sınır kantitatif HCV-RNA için <15 IU/mL olmalıdır (5).

HCV Genotip

ELISA yöntemiyle HCV genotiplerine özgü epitoplara karşı gelişen antikorların gösterilmesidir. Tedavi öncesinde, tedavi rejimi ve süresinin belirlenmesi amacıyla genotip tayini yapılmalıdır (52).

2.6.3. Görüntüleme

Hepatik USG, BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile karaciğerin parankimi, büyüklüğü, nodüleritesi, batında asit varlığı değerlendirilerek siroz ve HSK tanısında yol gösterir (78).

2.6.4. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer biyopsisi;

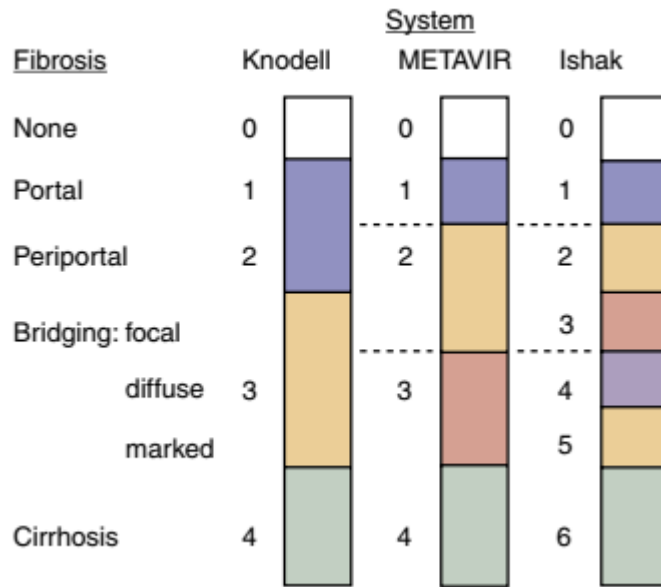
- Nekroz ve inflamasyonun derecesi
- Fibrozis evresi
- Olası patolojilerin dışlanması
- Tedavi seçenekleri ve süresinin belirlenmesi için en güvenilir tanı yöntemi (80).

Karaciğer fibrozis ve nekroinflamasyonunu değerlendiren çeşitli skorlama sistemleri mevcuttur (Şekil 5) (64).

Dezavantajları:

- Yeterli miktarda karaciğer dokusu alınamaması
- Karaciğerin histolojik olarak bölgeden bölgeye farklılık gösterebilmesi
- Kanama, ağrı vb. biyopsi komplikasyonları
- Hastalar tarafından tekrarının istenmemesi (81)

Birçok dezavantajı olması nedeniyle alternatif noninvaziv testlerle yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır.



Şekil 5. Knodell, METAVIR ve Ishak hepatik fibrozis evreleme sistemlerinin karşılaştırılması (64)

2.6.5. Non-invaziv testler

Karaciğer elastikiyetinin ultrasonografik olarak değerlendirildiği transient elastografi yöntemi veya serumdan bakılan bazı biyobelirteçler karaciğer biyopsisi yerine kullanılmakta ancak fibrozis derecesi düşük olan ve non-invaziv testlerle saptanamayan hastalarda hastalık şiddetini belirlemek için biyopsi gerekebilmektedir (Tablo 3) (64).

Tablo 3. Hepatit C Hastalarında Hepatik Fibrozisin Öngörülmesi İçin Noninvaziv Testlerin Performansı (64)

Test	Fibrozis evreleme sistemi	Histolojik fibrozis (F) evreleme karşılaştırması	Sensitivite	Spesifite	Fibrozis -Siroz için PPV (%)	Test doğruluğu**
APRI	Ishak	F0-2 ile F3-6	41	95	88	70
		F0-4 ile F5-6	89	75	57	77
FibroSure	METAVIR	F0-1 ile F2-4	100	22	50	57
		F0-2 ile F3-4	70	95	91	81
Transient elastografi	METAVIR	F0-1 ile. F2-4	56	91	88	68
		F0-3 ile. F4	86	96	78	94
* APRI, Aspartat aminotransferaz (AST)-trombosit oranı indeksi; PPV, pozitif tahmin değeri						
** Doğruluk = (duyarlılık) (yaygınlık) + (özgüllük) (1- yaygınlık)						

Transient elastografi (TE) (Fibroscan)

Karaciğer sertliğini ve esnekliğini ultrason dalgalarını kullanarak ölçen bir cihazdır (83). TE ile sertliği ölçülebilen karaciğer hacmi biyopsiyle alınabilecek karaciğer dokusunun 100 katına denk gelmesi sebebiyle karaciğer parankimini karaciğer biyopsisine göre daha iyi değerlendirdiği kabul edilmektedir (84). TE karaciğer dokusunu değerlendirmede hızlı, ucuz, tekrarlanabilen ve ağrısız bir yöntemdir. Ancak birtakım kısıtlamaları bulunmaktadır:

- Asit
- Dar interkostal aralık
- Obezite

- Akut viral Hepatit (85)

Bu bilgiler ışığında tanı, takip ve tedavi stratejisi belirlemekte önemli bir araç olarak görülmektedir. Serumdaki biyolojik belirteçler ile TE'nin kombine kullanılmasıyla gereksiz biyopsilerin önlenilebileceği ve uygun hastalarda karaciğer biyopsisi yapılacağı düşünülmektedir (86).

2.7. Tedavi

KHC tedavisinin primer amacı virüsün yok edilmesidir. Bunun sonucunda dekompanse siroz, HSK gelişimi ve ekstrahepatik hastalık gibi komplikasyonlar engellenmiş, mortalitede azalma ve bulaşta önlenme sağlanmış olacaktır. KHC tanısı almış olan tüm hastalar kontrendike bir durum olmadığı takdirde tedavi edilmelidir (5).

Hedef, tedavi bitiminden sonra HCV-RNA'nın saptanamaz olmasıdır. HCV tedavisi bittikten 12 hafta sonrasında HCV-RNA saptanamaması durumuna KVV denir ve bu hastalar kür olarak kabul edilir.

IFN monoterapisi henüz HCV tanımlanmadan önce bile KHC tedavisi için kullanılmaktaydı. İlerleyen yıllarda guanozin analogu olan RBV'nin eklenmesiyle tedavi başarı oranları artmıştır. 2001 yılında PEG-IFN'nin keşfiyle tedavi başarısında artış olmuştur. Ek olarak bu tedaviyle tedavi için gerekli enjeksiyon sayısında azalma olmuştur (6-8). Ve son olarak DEA ilaçların geliştirilmesiyle tedavide önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. İlk olarak kullanılmaya başlanılan DEA Telaprevir (TPR) ve Boseprevir (BOC). 2015'te yeni DEA'ların tedaviye girmesiyle başarı oranları ciddi oranda artış göstererek tedavide %99 civarında başarı elde edilmiştir. Ülkemizde de bu yeni DEA tedavileri 2016 yılından beri kullanılmaktadır.

2.7.1.İnterferon

IFN'ler çeşitli antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkileri olan glikoproteinlerdir. 1980'lerin sonlarında HCV enfeksiyonu için tedavinin temel taşı haline gelmiştir. Pegile IFN'ler bir polietilen glikol molekülüne bağlı IFN'den oluşur ve molekülün büyük boyutu sayesinde IFN'nin yarı ömrü uzar. Onay almış 2 pegile IFN olup Pegile IFN alfa-2a, 180 µg/hafta ve Pegile IFN alfa-2b ise 1,5 µg/kg/hafta dozunda uygulanır.

2.7.2. Ribavirin

RBV, geniş antiviral spektruma sahip oral bir guanozin analogudur ve IFN ile kombine kullanıldığında KVV'de artış saptanmıştır. Doza bağlı hemolitik anemi yapmasına rağmen genellikle iyi tolere edilmektedir (87). RBV dozu 75 kg altındaki hastalar için 1000 mg/gün olup 75 kg üzeri hastalar içinse 1200 mg/gün'dür (88). Tedavi sırasında hastanın hemoglobin düzeyi takip edilmelidir. Kreatinin klirensi <50 ml/dk olan ve ani hemoglobin düşüşünü tolere edemeyecek kardiyopulmoner hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. RBV teratojenik olması nedeniyle hastanın kendisi ve eşi tedavi sırasında ve ilacın kesilmesinden sonraki 6 ay boyunca gebelikten kaçınılmalıdır.

2.7.3. Direkt Etkili Antiviraller (DEA)

HCV yaşam döngüsüne müdahale ederek HCV replikasyonu engellerler.

NS3/4A Proteaz İnhibitörleri (PI) (-previr)

Yüksek antiviral etkiye sahip olmasına rağmen direnç gelişimi açısından farklılık göstermektedirler. Çoğu HCV genotip 1b'de genotip 1a enfeksiyonuna göre daha yüksek başarı gösterilmiştir (90). Birinci kuşak proteaz inhibitörleri olan telaprevir ve boseprevir genotip 2, genotip 5 ve genotip 6 karşısında etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak genotip 3 karşısında etkili olmadığı saptanmıştır (91).

