



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE 2016-2018 YILLARI
ARASINDA DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN
KRONİK HEPATİT C HASTALARININ KLİNİK,
LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Betül DUMANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ocak, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE 2016-2018 YILLARI
ARASINDA DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN
KRONİK HEPATİT C HASTALARININ KLİNİK,
LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Betül DUMANOĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ebubekir ŞENATEŞ

İSTANBUL
Ocak, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Betül DUMANOĞLU'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE 2016-2018 YILLARI ARASINDA DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARININ KLİNİK, LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ebubekir Şenates

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Aytekin Oğuz

.....

Doç. Dr. Feruze Enç

.....

Prof. Dr. Ali Özdemir

.....

Yedek Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu

.....

Tez Savunma Tarihi: 22/01/2019

Yazar Bildirimi

“İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE 2016-2018 YILLARI ARASINDA DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARININ KLİNİK, LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Betül DUMANOĞLU;

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

Ocak, 2019

İmza: _____

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

Dr. Betül DUMANOĞLU



Teşekkür

Asistanlık süresince sahip olduğu engin bilgi birikimi ve tecrübesiyle yolumuza ışık tutan saygıdeğer hocam Prof Dr. Aytekin Oğuz'a,

Tez konumu seçmemde ve tez hazırlama sürecinde değerli katkılarını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen hocam Prof. Dr. Ebubekir Şenates'e,

Dört yıllık uzmanlık eğitimimiz boyunca zor günlerimizde birbirimize destek olduğumuz ve her zaman güzel anılarla hatırlayacağım eş kıdemlilerime,

Bütün bu süreç boyunca desteklerini esirgemeyen ve bilgilerini benimle paylaşan güzel aileme,

Teşekkür ediyorum.

Dr. Betül DUMANOĞLU

Özet

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE 2016-2018 YILLARI ARASINDA DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARININ KLİNİK, LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

AMAÇ. Dünyada milyonlarca insan Hepatit C virüsü (HCV) ile enfektedir. HCV kronik karaciğer hastalığının en önemli sebeplerindendir. Kronik hepatit C (KHC) tedavisinde direkt etkili antiviral (DEA) tedavilerin kullanılması ile yüksek oranda kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilmiştir. Bu çalışmada İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde DEA tedavi alan hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini tanımlamak ve KVY oranını belirlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM. Çalışma retrospektif olarak tasarlandı. Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2016 ve 30 Nisan 2018 tarihleri arasında DEA tedavi alan KHC tanılı hastalar alındı. Veriler hastane kayıt sisteminden alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, genotip, tedavi deneyimi, siroz durumu ve ek hastalıkları ile tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Çalışma sonucunu belirlemede kalıcı viral yanıt, yanıtızlık, nüks ve re-enfeksiyon tanımları kullanıldı. Hastaların demografik özelliklerine göre KVY oranı belirlendi.

BULGULAR. Çalışmaya DEA alan toplam 172 hasta (115 kadın, 57 erkek) dahil edildi. Bu hastalardan 15 tanesi (8 kadın, 7 erkek) takibe gelmedikleri için KVY belirlenemedi ve çalışmaya dahil edilmedi. Analizler 157 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 60 ± 11 idi. Hastalardan 13 tanesi genotip 1a (%8.3), 131 hasta genotip 1b (%83.4), 3 hasta genotip 2 (%1.9), 3 hasta genotip 3 (%1.9) ve 4 hasta genotip 4 (%2,5)'tü. KVY oranı % 98.7 (155/157) görüldü. Nüks olan 2 hasta vardı. Hastalar ilaçları iyi tolere etti ve yan etkiler hafif (baş ağrısı, kaşıntı) olup çok nadir görüldü.

SONUÇ. DEA tedavisi alan KHC tanılı hastalarda yüksek kalıcı viral yanıt görüldü.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, direkt etkili antiviral tedavi, kalıcı viral yanıt

Abstract

CLINICAL, LABORATORY AND DEMOGRAPHIC FEATURES OF THE CHRONIC HCV INFECTED PATIENTS TREATED WITH DIRECT ACTING ANTIVIRALS IN ISTANBUL MEDENİYET UNIVERSITY GÖZTEPE TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL BETWEEN 2016-2018

OBJECTIVE. In the world, millions of people are infected with hepatitis C virus (HCV). HCV is one of the significant reasons of chronic liver disease. Treatment of chronic hepatitis C with direct acting anti virals (DAA) achieve high sustained virologic response (SVR). In this study we aimed to determine the rates of SVR and clinical, laboratory and demographic features of the cronic hepatitis C infected patients.