Tablo 4: NS3/4A Proteaz İnhibitörleri

Birinci kuşak NS3/4A PI	İkinci Kuşak NS3/4A PI
Telaprevir (TVR)	Glekaprevir (GLE)
Boseprevir (BOC)	Grazoprevir (GZR)
	Paritaprevir (PTV)
	Simeprevir (SIM)
	Voksilaprevir (VOX)
	Asunaprevir (ASN)

NS5A inhibitörleri (-asvir)

NS5A viral replikasyonda ve HCV'nin biçimlendirilmesinde rol oynayan bir proteindir. NS5A inhibitörleri çok yüksek antiviral etkinliğe sahip olmasına rağmen

genetik bariyerleri düşüktür. Ledipasvir ile tedavi sırasında hızlı direnç gelişebilmektedir. Özellikle Y93H ve Q30K mutasyonu olan hastalarda bu ihtimal daha yüksektir (91).

Tablo 5: NS5A İnhibitörleri

NS5A inhibitörleri
Elbasvir (EBR)
Ombitasvir (OBV)
Ledipasvir (LDV)
Daklatasvir (DCV)
Pibrentasvir (PIB)
Ruzasvir
Velpatasvir (VEL)

NS5B RNA-Bağımlı RNA Polimeraz İnhibitörleri (-buvir)

NS5B polimeraz inhibitörleri, nükleozit ve nükleozit olmayan polimeraz inhibitörleri olarak gruplandırılırlar. Sofosbuvir, yüksek etkinliğe ve genetik bariyere sahiptir. İlaç etkileşimi açısından çok az ilaçla düşük etkileşime sahiptir.

Tablo 6: NS5B RNA-Bağımlı RNA Polimeraz İnhibitörleri

Nükleozid polimeraz inhibitörleri	Nükleozit olmayan polimeraz inhibitörleri
Sofosbuvir (SOF)	Dasabuvir (DSV)

2.7.4. Direkt Etkili Antiviral Kombinasyon Tedavileri

Tablo 7: DEA İlaç Kombinasyonları

EBR (50 mg)- GZR (100 mg): Gıdalardan bağımsız günde 1 tablet
GLE (100 mg)- PIB (40 mg): Gıdalarla birlikte günde üç tablet
LDV (90 mg)- SOF (400 mg) : Gıdalardan bağımsız günde bir kez. Proton pompa inhibitörleri LDV emilimini azaltabilmekte, rifampin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve sarı kantaron ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.
PTV (75 mg)- Ritonavir (50 mg)- OBV (12,5 mg)- DSV (250 mg) (PrOD): Kombine olarak PrO tablet günde bir kez 2 tablet ve ayrıca ek olarak DSV günde iki kez bir tablet şeklinde kullanılır. Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde kontrendike olup (92) antikonvülzanlar, rifampin, sarı kantaron ve salmeterol ile birlikte kullanılmamalıdır.
SOF (400 mg)- VEL (100 mg): Günde bir kez
SOF (400 mg)- VEL (100 mg) – VOX (100 mg): Gıdalarla birlikte günde 1 kez.

Tedavi Naif Non-sirotik Genotip 1a Tedavisi (93)

Genotip 1a önerilen

- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) 12 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) 8 hafta (HIV koenfeksiyonu olmayan ve HCV-RNA<6 milyon olan olgular)
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta

Genotip 1a alternatif

- Elbasvir (50 mg) / Grazoprevir (100 mg) 8 hafta

Tedavi Naif Non-sirotik Genotip 1b Tedavisi (93)

- Elbasvir (50 mg) / Grazoprevir (100 mg) 12 hafta
- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) 12 hafta

- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) 8 hafta (HIV koenfeksiyonu olmayan ve HCV-RNA<6 milyon olan olgular)
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta

Tedavi Naif Kompanse Sirotik Genotip 1a Tedavisi (93)

- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) 12 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta
- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta

Tedavi Naif Kompanse Sirotik Genotip 1b Tedavisi (93)

- Elbasvir (50 mg) / Grazoprevir (100 mg) 12 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) 12 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta
- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta (HIV ile koenfekte hastalarda 12 hafta)

Tedavi Naif Non-Sirotik Genotip 2 Tedavisi (93)

- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta

Tedavi Naif Kompanse Sirotik Genotip 2 Tedavisi (93)

- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta
- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta (HIV ile koenfekte hastalarda 12 hafta)

Tedavi Naif Non-Sirotik Genotip 3 Tedavisi (93)

- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta

Tedavi Naif Kompanse Sirotik Genotip 3 Tedavisi (93)

Genotip 3 önerilen

- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta (HIV ile koenfekte hastalarda 12 hafta)

- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta

Genotip 3 alternatif

- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) + kilo bazlı Ribavirin 12 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) / Voksilaprevir (100 mg) 12 hafta

Tedavi Naif Non-Sirotik Genotip 4 Tedavisi (93)

- Elbasvir (50 mg) / Grazoprevir (100 mg) 12 hafta
- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) (12 hafta (non-sirotik, HCV-RNA<6 milyon olan ve genotip 4r olmayan hastalarda 8 hafta)
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta

Tedavi Naif Kompanse Sirotik Genotip 4 Tedavisi (93)

- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta
- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta (HIV ile koenfekte hastalarda 12 hafta)
- Elbasvir (50 mg) / Grazoprevir (100 mg) 12 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) 12 hafta

Tedavi Naif Non-Sirotik Genotip 5 ve Genotip 6 Tedavisi (93)

- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 8 hafta (HIV ile koenfekte hastalarda 12 hafta)
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 12 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) 12 hafta (Genotip 6e’de önerilmemekte)

Sofosbuvir Bazlı Tedavi Deneyimli Non-Sirotik veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi (93)

- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) / Voksilaprevir (100 mg) 12 hafta (Sirotik genotip 3 hastalarında kontrendikasyon yoksa ilaveten kilo bazlı RBV’de verilir)

- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) 16 hafta (NS3/4 proteaz inhibitörü dahil kombinasyon DEA rejimi başarısızlıkları hariç)
(Sofosbuvir/NS5A inhibitörü deneyimi olan genotip 3 enfeksiyonu için önerilmemekte)

Glekaprevir/Pibrentasvir Tedavi Deneyimli Non-Sirotik veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi (Tüm Genotipler) (93)

- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) + Sofosbuvir (400 mg) + kilo bazlı RBV 16 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) / Voksilaprevir (100 mg) 12 hafta

Çoklu DEA Tedavi Deneyimli Non-Sirotik veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi (Tüm Genotipler) (93)

- Glekaprevir (300 mg) / Pibrentasvir (120 mg) + Sofosbuvir (400 mg) + kilo bazlı Ribavirin 16 hafta
- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) / Voksilaprevir (100 mg) + kilo bazlı Ribavirin 24 hafta

Genotip 1-6 ve Ribavirin Uygun Olan Dekompanse Sirozlu Hastalarda Tedavi (93)

Genotip 1, 4, 5 ya da 6

- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) + düşük doz Ribavirin (600 mg, tolere ederse kilo bazlı doza kadar çıkılabilir) 12 hafta

Genotip 1-6

- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) + kilo bazlı Ribavirin (Child sınıf C hastalarda 600 mg ile başlayıp tolere ettikçe artırılması önerilmekte) 12 hafta

Genotip 1-6 ve Ribavirin Uygun Olmayan Dekompanse Sirozlu Hastalarda Tedavi (93)

Genotip 1, 4, 5 ya da 6

- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) 24 hafta

Genotip 1-6

- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir (100 mg) 24 hafta

Genotip 1-6 ve Sofosbuvir veya NS5A İnhibitör Tedavi Deneyimli Dekompanse Sirotik Hastalarda Tedavi (93)

Sofosbuvir Tedavi Deneyimli Genotip 1, 4, 5 veya 6

- Sofosbuvir (400 mg) / Ledipasvir (90 mg) + düşük doz Ribavirin (600 mg, tolere ettikçe artırılabilir) 24 hafta

Genotip 1-6

- Sofosbuvir (400 mg) / Velpatasvir + kilo bazlı Ribavirin (Child sınıf C hastalarda 600 mg ile başlayıp tolere ettikçe artırılması önerilmekte) 24 hafta

2.7.5. Ülkemizdeki Güncel Hepatit C Tedavisi

18.06.2016'da DEA ajanlar ülkemizde ilk kez Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) onayı almıştır. Son tedavi rejimleri 01.06.2022'de güncellenen tebliğe göredir.

Tablo 8. SUT'a göre ülkemizdeki Hepatit C tedavisi (94)

	Karaciğer Durumu	Tedavi Rejimi	Tedavi Süresi (hafta)
Tedavi Naif	Nonsirotik	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	8
		Glekaprevir / Pibrentasvir	8
	Kompanse sirotik	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	12
		Glekaprevir / Pibrentasvir	8
	Dekompanse sirotik*	Sofosbuvir / Ledipasvir + Ribavirin	12
NS5A inhibitör ilaçlar haricindeki ilaçlarla deneyimli	Nonsirotik	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	12
		Glekaprevir / Pibrentasvir	8
	Kompanse sirotik	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	12
		Glekaprevir / Pibrentasvir	12
NS5A inhibitör ilaçlar veya proteaz inhibitörü hariç ilaçlarla tedavi deneyimli	Nonsirotik / kompanse sirotik	Sofosbuvir / Velpatasvir / Voksilaprevir	12
		Glekaprevir / Pibrentasvir veya Glekaprevir / Pibrentasvir + Ribavirin	16
	Dekompanse sirotik*	**	
		Sofosbuvir / Ledipasvir + Ribavirin	24
* Genotip 1a, 1b, 4, 5, 6 hastalar			
** Sağlık Bakanlığı tarafından hasta bazlı ilaç kullanım onayıyla mümkün olacak şekilde			

3.GEREÇ ve YÖNTEM

01.01.2010-07.04.2021 tarihleri arasında KTÜ Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran KHC tanısıyla takip edilen ve DEA tedavi alan hastaların tedavi yanıtları geriye dönük olarak değerlendirildi. Mevcut tez çalışmasına, KTÜ Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.11.2020 tarihli 2020/310 protokol numaralı onayı ile başlanmıştır.

Hastaların tedavi zamanlarındaki SUT'a göre almış oldukları tedavileri:

- SOF/ LDV 12 hafta (RBV'li veya RBV'siz)
- SOF/ LDV 24 hafta
- PrOD 12 hafta
- PrOD 24 hafta
- GLE + PIB 8 hafta
- GLE + PIB 12 hafta

Hastaların cinsiyeti, yaşı, HCV genotipleri, siroz varlığı, HSK varlığı, eşlik eden komorbid hastalıkları incelendi. DEA tedavi öncesinde KHC tedavisi alıp almadıkları kaydedildi. Hastane veri tabanı sistemi üzerinden tedavi başlangıcı ve tedavi bitiminden 12. hafta sonraki laboratuvar değerleri tarandı. Taranan laboratuvar değerleri total bilirubin, albümin, ALT, Alfa-fetoprotein (AFP), INR, Gama glutamil transferaz (GGT), Aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin, sodyum (Na), lökosit, hemoglobin, trombosit ve HCV-RNA düzeyleridir. Real-time (RT) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak HCV-RNA düzeyleri tespit edildi. Karaciğer biyopsisi yapılmış olan hastalarda İshak skoruna göre fibrozis ve histolojik aktivite indeksleri kaydedildi. DEA ilaçlar ile tedavinin bitiminden 12 hafta sonrasında serumda HCV-RNA düzeyinin saptanamaması KVV olarak tanımlandı.

3.1 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

01.01.2010-07.04.2021 tarihleri arasında KHC tanısıyla 8-24 hafta DEA ilaçlar ile tedavisi tamamlanan hastalar çalışmaya alındı. Retrospektif olarak incelenen hastalarda direkt etkili antiviral ilaçlar ile tedavisi tamamlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- Anti-HCV ile HCV-RNA pozitifliğinin 6 aydan uzun bir süre boyunca devam eden hastalar
- >18 yaş olan hastalar
- Yeni DEA ile tedavi alan, tedavi naif veya tedavi deneyimli hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

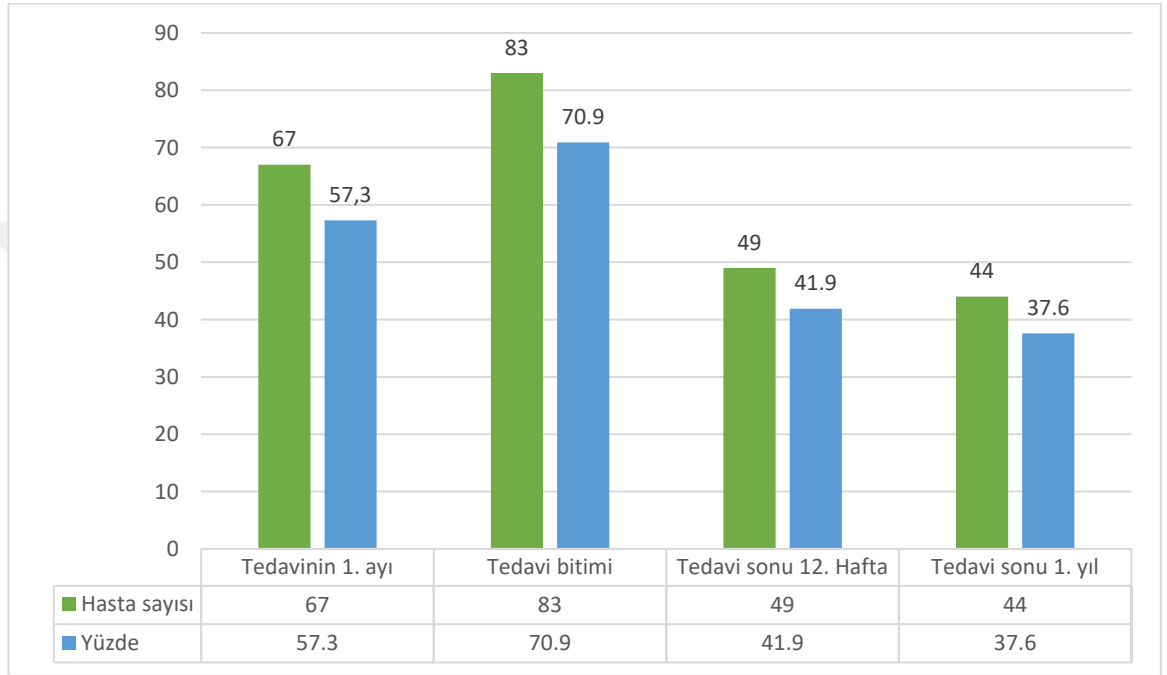
- DEA ilaçlar ile tedavi edilmeyen hastalar
- DEA tedavisi tamamlanamayan hastalar
- 18 yaş altı hastalar
- 6 aydan kısa süreli Anti-HCV ve HCV-RNA pozitif hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.2 İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz SPSS 23.0 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı sonuçlar kategorik veriler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma ile verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İkili bağımlı grupların karşılaştırılmasında "bağımlı gruplarda t testi- paired t test" kullanılmıştır. Tip 1 hata düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğe çalışma süresi olan 01.01.2010 ile 07.04.2021 tarihleri arasında başvuran KHC tanılı hastalar içerisinde toplam 117 hastanın DEA tedavi rejimi aldıkları tespit edildi. Bu 117 hastanın düzenli takiplerine gelme durumları şekil 6’da verilmiştir.



Şekil 6. Hastaların takiplerine gelme durumları

DEA tedavi rejimi alan hastaların demografik özellikleri incelendiğinde hastaların 64 (%54,7)’ü erkek, 53 (%45,3)’ü kadın olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması $63,88 \pm 10,495$ idi. Hastaların tüm demografik özellikleri tablo 9’da verilmiştir.

Hastaların %66,7 (n=78)’si tedavi naif hastalardan oluşmaktaydı. Tedavi deneyimli hastalar toplam hastaların %33,3 (n=39)’ ünü oluşturmaktaydı. Tedavi deneyimli toplam 39 hastanın 4’ü (%10,3) klasik IFN, 4’ü(%10,3) klasik IFN+RBV, 1’i (%2,6) PTV/ RTV/OBV+DSV, 25’i (%64,1) pegile IFN+RBV, 2’si (%5,1) pegile IFN, 1’i (%2,6) pegile IFN+RBV+TVR tedavisi almıştı. Geri kalan 2 (%5,1) hastanın ise hangi tedaviyi almış olduğu bilinmiyordu.

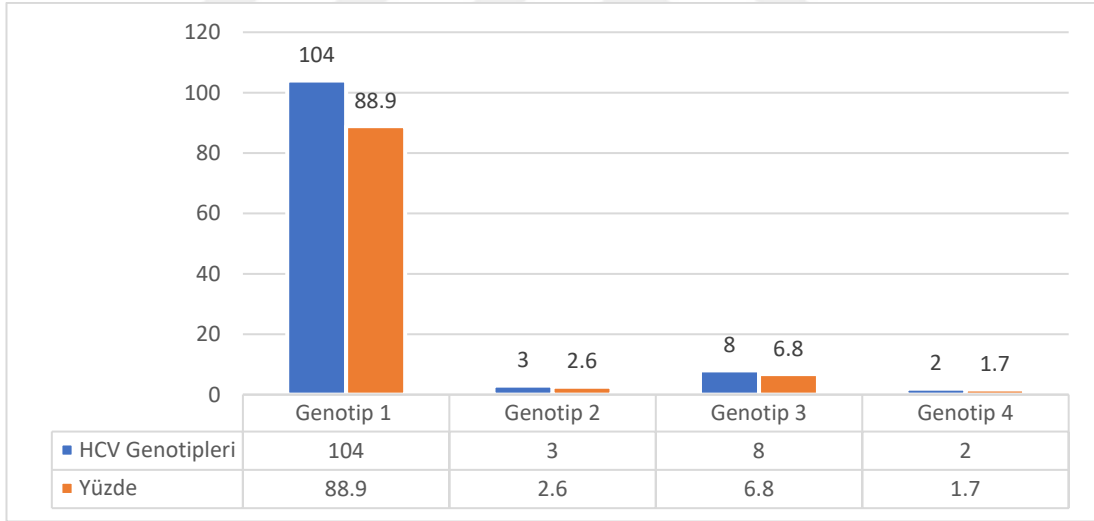
Görüntüleme kayıtları ve biyopsi raporları incelenerek hastaların siroz varlığı tespit edildi. Hastaların 49 tanesi (%41,9) sirotik olduğu görüldü. Hastaların %25,6 (n=30)'sına karaciğer biyopsisi yapılmış olduğu saptandı. Biyopsi yapılan hastalarda karaciğerin histopatolojik değerlendirilmesi amacıyla Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (HAİ) ve İSHAK skorlaması kullanıldı. Karaciğer biyopsisi yapılmış 30 hastanın değerlendirmesi HAİ ortalaması $6,82 \pm 2,22$ iken fibrozis ortalaması $2,33 \pm 1,39$ idi.