METHODS. This study was conducted as a retrospective study. Patients treated with DAAs in Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital between the years 2016-2018 with chronic hepatitis C were included in this study. Data was collected from hospital database system. Age, sex, genotype, treatment experience, case of cirrhosis, additional diseases and pre and post laboratory parameters of patients were evaluated. In order to determine result of study sustained virologic response, non-response, relapse and re-infection definitions were used. The rate of SVR12 was calculated.

RESULTS. A total of 172 patients (115 females, 57 males) were included in this study. Fifteen of 172 patients (8 females, 7 males) were excluded because of their unknown SVR12. Analysis were performed according to 157 patients. Mean age of them were 60 ± 11.4 Thirteen of the patients were genotype 1a (8.3%), 131 of the patients were genotype 1b (83.4%), 3 of the patients were genotype 2 (1.9%), 3 of the patients were genotype 3 (1.9%) and 4 of the patients were genotype 4 (2.5%). SVR were achieved in 98.7% (155/157) of patients. There were 2 patients relapsed. Patients tolerated DAAs and rare and mild adverse effects were reported.

CONCLUSION. High sustained virologic response rate was achieved with DAA treatment in patients with CHC.

Keywords: chronic hepatitis C, direct acting antiviral treatment, sustained virologic response

İçindekiler

Şekil Listesi	viii
Tablo Listesi	ix
Kısaltmalar	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 HEPATİT C VİRÜSÜ	3
2.1.1 Virüsün Yapısı ve Genomu	3
2.1.2 Genotipleri.....	4
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	6
2.3 BULAŞ YOLLARI	6
2.3.1 Parenteral Bulaş	6
2.3.2 Nonparenteral Bulaş	7
2.4 AKUT VE KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONU.....	8
2.4.1 Akut Hepatit	8
2.4.2 Kronik Hepatit	9
2.4.3 KHC'nin Extrahepatik Manifestasyonları.....	10
2.5 KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ	10
2.5.1 Tanımlar.....	10
2.5.2 Tedavi Endikasyonları.....	11
2.5.3 Tedavi Kontrendikasyonları	11
2.5.4 Direkt Etkili Antiviral (DEA) Tedavi	11
2.5.5 Güncel Tedavi Yaklaşımı	14
2.5.6 Tedavi Sonrası Takip.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	16
3.2 ÇALIŞMA PLANI VE DEĞERLENDİRME	18
3.2 İSTATİSTİK YÖNTEMLER	18
4. BULGULAR	19
4.1 KALICI VİRAL YANIT (KVY)	24
4.2 ÖZELLİKLİ HASTA GRUPLARI	26
4.3 LABORATUVAR PARAMETRELERİ	29
4.4 YAN ETKİ.....	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	32
5.1 TARTIŞMA	32
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI.....	36
5.3 SONUÇ.....	36
Kaynaklar	37
Etik Kurul Onay Formu	48

Şekil Listesi

2.1:	Hepatit C virüs genomunun yapısı.....	4
2.2:	Dünya genotip dağılımı	5
2.3:	Türkiye genotip dağılımı	5
4.1:	Çalışmaya alınan hastaların genotipe göre dağılımı	20
4.2:	DEA tedavi alan hastaların KVY sonuçları.....	24
4.3:	Genotipe göre KVY oranı.....	25
4.4:	Siroz durumuna göre KVY oranı	25
4.5:	Tedavi deneyimine göre KVY oranı	26
4.6:	DEA tedavi alan hastaların AST ve ALT değerlerinin tedavi haftasına göre düzeyi	30
4.7:	DEA tedavi alan hastaların AFP değerinin tedavi haftasına göre düzeyi.....	30
4.8:	DEA tedavi alan hastaların HCV RNA değerinin tedavi haftasına göre düzeyi	31