Hastaların HCV genotip oranları Şekil 7'de gösterilmiştir. Hastaların %88,9 (n=104)'u genotip 1 ile enfekte olarak saptandı. Genotip 1'den sonra en sık görülen genotip 3 %6,8 (n=8) oranında görüldüğü saptandı. Diğer genotiplerden genotip 2 %2,6 (n=3) genotip 4 ise %1,7 (n=2) olarak saptandı.

Tablo 9. Hastaların Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler	n (%)
Cinsiyet	
• Erkek	64 (54,7)
• Kadın	53 (45,3)
Yaş (ortalama) $\pm$ standart sapma	63,88 $\pm$ 10,495
Tedavi geçmişi	
• Naif	78 (66,7)
• Tedavi deneyimli	39 (33,3)
Karaciğer Durumu	
• Non-sirotik	68 (58,1)
• Sirotik	49 (41,9)
Biyopsi varlığı	
• Var	30 (25,6)
• Yok	87 (74,4)
Fibrozis Evresi	
• F1-2	17 (56,7)
• F3-F4	9 (30)
• F5-F6	4 (13,3)

Tedavi süresi	
• 8 hafta	12 (10,3)
• 12 hafta	57 (48,7)
• 24 hafta	48 (41)
RBV kullanımı	12 (10,3)
Tedavi rejimi	
• PrOD	37 (31,6)
• SOF/LDV (RBV'li veya RBV'siz)	62 (53)
• GLE + PIB	18 (15,4)
Komorbidite	
• Var	90 (76,9)
• Yok	27 (23,1)



Şekil 7. Hastaların HCV Genotipine Göre Dağılımları

DEA tedavi rejimlerinden birini alan toplam 117 hastanın 90 tanesinde (%76,9) en az bir komorbidite bulunmaktaydı. Hastaların ek komorbiditeleri tablo 10'da verilmiştir. DEA tedavisi alan hastalarda en sık görülen komorbid hastalık %40,2 (n=47) ile hipertansiyondu.

Tablo 10. DEA tedavi rejimi alan hastaların komorbid hastalıkları

Komorbiditeler	n=117 (%)
Hipertansiyon (HT)	47 (40,2)
Diyabetes mellitus	35 (29,9)
Kalp hastalığı	20 (17,1)
Tiroid hastalığı	15 (12,8)
Kronik böbrek hastalığı	10 (8,5)
Malignite	10 (8,5)
Benign prostat hiperplazisi	6 (5,1)
Astım-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	5 (4,3)
Serebrovasküler hastalık	3 (2,6)
Sürrenal adenom	2 (1,8)
Osteoporoz	2 (1,8)
İnflamatuvar barsak hastalığı	1 (0,8)
Hemofili	1 (0,8)
Hemokromatozis	1 (0,8)
Vaskülit	1 (0,8)
Hereditör sferositoz	1 (0,8)
Otoimmün hepatit	1 (0,8)
Sjögren sendromu	1 (0,8)
Romatoid artrit	1 (0,8)
Primer biliyer kolanjit	1 (0,8)
Akalazya	1 (0,8)
Kronik pankreatit	1 (0,8)
Gut	1 (0,8)
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	1 (0,8)
İmmün trombositopeni	1 (0,8)
Madde kullanım bozukluğu	1 (0,8)

DEA tedavi rejimi alan 117 hastanın tedavi başlangıç değerleri tablo 11’de verilmiştir.

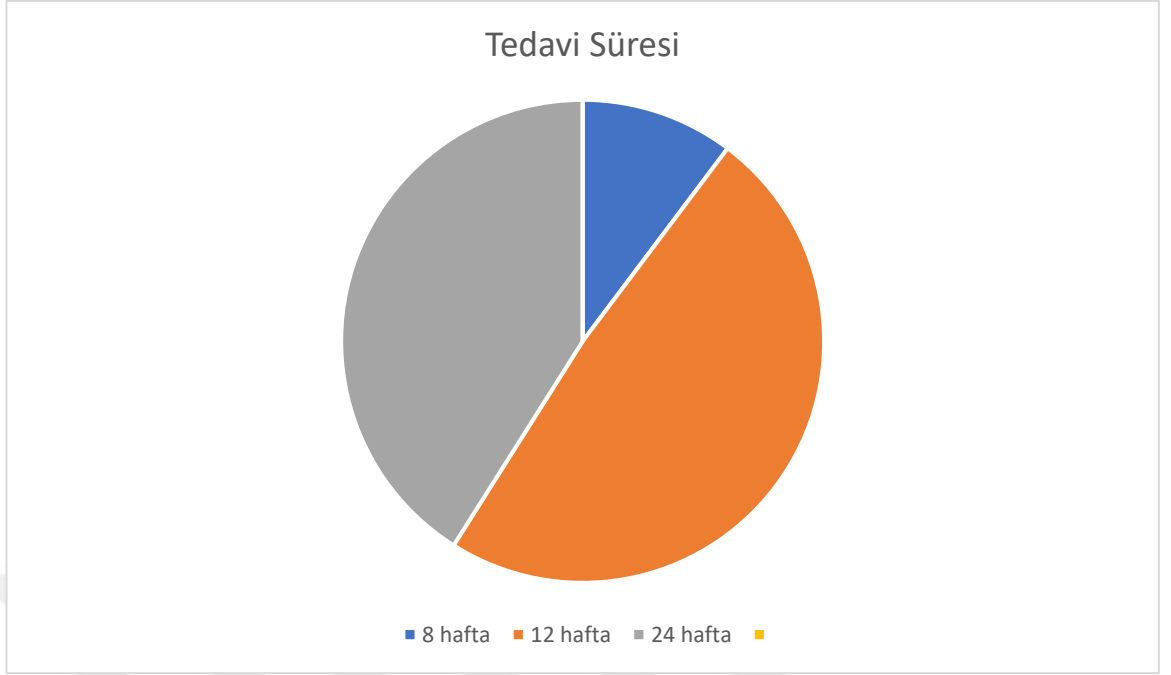
Tablo 11. Hastaların tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerleri

Tedavi başlangıcı değerleri	Ortalama±Standart sapma (n)
HCV RNA (IU/ml)	2289064,66±8537480,922 (117)
ALT (U/L)	72,77±71,83 (107)
AST (U/L)	75,88± 55,61 (103)
Albümin (g/dL)	3,64±0,62 (106)
Kreatinin (mg/dL)	0,95±1,34 (107)
GGT(U/L)	79,20±76,01 (106)
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,81±3,91 (104)
Total bilirubin (mg/dL)	1,31±1,88 (106)
Na (mEq/L)	137,57±3,07 (94)
AFP (µg/L)	34,06±114,30 (87)
INR	1,16±0,21 (101)
Lökosit (µL)	4902±3234 (108)
Hemoglobin (g/dL)	13,13±2,20 (108)
Trombosit (µL)	125637±104031 (108)
Laboratuvar değerlerinin normal aralıkları: ALT:0-45 AST:0-35 Albümin:3,5-5,2 Kreatinin:0,67-1,17 GGT:0-55 Direkt bilirubin:0-0,25 Total bilirubin:0,3-1,2 Na: 136-144 AFP:0-9 INR:0,85-1,15 Lökosit:4800-10800 Hemoglobin:12-17 Trombosit:130.000-400.000	

KHC tanıli hastalara başvuru anındaki güncel SUT ve kılavuzlara göre tedavi rejimi seçilerek verilmiştir. Hastaların almış oldukları tedavi rejimleri tablo 12’de gösterilmiştir. Hastaların tedavi rejimleri incelendiğinde %31,6 (n=37)’sı PTV/ RTV/ OBV + DSV ile %53 (n=62)’ü SOF/LDP ile %15,4 (n=18)’ü ise GLE + PIB ile tedavi aldığı görüldü. SOF/LDP ile tedavi alan 62 hastanın 12 tanesinin kilo bazlı RBV tedavisi de almış aldığı saptandı. Bu tez çalışmasına alınmış olan hastaların almış oldukları tedavi süreleri Şekil 8’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların tedavi rejimlerine göre dağılımı

DEA tedavi rejimi	Tedavi süresi(hafta)	Geçmiş tedavi	Non-sirotik n (%)	Sirotik n (%)	Toplam n (%)
PrOD	12	Naif	18/36 (50)	10/36 (27,8)	28/36 (77,8)
	12	Deneyimli	8/36 (22,2)	0	8/36 (22,2)
PrOD	24	Naif	1/1 (100)	0	1/1 (100)
	24	Deneyimli	0	0	0
SOF/LDV	12	Naif	4/10 (40)	1/10 (10)	5/10 (50)
	12	Deneyimli	2/10 (20)	3/10 (30)	5/10 (50)
SOF/LDV	24	Naif	3/40 (7,5)	14/40 (35)	17/40 (42,5)
	24	Deneyimli	17/40 (42,5)	6/40 (15)	23/40 (57,5)
SOF/LDV+RBV	12	Naif	2/5 (40)	3/5 (60)	5/5 (100)
	12	Deneyimli	0	0	0
SOF/LDV+RBV	24	Naif	2/7 (28,5)	5/7 (71,5)	7/7 (100)
	24	Deneyimli	0	0	0
GLE + PIB	8	Naif	5/12 (41,7)	5/12 (41,7)	10/12 (83,4)
	8	Deneyimli	2/12 (16,6)	0	2/12 (16,6)
GLE + PIB	12	Naif	3/6 (50)	2/6 (33,3)	5/6 (83,3)
	12	Deneyimli	1/6 (16,7)	0	1/6 (16,7)
TOPLAM		Naif	38/117 (32,5)	40/117 (34,2)	78/117 (66,7)
		Deneyimli	30/117 (25,6)	9/117 (7,7)	39/117 (33,3)



Şekil 8. DEA ile tedavi alan tüm hastaların tedavi süreleri

Hastaların tedavi bitişinden 12 hafta sonunda ölçülen HCV-RNA düzeyinin ≤ 15 IU/mL olması durumunda KVV12'ye ulaşılmış olarak kabul edildi. DEA tedavi alan 117 hastanın sadece 49 tanesinin kontrolüne geldiği görüldü. 49 hastanın 46 tanesi (%93,9) KVV12'ye ulaşılmış olarak saptandı. Sadece 3 hastada (%6,1) tedavi bitişinden 12 hafta sonrasında HCV-RNA düzeyi yüksek saptandı. KVV12'ye ulaşamayan hastaların özellikleri tablo 13'te verilmiştir. KVV12'ye ulaşılan hastaların genel özellikleri ise tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 13. KVV12'ye ulaşamayan hastaların özellikleri

Hasta özellikleri	1	2	3
Aldığı DEA	SOF/LDV	SOF/LDV+RBV	PrOD
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Kadın
Genotip	1b	3	1b
Karaciğer durumu	Sirotik	Non-sirotik	Non-sirotik
Komorbidite	DM, HT	Yok	Hereditör sferositoz
Tedavi deneyimi	Naif	Naif	IFN deneyimli
Tedavi süresi	12	24	12
Yaş	76	47	53

Tablo 14. KVV12'ye ulaşan hastaların genel özellikleri

KVV12 n (%)		
Aldığı DEA	PrOD	13 (28,3)
	SOF/LDV	24 (52,2)
	SOF/LDV+RBV	4 (8,7)
	GLE+PIB	5 (10,8)
Cinsiyet	Erkek	26 (56,5)
	Kadın	20 (43,5)
Genotip	Genotip 1	40 (87)
	Genotip 3	4 (8,7)
	Genotip 2	1 (2,2)
	Genotip 4	1 (2,2)
Karaciğer durumu	Non-sirotik	24 (52,2)
	Sirotik	22 (47,8)
Tedavi deneyimi	Naif	31 (67,4)
	Deneyimli	15 (32,6)
Tedavi süresi	8 hafta	3 (6,5)
	12 hafta	19 (41,3)
	24 hafta	24 (52,2)
Yaş (ortalama) ± standart sapma		62,37±11,577

Tedavi öncesi ve kalıcı viral yanıt laboratuvar değerleri kıyaslandığında kalıcı viral yanıt sonrasında tedavi öncesine nazaran HCV RNA, ALT, AST, GGT, direkt bilirubin, AFP ve INR düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalırken, albümin düzeyi artmıştı ($p<0,05$). Kreatinin, total bilirubin, sodyum, lökosit, hemoglobin ve trombosit düzeylerinde tedavi öncesi ve kalıcı viral yanıt sonrası arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. KVV12'ye ulaşan hastaların laboratuvar değerleri

Değişken	Tedavi öncesi	KVV12	P
HCV RNA, median (iqr)	650462 (2059750)	0	<0,001
Albumin, median (iqr)	4 (0,8)	4 (0,5)	0,031
Kreatinin, median (iqr)	0,75 (0,29)	0,82 (0,34)	0,083
ALT, median (iqr)	46 (61)	15 (10)	<0,001
AST, median (iqr)	55 (54)	23,5 (13)	<0,001
GGT, median (iqr)	53 (81)	23 (21)	<0,001
Direkt bilirubin, median (iqr)	0,2 (0,24)	0,2 (0)	0,012
Total bilirubin, median (iqr)	0,84 (0,85)	0,96 (0,63)	0,277
Na, ortalama ± SD	138,48 ± 2,89	137,91 ± 2,76	0,513
AFP, median (iqr)	5,1 (8,67)	4,54 (3,6)	0,001
INR, ortalama ± SD	1,16 ± 0,13	1,11 ± 0,14	0,042
Lökosit, ortalama ± SD	6544 ± 2619	7147 ± 2820	0,146
Hemoglobin, ortalama ± SD	13,61 ± 1,82	13,38 ± 1,55	0,353
Trombosit, ortalama ± SD	171348 ± 103976	184692 ± 99142	0,255

5.TARTIŞMA

Dünyada kronik karaciğer hastalığının en başta gelen nedenlerinden bir tanesi HCV enfeksiyonudur. Dünya çapında 71 milyon kronik HCV hastası bulunmaktadır (1, 2). Tedavi edilmemesi halinde hafif düzeyli karaciğer hasarından, şiddetli karaciğer fibrozisi sonrasında meydana gelen siroz ile HSK'ye kadar geniş spektrumda histolojik değişiklikler gözlenebilmektedir.

KHC tedavisinde kür elde edilmesi amaçlanmaktadır. Kür elde edilmesiyle birlikte hastalarda siroz, HSK ve ölüm gibi hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonların önlenmesi sağlanabilecektir. Bu anlamda hastaların KVV sonuçları tedavi değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. DEA ilaçların kullanıma girmesiyle tedavide önemli derecede başarılar sağlanmıştır. DEA ilaçların yan etkileri önceki tedavilere göre daha oldukça azdır ve DEA ilaçlar sayesinde HCV eradikasyonu tamamen yakın sağlanmış olup hastaların karaciğer fonksiyonları düzelmiş, siroza ve HSK'ye giden hasta sayısının azaldığı görülmüştür (11, 12).

KHC tedavisinde tedavi rejimini ve tedaviye yanıtı belirleyen birçok faktör mevcut olup bunlardan en önemlileri HCV genotipi, hastalardaki siroz varlığı, eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıklar sebebiyle kullanmakta oldukları ilaçlar ile HCV'ye eşlik eden koenfeksiyonlardır.

HCV genotipi, KHC'de tedavi rejimini belirlemede başta gelen faktörlerden birisidir (54). HCV genotip sıklığını belirlemek için yapılmış olan çok merkezli bir çalışmaya göre dünyada en yaygın görülen genotip, %44 oranla genotip 1'dir. Bu çalışmaya göre ülkemizde de dünyada yaygın olan genotip 1'in en sık görülen tip olduğu saptanmış olup %80,4 oranla genotip 1b görülmektedir. Daha sonra sırayla 1a (%12,9), 3 (%3,7), 2 (%1,5) ve 4 (%1,5) genotipleri görülmektedir (38). Buruk ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesinde en sık görülen genotipin genotip 1 olduğu (%92,8) ve baskın alt tip olarak da %87,5 ile genotip 1b tespit edilmiştir. Diğer genotiplerin prevalansı sırasıyla %5,3 genotip 1a, %4,9 genotip 3, %1,6 genotip 2 ve %0,7 genotip 4 olarak belirlenmiştir (95). Çalışmamızda bizim hastalarımızda da benzer şekilde genotip 1 %88,9 ile en sık

genotip olduğu görüldü. Genotip 1'den sonra sırasıyla genotip 3 %6,8, genotip 2 %2,6, genotip 4 ise %1,7 olarak saptandı.

İspanya'da Calleja ve arkadaşlarının yapmış olduğu genotip 1 ile enfekte olan hastaları kapsayan bir çalışmada PrOD±RBV tedavisi verilen hastalarda %96,8 oranında KVV12 sağlanmıştır. SOF/LDV±RBV ile tedavi alan hastalardaysa bu oran %95,8 saptanmıştır (96). Ülkemizde genotip 1 ile enfekte olan hastalarda DEA ilaçların etkinliğini göstermek için 2018 yılında yapılmış olan bir çalışmada KVV12 oranı tüm hastalarda %96,4 tespit edilmiştir. PrOD±RBV tedavisi almış hasta grubunda %98,2 KVV12 tespit edilmiştir. SOF/LDV±RBV tedavi grubundaki hastalardaysa KVV12 oranı %96 olarak tespit edilmiştir. (97). Bizim yapmış olduğumuz bu tez çalışmasında tüm hastalarda tedavi sonu yanıt %98,8 KVV12 oranı %93,9 olarak gösterildi. Hastaların almış oldukları DEA tedavi rejimlerine göre incelendiğinde; PrOD tedavi rejiminde KVV12 oranı %92,8, SOF/LDV±RBV tedavi rejiminde %93,3, GLE + PIB tedavi rejiminde ise %100 olarak saptanmıştır. KVV12 değerlendirilmesi amacıyla tedavi bitiminden 12 hafta sonrasındaki kontrollerine gelen hasta sayısı gruplar arasında değerlendirme yapılması için yeterli olmaması nedeniyle tedavi rejimleri etkinlik açısından karşılaştırılamadı.