Tablo Listesi

2.1:	Sirotik olmayan, naif veya deneyimli hastarda genotiplere göre KHC tedavisi.....	14
2.2:	Kompanse CTP A, naif veya deneyimli siroz hastalarında genotiplere göre KHC tedavisi	14
4.1:	Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	19
4.2:	Çalışmaya alınan hastaların siroz ve tedavi deneyimi durumu	20
4.3:	DEA tedavi alan hastaların ek hastalıkları	21
4.4:	Tedavi deneyimli hastaların aldıkları tedaviler	21
4.5:	Çalışmaya alınan hastaların DEA tedavi rejimleri	22
4.6:	Çalışmadaki hastaların genotiplere göre, siroz durumu ve DEA tedavisi.....	23
4.7:	Nüks olan iki hastanın tanımlayıcı özellikleri	24
4.8:	Karaciğer nakilli hastaların özellikleri	26
4.9:	Böbrek nakilli hastaların özellikleri.....	27
4.10:	GFH <30ml/dk/1.73 m ² olan hastaların özellikleri.....	27
4.11:	Tedavi öncesi HSK tanısı olan hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	28
4.12:	DEA tedavi alan hastaların tedavi haftasına göre ortalama laboratuvar değerleri.....	29

AASLD.....	American Association for the Study of the Liver Diseases
AFP	Alfa Fetoprotein
ALP.....	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
CTP	Child Turcotte Pugh
DEA.....	Direkt Etkili Antiviral
DSV	Dasabuvir
EASL.....	European Association for the Study of the Liver
EBR.....	Elbasvir
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT.....	Gama Glutamil Transferaz
GLE.....	Glekaprevir
GZR.....	Grazoprevir
HBV	Hepatit B virüs
HCV	Hepatit C virüs
HIV.....	Human Immunodeficiency Virus
HSK	Hepatosellüler Karsinom
IFN.....	İnterferon
INR.....	International Normalized Ratio
IRES.....	Internal Ribozomal Entry Site
KHC	Kronik Hepatit C Enfeksiyonu
KVY.....	Kalıcı Viral Yanıt
LDV.....	Ledipasvir
OBV	Ombitasvir
ORF.....	Open Reading Frame
Ort.....	Ortalama
PİB.....	Pibrentasvir
PTV	Paritaprevir
PZ.....	Protrombin Zamanı
r.....	Ritonavir
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SOF.....	Sofosbuvir
SUT.....	Sağlık Uygulamaları Tebliği
SS.....	Standart sapma
UTR.....	UnTranslated Region
VEL.....	Velpatasvir
VOX.....	Voksilaprevir

GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit C tüm dünyayı etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. 2013 yılında hepatit C enfeksiyonuna bağlı 700 bin ölüm olduğu düşünülmektedir (1), her ne kadar viral hepatitler için koruyucu tedbirler alınarak yeni vakalar önlenilmeye çalışılıyor olsa da mevcut durumda 71 milyon kişi HCV ile enfektedir (2).

Son 20 yılın en önemli gelişmelerinden biri direkt etkili antiviral tedavilerdir, bu tedaviler ile hepatit C'nin eradike edilebildiği, kür sağlanarak kalıcı viral yanıtı ulaşılabildiği ve böylelikle hepatit C'ye bağlı yalnızca karaciğer ilişkili değil aynı zamanda ekstrahepatik morbidite ve mortalitenin de önlendiği ve bu tedavilere cevabın da oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (3).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yapmış olduğu çalışmada tedavisiz kalınması durumunda 2015 ile 2030 yılları arasında KHC'ye bağlı ölümlerin 7.1 milyonu bulabileceği düşünülmektedir (4).

Tedavide KVV elde edilmesinin amaçlanmasının en önemli nedeni ileri karaciğer hastalığı olmayanlarda (5) veya fibrozis skoru 4 ün üzerinde olan hastalarda bile KVV elde edilmesi durumunda tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde %50'den fazla azalma olabileceğinin saptanmasıdır (6).

DEA tedavilere başlanmasının ardından HCV'ye bağlı dekompanse siroz nedeni ile karaciğer transplantasyonu bekleyen hastaların %30'unda transplantasyon endikasyonu kalkmıştır (7).