İtalya'da Vigano ve arkadaşlarının yapmış olduğu 10.711 hastayı içeren bir çalışmada KVV12 oranı %96 olarak tespit edilmiştir. Karaciğer durumuna göre incelendiğinde non-sirotik hastalarda %96, kompanse sirotik hastalarda %95 ve dekompanse sirotik hastalarda ise %94 olarak görülmüştür (98). Bizim bu çalışmamızda ise non-sirotik hastalarda KVV12 oranı %92,3 sirotik hastalarda ise %95,7 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki sirotik hastaların 8'i dekompanse olup sadece 1 tanesinde KVV12 elde edilememiştir. Foster ve arkadaşlarının 2016 yılında Birleşik Krallık'ta yapmış olduğu büyük çoğunluğu dekompanse sirotik olan çalışmada KVV12 oranı tüm hastalarda %81,6 olarak saptanmışken dekompanse sirotik hastalarda %80,4 olarak bulunmuştur (99). Dekompanse siroz varlığında hastalarda KVV12 elde edilme olasılığı düşük olacağı düşünülmektedir. Ancak bizim çalışmamızda sirotik hastalarda KVV12 hedefine ulaşma oranı daha yüksek olarak saptanmıştır. Sadece 1 sirotik hastada KVV12 hedefine ulaşılammıştır ve o hastamızda dekompanseydi. Bunun sebebi olarak düzenli kontrollerine gelen hasta sayımızın az olması olabilir.

Feld ve arkadaşlarının yapmış olduğu genotip 1b ve sirotik hastaları içeren çalışmaya göre tedavi deneyimli veya naif hastalarda 12 haftalık PrOD ilaç rejimi sonrasında KVV12 %100 oranında tespit edilmiştir (100). Bizim çalışmamızda sirotik hastalarda PrOD tedavi rejimi ile KVV12 oranı %100 (n=2) olarak saptanmıştır. Bu 2 hastamızda kompanse sirotik hastalardı. Literatüre göre dekompanse sirotik hastalarda PrOD tedavi rejimi önerilmemekte ancak AMBER çalışmasında 209 hasta PrOD±RBV tedavi rejimiyle prospektif bir şekilde incelenmiş ve hastaların KVV12 oranı %99 olarak bulunmuştur. Dekompanse sirotik hastalar da dahil sirotik hastalarda KVV12 oranı %98,3 olarak tespit edilmiştir (101). Bizim çalışmamızdaysa PrOD±RBV tedavi rejimi alan hastaların %85,7'si non-sirotik hastalardı ve KVV12 oranı %92,9 olarak bulundu.

Portekiz'de yapılan Rodrigues ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen SOF/LDV tedavi rejimi alan hastalarda KVV12 hedefine ulaşma oranı sirotik hastalarda %91,6, non-sirotik hastalarda ise %98,2 olarak saptanmıştır (102). Ülkemizdeyse Tabak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli çalışmada hastaların %48,8'inin KVV12 değerlendirilmesine ulaşılmış olup hastaların tedavi sonu yanıtı %100, KVV12 oranı ise %97 olarak tespit edilmiştir (103). Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmaya göre sirotik hastalarda PrOD ve GLE+PIB tedavi rejimleriyle KVV12 oranı %100 (n=2 ve n=3) olarak saptanmıştır. SOF/LDV±RBV tedavi rejimiyle ise sirotik hastalarda KVV12 oranı %94,7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki hasta sayımızın az olması nedeniyle tedavi rejimleri arasında etkinlik açısından karşılaştırma yapılamamıştır.

Backus ve arkadaşlarının yapmış olduğu SOF/LDV±RBV tedavi rejimiyle KVV12 oranlarının değerlendirildiği 4365 hastalık çalışmada 12 haftalık tedaviyle KVV12 oranı %96,6 olarak saptanmıştır. 8 haftalık tedaviyle ise %93,2 olarak daha düşük bulunmuştur (104). Literatürdeki benzer çalışmalar ışığında genotip 1b hastalarında SOF/LDV tedavi rejimiyle tedavi süresinin 8 haftaya kısaltılması 12 haftalık tedavi rejimiyle benzer oranda KVV12 elde edileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda 8 haftalık tedavi alan yalnız 3 hastamız vardı ve bu hastalarımız GLE+PIB tedavi rejimi almıştı. Bu 3 hastamızda KVV12 hedefine ulaşılmıştı. 12 haftalık DEA rejimiyle KVV12 oranı %90,4, 24 haftalık DEA rejimiyle KVV12 oranı %96 olarak saptanmıştır. Hasta sayımızın az olması nedeniyle gruplar arasında

sağlıklı bir değerlendirme yapılamadı. 12 haftalık tedavi rejimiyle başarı oranının daha düşük kalmasında kontrollerine gelen hasta sayımızın az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2019 yılında Yaraş ve arkadaşlarının yapmış olduğu hemodiyalize giren HCV ile enfekte 25 hastalık bir çalışmada PrOD tedavi rejimi verilmiş ve KVV12 oranı %100 olarak tespit edilmiştir (105). Bizim çalışmamızda evre 4 veya evre 5 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bir hastamız yoktu.

KHC ile enfekte hastalar çoğunlukla ileri yaş grubunda yer alması nedeniyle komorbid hastalıklar sıklıkla görülmektedir. ABD’de Lazo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre KHC ile enfekte hastalarda DM veya KBH mevcudiyeti ölüm riskinde artışla ilişkili olarak saptanmıştır (106). Çalışmamızdaki hastalarımızı komorbidite açısından değerlendirdiğimizde hastaların %77,6 (n=38)’sında komorbidite varlığı tespit edildi. Bu komorbid hastalıklar içerisinde en sık görülenleri %40,8 (n=20) ile HT ve %30,6 (n=15) ile DM idi. Hiçbir hastamızda koenfeksiyon yoktu. Hasta sayımızın azlığı nedeniyle gruplar arasında istatistiksel olarak sağlıklı değerlendirme yapılamadı.

Ramos ve arkadaşlarının İspanya’da yapmış olduğu interferon içermeyen tedavi rejimlerinin etkinliğini belirlenmesi amaçlanan çalışmada 4. Haftada HCV-RNA negatifleşmesi %72,9, KVV oranı ise %96,4 olarak saptanmıştır (107). Çalışmamızda KVV12 kontrollerine gelen hastalardaki tedavinin 4. haftasındaki HCV-RNA negatifleşme oranı %77,6 olarak tespit edildi. Toplam hasta sayısı az olması nedeniyle alt grup analizleri yapılamadı.

Khan ve arkadaşları tarafından Kanada’da yapılmış olan DEA tedavi rejimlerinin cevap oranları ve karaciğer enzimlerinin değişiminin değerlendirildiği 219 hastalık çalışmada ALT ve AST değerleri tedaviyle birlikte anlamlı derecede gerilediği görülmüştür (108). Bizim çalışmamızda da ALT ve AST düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptanmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$). Tedavi öncesi ALT değerleri 46 (61) olup tedavi bitiminden 12 hafta sonrasında 15 (10) olarak tespit edildi. AST değerinde ise aynı zaman diliminde 55 (54)’ten 23,5 (13)’e gerilemiştir.

Pons ve arkadaşlarının KHC ile enfekte 41 hastada yapmış oldukları bir çalışmada DEA ile tedavinin başlangıcına göre biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, GGT, hemoglobin ve total bilirubinde anlamlı gerileme tespit ederken albümin ve trombosit değerlerinde anlamlı artış saptamıştır ($p<0,001$) (109). Hyunh ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada DEA ilaçlarla tedavi sırasında 2. haftadan itibaren hem ALT hem AST düzeylerinde normalleşme görüldüğü tedavi sonrası 12. haftada da bu normalleşmenin %90,8 devam ettiği tespit edildi ($p<0,001$) (110). Bizim çalışmamızda ise ALT, AST, GGT, direkt bilirubin, AFP ve INR değerlerinde anlamlı derecede düşme tespit edildi ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,012$, $p<0,001$, $p=0,042$). Aynı zaman dilimlerinde bakılan albümin değerlerinde artış görüldü ve bu albümin artışı istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p=0,031$). Çalışmamızdaki hastalarımızın trombosit değerlerinde 171348 ± 103976 'den, 184692 ± 99142 'ye yükselme olmasına rağmen bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,255$).

Syed ve arkadaşlarının ABD'de yapmış oldukları DEA ve IFN tedavi kombinasyonları ile tedavi edilen KHC tanılı 497 hastayı kapsayan HSK teşhisi olan ve olmayan diye iki kola ayrılarak yapılan çalışmasında sodyum değerlerinin ortalaması sırasıyla 137 mEq/L ve 142 mEq/L olarak saptanmış. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamış (111). Bizim çalışmamızda ise DEA tedavisi öncesi sodyum ortalaması 138,48 mEq/L olarak hesaplandı. Hastalarımızın tedavi bitiminden 12 hafta sonrasındaki sodyum ortalaması 137,91 mEq/L olarak hesaplandı. Sodyum değerindeki bu düşüş istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı olarak bulunmadı ($p=0,513$). Hastalarımızın tamamının kontrollerine gelmemesi ve hasta sayımızın çok yüksek olmaması sodyum değerinde tedavi sonrasında düşme saptanmış olabileceğini düşündürmektedir. Zira literatür taraması yapıldığında çalışmamızda kullanılan tedavi rejimlerinin hiponatremi veya elektrolit imbalansı yaptığına dair bir çalışma görülmemiştir.

Çalışmamızın sonucunda DEA ilaçların tedavide etkili olduğu ve yüksek oranda KVV elde edildiği görüldü. DEA ilaçlar ile KHC tedavisinde kür sağlanabileceği ortaya konuldu. Ancak hasta sayımızın az olması ve hastalarımızın düzenli takiplerine gelmemesi çalışmamızı kısıtlayan faktörler olarak öne çıktı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1.Sonuçlar

1. DEA ile tedavi alan toplam 117 hasta değerlendirildi.
2. Çalışmaya alınan hastaların %54,7'si erkek cinsiyetteydi.
3. Hastaların %66,7'si tedavi naif iken %33,3'ü tedavi deneyimli hastalardan oluşmaktaydı.
4. Genotip 1 %88,9'luk oranla en sık görülen genotipti.
5. Çalışmadaki hastaların %58,1'i non-sirotik iken %41,9'u sirotik olarak tespit edilmiştir.
6. Hastaların yalnız %23,1'inde komorbid hastalık bulunmazken %76,9'unda komorbid hastalık mevcuttu. Bu komorbid hastalıklar içerisinde en sık görüleni %40,2 ile hipertansiyonu.
7. PrOD tedavi rejimi verilen hasta grubu %31,6, SOF/LDV verilen hasta grubu %53 ve GLE+PIB tedavi rejimi verilen hasta grubu %15,4 olarak saptandı.
8. Tüm hastalarda tedavinin 4. haftasında HCV-RNA %82,1 oranında negatifleştiği bulundu.
9. Hastaların tedavi sonu yanıtı %97,6, KVV12 oranı %93,9 olarak bulundu.
10. KVV12'ye ulaşamayan 3 hastanın birisi genotip 1b, dekompanse sirotik, tedavi naif olup 12 hafta SOF/LDV aldı. Diğer bir tanesi genotip 3, non-sirotik, tedavi naif olup 24 hafta SOF/LDV+RBV tedavisi aldı. Son hasta ise genotip 1b, non-sirotik, tedavi deneyimli olup 12 hafta PrOD tedavi rejimi aldı.
11. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların HCV-RNA düzeyinde anlamlı oranda düşüş saptandı ($p<0,001$)
12. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların ALT ve AST değerlerinde anlamlı düşüş saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$)
13. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların albümin değerindeki artış anlamlı olarak saptandı ($p=0,031$)

14. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların kreatinin değerlerinde artış saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p=0,083$)
15. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların GGT değerlerinde anlamlı düşüş saptandı ($p<0,001$).
16. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların direkt bilirubinde anlamlı düşüş saptanırken total bilirubin ve sodyum değerlerinde ise anlamlı düşüş saptanmadı ($p=0,012$, $p=0,277$, $p=0,513$).
17. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların AFP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0,001$).
18. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların INR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı gerileme tespit edildi ($p=0,042$)
19. DEA ilaçlar ile tedaviyle hastaların lökosit ve trombosit değerlerinde artış saptanırken hemoglobin değerlerinde düşüş saptandı. Yalnız ve bu değişikliklerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,146$, $p=0,255$, $p=0,353$)

6.2.Öneriler

1. KHC tedavisi mortalite ve morbiditeyi büyük oranda engellemektedir. Tarama testleri sonucunda anti-HCV testi pozitif gelen her hastanın viral yükü ve genotipi belirlenerek uygun antiviral tedavi seçimiyle kronik karaciğer hastalığı önlenebilecektir.
2. DEA ilaçların maliyetinin yüksek olması nedeniyle bazı bölgelerde ilaca erişimde sıkıntı olabileceğinden ilaca erişimin kolaylaştırılması HCV'nin tüm dünyada azaltılmasına katkıda bulunacaktır.
3. Tedavi bitişinde ve tedavi bittikten 12 hafta sonra KVV12 oranını ve tedavi sonu yanıtı belirleyebilmek adına HCV-RNA düzeyleri kontrol edilmelidir.
4. DEA ilaç tedavisi sonrası relaps geliştiği görülen hastalar için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:161–76.
2. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69:461–511.
3. Barut HŞ, Günel Ö, Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. *Klinik Dergisi* 2009; 22(2): 38-43.
4. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22: 615– 33.
5. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *Journal of hepatology.* 2018;69(2):461-511.
6. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):1-13.
7. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(27):2599-607.
8. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(27):2608-17.
9. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017; 66:153-194.
10. Kaymakoglu S, Köksal İ, Tabak F, Akarca US, Akbulut A, Akyüz F, et al. Guidelines Study Group VH. Recommendation for treatment of hepatitis C virüs infection. *Türk J Gastroenterol* 2017;28(Suppl 2):94-100.
11. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 2017 Jul 27. doi: 10.1002/hep.29408.
12. Kim WR, Mannalithara A, Lee H, Osinusi AO, Schall R, Brainard DM. Survival Benefit of Direct- Acting Antiviral Therapy in Patients with Decompensated Cirrhosis. AASLD Annual Meeting 2017, Washington, DC, USA, October 20-24. http://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_157.htm (Erişim tarihi: 10.03.2018)
13. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *The New England journal of medicine.* 1975;292(15):767-70.

14. Prince AM, Brotman B, Grady GF, Kuhns WJ, Hazzi C, Levine RW, et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet*. 1974;2(7875):241-6.
15. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
16. Robertson B, Myers G, Howard C, et al. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. *International Committee on Virus Taxonomy. Arch Virol* 1998; 143:2493–503.
17. Yu X, Qiao M, Atanasov I, et al. Cryo-electron microscopy and three-dimensional reconstructions of hepatitis C virüs particles. *Virology* 2007; 367:126–34.
18. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology journal*. 2011; 8:161.
19. Forns X, Thimme R, Govindarajan S, Emerson SU, Purcell RH, Chisari FV, et al. Hepatitis C virüs lacking the hypervariable region 1 of the second envelope protein is infectious and causes acute resolving or persistent infection in chimpanzees. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(24):13318-23.
20. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle—An update. *Journal of hepatology*. 2014;61(1):3-13.
21. Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C virus p7 and NS2 proteins are essential for production of infectious virus. *Journal of virology*. 2007;81(16):8374-83.
22. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: morphogenesis, infection and therapy. *World journal of hepatology*. 2018;10(2):186-212.
23. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):953-60.
24. Lerat H, Hollinger F. Hepatitis C virus (HCV) occult infection or occult HCV RNA detection? *J Infect Dis* 2004; 189:3–6.
25. Pham T, King D, Macparland S, et al. Hepatitis C virüs replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. *Gastroenterology* 2008; 134:812–22.
26. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, Roccasecca RM, Acali S, Filocamo G, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *The EMBO journal*. 2002;21(19):5017-25.
27. Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, Syder AJ, Panis M, Wölk B, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virüs co-receptor required for a late step in entry. *Nature*. 2007;446(7137):801-5.
28. Agnello V, Ábel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang Q-X. Hepatitis C virüs and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(22):12766-71.

29. Dorner M, Horwitz JA, Donovan BM, Labitt RN, Budell WC, Friling T, et al. Completion of the entire hepatitis C virus life cycle in genetically humanized mice. *Nature*. 2013;501(7466):237-41.
30. Thi VLD, Granier C, Zeisel MB, Guérin M, Mancip J, Granio O, et al. Characterization of hepatitis C virus particle subpopulations reveals multiple usage of the scavenger receptor BI for entry steps. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(37):31242-57.
31. Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, Panis M, You H, De Jong YP, et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of Mouse cells. *Nature*. 2009;457(7231):882-6.
32. Sainz Jr B, Barretto N, Martin DN, Hiraga N, Imamura M, Hussain S, Marsh KA, Yu X, Chayama K, Alrefai WA, Uprichard SL. Identification of the Niemann Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med*. 2012; 18:281-5.
33. Jameson, J. L., Kasper, D. L., Longo, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison Principles of Internal Medicine 20th edition*. In *McGraw-Hill Education* (Vol. 2).
34. Available from: <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/52881.pdf>.
35. Neumann A, Lam N, Dahari H, et al. Hepatitis C viral Dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alfa therapy. *Science* 1998; 282:103–7.
36. Guedj J, Dahari H, Rong L, et al. Modeling shows that the NS5A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110:3991–6.
37. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27.
38. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(3):161-76.
39. Li K, Foy E, Ferreon JC, Nakamura M, Ferreon AC, Ikeda M, et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(8):2992-7.
40. Steinman RM, Inaba K, Turley S, Pierre P, Mellman I. Antigen capture, processing, and presentation by dendritic cells: recent cell biological studies. *Human immunology*. 1999;60(7):562-7.
41. Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015;44(4):717-34.
42. Brenner DA. Molecular pathogenesis of liver fibrosis. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2009; 120:361-8.
43. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: A cohort study. *Annals of internal medicine*. 2013;158(9):658-66.