HCV için bağışıklık sağlayacak bir aşı yoktur ve hastalığı eradike etmekteki tek yöntem DEA tedavidir. DEA tedaviler ile 2030'a kadar hastalığın elimine edilmesi planlanmaktadır (8).

Ülkemizde 18 Haziran 2016 yılında yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) ile DEA tedavi SGK'nın geri ödeme kapsamına alınarak tedavinin yaygınlaşması sağlanmıştır.

Oral yoldan kullanılan DEA tedavi başladıktan sonra, KHC'de KVV elde edilme başarısı %95'in üzerine çıkmıştır (9). Bu çalışmada hastanemizde DEA tedavi alan hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri gerçek yaşam verisi olarak retrospektif şekilde derlenip sunulması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

2.1 HEPATİT C VİRÜSÜ

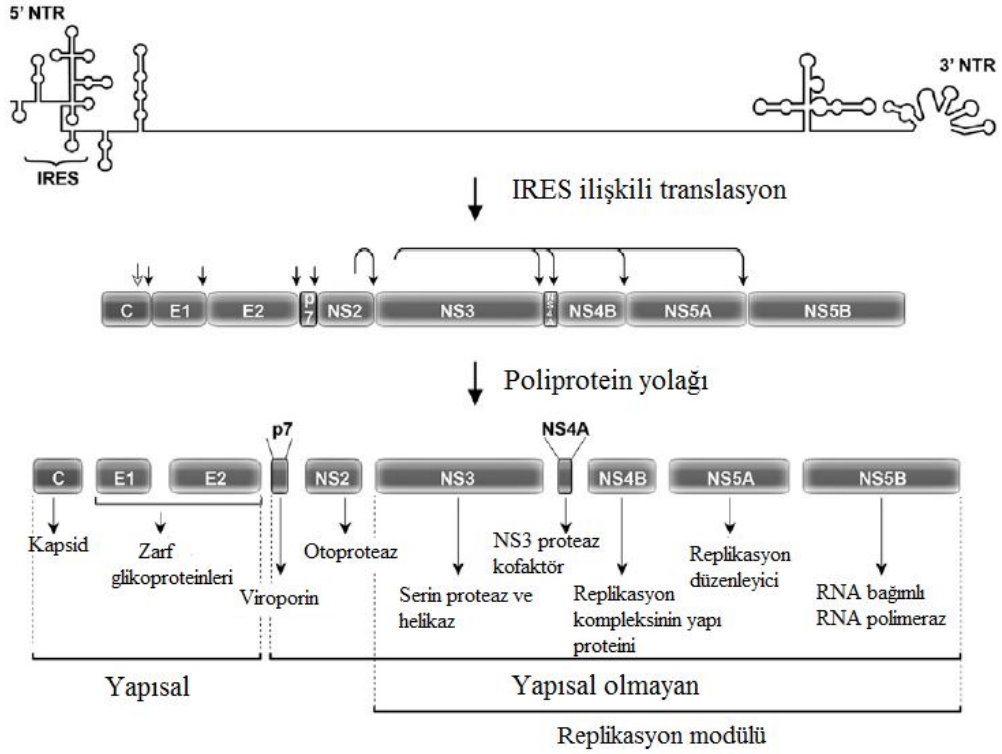
Hepatit A ve Hepatit B virüslerini saptamaya yönelik tanı testlerinin bulunması ile 1970'li yıllarda kan transfüzyonları sonrası meydana gelen hepatit vakalarında çoğunlukla Hepatit A ve B dışında bir virüsün rol oynadığı görülmüştür. 1989 yılında ise non-A, non-B hepatit virüsü olarak düşünülen bu virüsün hepatit C virüsü olduğu keşfedilmiştir (10). Hepatit C virüsü Flaviviridae ailesinden, Hepacivirus generisi üyesidir (11).

2.1.1 Virüsün Yapısı ve Genomu

Hepatit C virüsü 50-80 nm çapındadır (12); E1,E2 olarak adlandırılan glikoprotein yapıda iki çeşit zarf proteini ve kor proteini içeren tek iplikçikli genoma sahip bir RNA virüsüdür (13).

HCV genomunun 5' ve 3' uçlarında "untranslated region" (UTR) denilen ifade edilmeyen bölgeler ile bu iki uç arasında bir adet "open reading frame" (ORF) (açık okuma çerçevesi) denilen bölge bulunur (14). 5' ve 3' uçlarındaki ifade edilmeyen bölgelerde genom bilgisinin protein molekülü şeklindeki ifadesi ve HCV RNA replikasyonu için önemli RNA elementleri bulunmaktadır (15). "Internal Ribozomal Entry Site" (IRES) HCV genomunun 5'UTR ucunda yer alır ve genomun ORF bölgesinden tek bir poliprotein sentezinin başlangıcı için anahtar rol oynar (14) (Şekil 2.1). Sentezlenen poliprotein: virüsün ve enfekte edilen hücrenin proteazları tarafından; kor, E1, E2 yapısal proteinleri ile p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B yapısal olmayan proteinleri olmak üzere on farklı daha küçük proteine dönüştürülür (16).

Kor, viral kapsid proteini; E1, E2 ise zarf glikoproteinleridir (17).



Şekil 2.1: Hepatit C virüs genomunun yapısı (14)

2.1.2 Genotipleri

HCV'nin genetik değişkenliğinin yüksek olması önemli bir özelliğidir bu özellik RNA bağımlı RNA polimerazın 3' 5' ekzonükleaz (proof-reading) aktivitesinin olmamasından kaynaklanır (18).

RNA bağımlı RNA polimerazın proof-reading aktivitesi olmaması sonucu ortaya çıkan yüksek hata oranları nedeni ile genotipler ve "quasispecies" denilen türümsüler meydana gelir. Türümsüler mutasyonlar sonucu oluşan HCV varyantlarıdır. Genotipler arasında nükleotid sekans benzerlikleri %60-70 arasında iken türümsüler arasında benzerlik %90-95'lere çıkmaktadır (19).

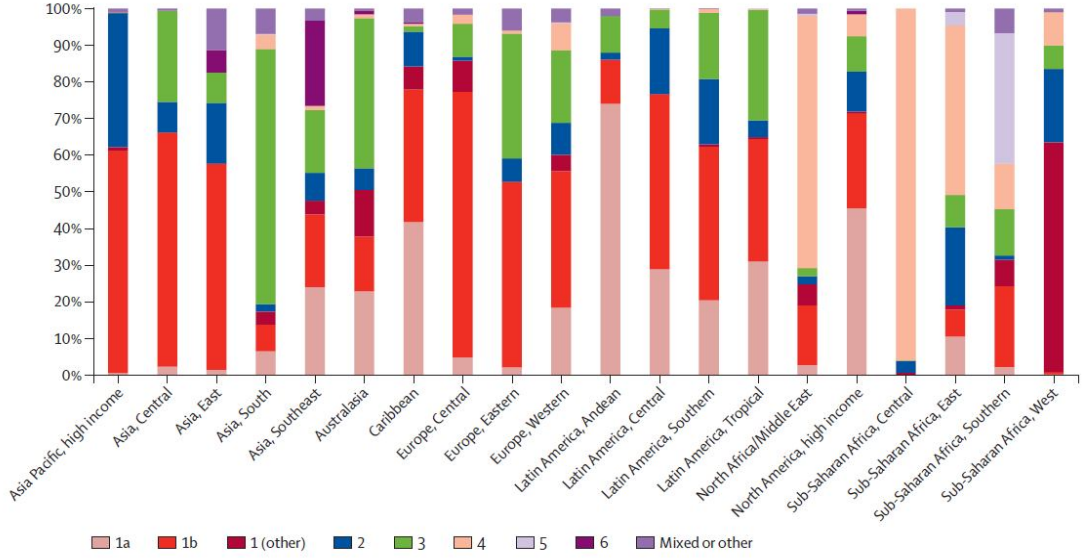
HCV'nin yedi genotip ve yüzden fazla subtipi tanımlanmıştır (20), fakat epidemiyolojik çalışmalarda ve tedavi rehberlerinde altı temel grup üzerinden değerlendirmeler yapılmaya devam etmektedir (2,8,21).