44. Lemon SM, McGivern DR. Is hepatitis C virüs carcinogenic? *Gastroenterology*. 2012;142(6):1274-8.
45. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virüs infection. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(17):2436-41.
46. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virüs infection. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(9):558-67.
47. Organization WH. Hepatitis C—global prevalence (update)= Hépatite C—prévalence mondiale (mise à jour). *Wkly Epidemiol Rec*. 2000;75(03):18-9.
48. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. *Viral hepatit*. 2007; 1:10-50.
49. Yıldırım B, Barut S, Bulut Y, Yenişehirli G, Ozdemir M, Cetin I, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2009;20(1):27-30.
50. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virüs clinical practice guidelines. *Liver International*. 2012;32(s1):2-8.
51. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2003;8(2):88-96.
52. Lo Re V, 3rd, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(956):376-82.
53. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. *Viral Hepatit*. 2007; 1:208-19.
54. Moreira RC, Lemos MF, Longui CA, Granato C. Hepatitis C and hemodialysis: a review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2005;9(4):269-75.
55. Kaldor J, Archer GT, Buring M, Ismay SL, Kenrick KG, Lien A, et al. Risk factors for hepatitis C virüs infection in blood donors: a case-control study. *The Medical Journal of Australia*. 1992;157(4):227-30.
56. Sartori M, Terra GL, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1993;25(2):270-1.
57. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(4):476-81.
58. Karaca Ç, Çakaloğlu Y, Demir K, Özdil S, Kaymakoglu S, Badur S, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virüs infection in the Turkish population. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(2):365-9.
59. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1): S99-105.

60. Ferreiro MC, Dios PD, Scully C. Transmission of hepatitis C virüs by saliva? Oral diseases. 2005;11(4):230-5.
61. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında Anti HCV seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi. 1996; 1:46-9.
62. Saltoğlu N, Taşova Y, Burgut R, Dünder I. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: intrafamilial transmission of HCV. European journal of epidemiology. 1998;14(3):225-8.
63. Polat SA. Yatarak tedavi gören psikiyatri hastalarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Cumhuriyet Üniv Tıp Fak Derg. 2002; 24(1): 15-20.
64. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease- 2 Volume Set: Pathophysiology, Diagnosis, Management | Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt
65. Virusu ÖTHB. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.2008:1882-905.
66. Loomba R, Rivera M, McBurney R, Park Y, Haynes-Williams V, Rehmann B, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. Alimentary pharmacology&therapeutics.2011;33(5):559-65.
67. Deterding K, Wiegand J, Grüner N, Hahn A, Jäckel E, Jung M, et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virüs infection. Zeit schrift für Gastroenterologie.2009;47(06):531-40.
68. Grebely J, Prins M, Hellard M, Cox AL, Osburn WO, Lauer G, et al. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. The Lancet infectious diseases. 2012;12(5):408-14.
69. Bertolotti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. Hepatology. 2003;38(1):4-13.
70. Cox AL, Netski DM, Mosbruger T, Sherman SG, Strathdee S, Ompad D, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection.Clinical Infectious Diseases. 2005;40(7):951-8.
71. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani E, Pawlotsky J, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. Gut. 2003;52(2):288-92.
72. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology. 1997;112(2):463-72.
73. Castillo I, Pardo M, Bartolomé J, Ortiz-Movilla N, Rodríguez-Iñigo E, Lucas Sd, et al. Occult hepatitis C virüs infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver-function tests is unknown. The Journal of infectious diseases. 2004;189(1):7-14.
74. Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, Pietroni M, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. British Journal of Surgery.1973;60(8):646-9.

75. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
76. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(7):495-500.
77. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. *Clinics in liver disease*. 2010;14(1):169-76.
78. Zhong J, Gastaminza P, Cheng G, Kapadia S, Kato T, Burton DR, et al. Robust hepatitis C virüs infection in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(26):9294-9.
79. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virüs infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-44.
80. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Seminars in liver disease*. 2005; 25(1): 52-64.
81. Yan KK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, et al. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(21):3416.
82. Taneja S, Tohra S, Duseja A, Dhiman RK, Chawla YK. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis By Transient Elastography and FIB4/APRI for Prediction of Treatment Response in Chronic Hepatitis C—An Experience from a Tertiary Care Hospital. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2016;6(4):282-90.
83. Sandrin L, Tanter M, Catheline S, Fink M. Shear modulus imaging with 2-D transient elastography. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. 2002;49(4):426-35.
84. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48-54.
85. Park H, Kim SU, Kim D, Ahn SH, Han K-H, Chon CY, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B experiencing acute exacerbation. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(7):602-7.
86. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
87. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clinics in liver disease*. 2005;9(4):601-16.
88. Martin P, Jensen DM. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(6):844-55.
89. Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, et al. Antiviral strategies in hepatitis C virüs infection. *J Hepatol* 2012;56(Suppl. 1): S88–100.

90. Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Ghanem L, Bukh J. Differential efficacy of protease inhibitors against HCV genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A protease recombinant viruses. *Gastroenterology*. 2011;141(3):1067-79.
91. Gentile I, Buonomo AR, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. Ledipasvir: a novel synthetic antiviral for the treatment of HCV infection. *Expert opinion on investigational drugs*. 2014;23(4):561-71.
92. Soriano V, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Benitez-Gutierrez L, Peña JM, Arias A, et al. Treatment of hepatitis C with new fixed dose combinations. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2017;18(12):1235-42.
93. https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_October_05_2021.pdf Accessed: 2022-09-10
94. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ, Resmî Gazete, 01.06.2022, 2-3.
95. Buruk, C. K., Bayramoğlu, G., Reis, A., Kaklıkkaya, N., Tosun, I., & Aydın, F. (2013). Doğu Karadeniz bölgesi hepatit C hastalarında hepatit C virusu genotiplerinin belirlenmesi. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 47(4), 650–657.
96. Calleja, J. L., Crespo, J., Rincón, D., Ruiz-Antorán, B., Fernandez, I., Perelló, C., Gea, F., Lens, S., García-Samaniego, J., Sacristán, B., García-Eliz, M., Llerena, S., Pascasio, J. M., Turnes, J., Torras, X., Morillas, R. M., Llaneras, J., Serra, M. A., Diago, M., ... Mariño, Z. (2017). Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *Journal of Hepatology*, 66(6), 1138–1148.
97. Çakmak E. Türkiye’de kronik Hepatit C Genotip 1 hastalarında direkt-etkili oral antiviral tedavinin gerçek yaşamda etkinliği ve güvenliği. *Cumhuriyet Medical Journal*.40(1):56-64
98. Viganò, M., Andreoni, M., Perno, C. F., Craxi, A., Aghemo, A., Alberti, A., Andreone, P., Babudieri, S., Bonora, S., Brunetto, M. R., Bruno, R., Bruno, S., Calvaruso, V., Caporaso, N., Cartabellotta, F., Ceccherini-Silberstein, F., Cento, V., Ciano, A., Colombatto, P., ... Zignego, A. L. (2019). Real life experiences in HCV management in 2018.
99. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1224-31.
100. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):301-7.
101. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzari K, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(9):946-56.
102. Rodrigues J, Tato-Marmho R, Mota-Filipe H, Martins A, Martins J, Andreozzi V, et al. Evidence of impressive real world SVR from the Portuguese ledipasvir/sofosbuvir and

- Sofosbuvir Universal Coverage Program to eradicate (eliminate) hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2016;64(2):224.
103. Tabak F, Cuvalci NO, Kurtaran B, Onlen Y, Sari ND, Kaya S, et al. Effectiveness and safety of direct-acting antiviral therapies in chronic hepatitis C infections patients with cirrhosis in Turkey. *Journal of Hepatology*. 2018;68:297-8.
 104. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected patients. *Hepatology*. 2016;64(2):405-14.
 105. Yaraş S, Üçbilek E, Özdoğan O, Ateş F, Altıntaş E, Sezgin O. Real-life results of treatment with ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, and ritonavir combination in patients with chronic renal failure infected with HCV in Turkey. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2019;30(4):331-5.
 106. Lazo M, Nwankwo C, Daya NR, Thomas DL, Mehta SH, Juraschek S, et al. Confluence of epidemics of hepatitis C, diabetes, obesity, and chronic kidney disease in the United States population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(12):1957-64.
 107. Ramos H, Linares P, Badia E, Martín I, Gómez J, Almohalla C, et al. Interferon-free treatments in patients with hepatitis C genotype 1-4 infections in a real world setting. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2017;8(2):137-46.
 108. Khan ST, McGuinty M, Corsi DJ, Cooper CL. Liver enzyme normalization predicts success of Hepatitis C oral direct-acting antiviral treatment. *Clinical and Investigative Medicine*. 2017:73-80.
 109. Pons M, Santos B, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Riveiro-Barciela M, Esteban R, et al. Rapid liver and spleen stiffness improvement in compensated advanced chronic liver disease patients treated with oral antivirals. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2017;10(8):619-29.
 110. Huynh, T., Zhang, J., & Hu, K. Q. (2018). 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. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 6(3), 258–263.
 111. Syed T, Fazili J, Ali IA, Zhao D, Hughes D, Mahmood S. Hepatocellular Carcinoma Occurrence and Recurrence in Hepatitis C-infected Patients Treated with Direct-acting Antivirals. *Cureus*. 2018;10(6). doi:10.7759/cureus.2843