Dünyada sırasıyla en sık genotip 1, genotip 3 ve genotip 4 görülmektedir. Yüksek ve yüksek-orta gelirli ülkelerde en sık genotip 1, düşük-orta gelirli ülkelerde en sık genotip 3, düşük gelirli ülkelerde ise en sık genotip 4

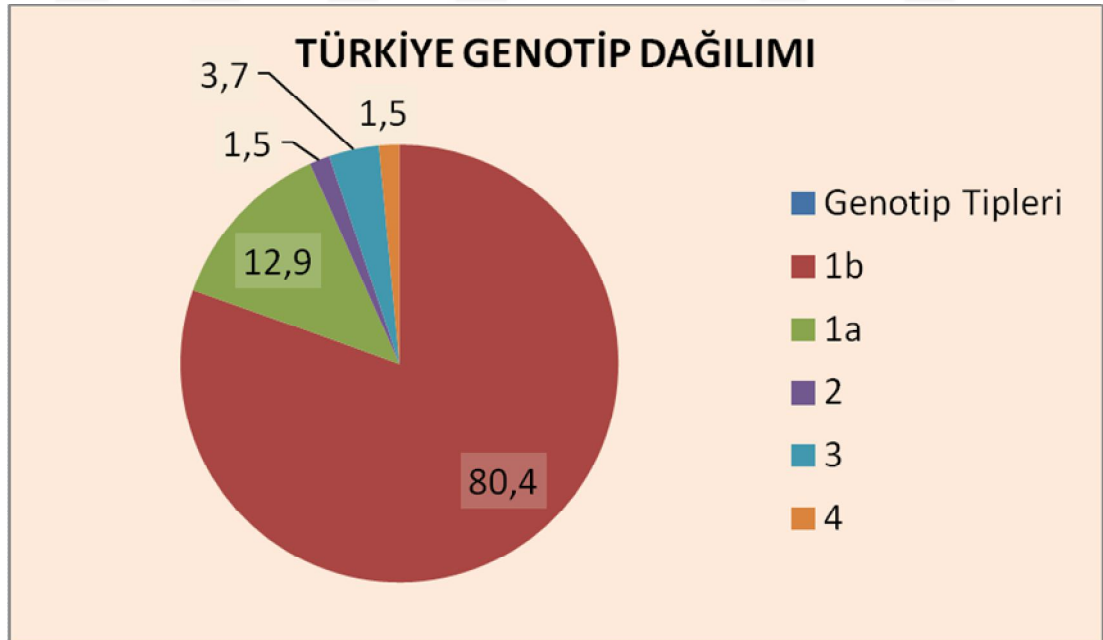
Genel Bilgiler

görülmektedir (2). Ülkemizde en sık genotip 1b görülmektedir (2, 22) daha sonra sırasıyla 1a, 3, 2 ve 4 genotipleri görülmektedir (2).

Genotip 1b'de diğer genotiplere oranla daha yüksek hepatosellüler karsinom (HSK) gelişme riski vardır (23).



Şekil 2.2: Dünya genotip dağılımı (11)



Şekil 2.3: Türkiye genotip dağılımı (2)

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada kronik karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biri HCV'dir. Günümüzde Dünya üzerinde 71 milyon kişinin KHC olduğu ve global prevalansın %1 olduğu düşünülmektedir (2). Daha önceki yapılan çalışmalarda anti HCV pozitifliği 114 milyon ve 80 milyon kişinin ise kanda HCV RNA pozitifliği olduğu tahmin edilmekteydi (24). Güncel çalışmalarda daha düşük sayıların olmasının sebebi daha hassas serolojik ölçümlerin yapılarak yanlış pozitifliklerin azalması olduğu düşünülmektedir.

Viremik prevalansın en yüksek olduğu ülkeler Mısır, Moğolistan ve Gabon'dur, %6'nın üzerindedir. En düşük olan ülkeler ise Hollanda, Fiji ve Samoa'dır. Ülkemizde viremik hasta sayısının 492 bin olduğu tahmin edilmektedir (2); anti HCV pozitifliği prevalansı ise %0.95 olarak saptanmıştır. KHC hastalarının %92.1'inde genotip 1b görülmüştür (22).

HCV'ye bağlı hepatosellüler karsinom, karaciğer sirozu ve hepatit nedeni ile yılda 700 bin insan yaşamını yitirmektedir (25).

2.3 BULAŞ YOLLARI

HCV bulaşının en sık nedenleri damar içi ilaç kullanımı, kan transfüzyonları ve uygunsuz medikal girişimlerdir, damar içi ilaç kullanımı gelişmiş ülkelerde en sık sebep olurken kan transfüzyonları gelişmekte olan ülkelerde en sık bulaş nedenidir (26).

2.3.1 Parenteral Bulaş

Kan ve kan ürünleri

HCV taramasının yapılmadığı yıllarda 20 ünite ve daha fazla kan transfüzyonu yapılmış hastalarda %47 anti HCV pozitifliği saptanabilmekteydi (27).

1990'lı yıllar itibariyle kan ürünlerinde HCV taramasının başlaması (ülkemizde HCV taraması 1996 yılında başlamıştır) ile gelişmiş ülkelerde kan transfüzyonu viral bulaş riski açısından yüksek güvenilirlik değerlerine ulaştı. Günümüzde gelişmiş ülkelerde bir ünite kan transfüzyonu ile HCV bulaş riski milyonda bir değerlerine kadar gerilemiş bulunmaktadır (28).

Damar içi ilaç kullanımı

Dünya üzerinde 10 milyon damar içi ilaç kullanan kişinin anti HCV pozitif olduğu düşünülmektedir. Amerika, Rusya ve Çin damar içi ilaç kullanımına bağlı anti HCV pozitifliği saptanan hasta sayısının en yüksek olduğu ülkelerdir. Damar içi ilaç kullanımına bağlı %60-80 oranında anti HCV pozitifliği saptanmaktadır (29).

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz hastaları HCV gibi kan yoluyla bulaşan hastalıklara karşı daha açıktır bunun nedeni hemodiyalizin vasküler bir giriş yolu gerektirmesi ve kronik üremiye bağlı bağışıklık sisteminin zayıf düşmesidir. Bununla birlikte hemodiyaliz ünitelerinde pek çok hastanın aynı anda tedavi alması ve belirli aralıklarla bu tedaviye devam edilmesi de bulaş için riskli bir ortamın oluşmasına neden olmaktadır (30).

Gelişmiş ülkelerde hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı %2,6 ile %22,9 arasında değişmektedir. Hemodiyalize uzun süredir devam eden hastalarda, erkeklerde, diyabet hastalarında daha önceden böbrek nakli olanlarda ve alkol kullananlarda riskin daha fazla arttığı gözlenmiştir (31).

Transplantasyon

HCV pozitif vericiden organ nakli olması durumunda alıcıda HCV enfeksiyonu gelişebilmektedir (32).

Sağlık çalışanı

Sağlık hizmeti veren kişilere HCV bulaşı genellikle HCV pozitif kişinin kanı ile temas etmiş iğnenin sağlık çalışanına batması ile oluşmaktadır. Böyle bir durumda HCV serokonversiyonu %1,8'dir (33).

2.3.2 Nonparenteral Bulaş

Vertikal bulaş

Anti HCV ve HCV RNA pozitif HIV negatif anneden bebeğe perinatal bulaş %5.8 iken HIV pozitif anneden bulaşın %10.8 olduğu gösterilmiştir. Annenin HIV ile koenfeksiyonu en önemli perinatal bulaş risk faktörüdür (34). Diğer önemli risk faktörleri viral yükün fazla olması ve invaziv

girişimlerdir (35). Vertikal HCV bulaşında kız çocuklarının erkek çocuklarına göre iki kat daha fazla risk altında olduğu görülmüştür (36).

Cinsel yolla bulaş

Tek bir partnerle düzenli heteroseksüel ilişki ile HCV bulaş riskinde artışın olmadığı düşünülmektedir. Fakat partner sayısının fazla olması, HIV ile koenfekte olunması ve özellikle HIV ile enfekte homoseksüel erkeklerde bulaş riski artmaktadır (37).

Diğer

Tıraş makinesi, diş fırçası, tırnak makası gibi kişisel eşyaların kullanılması ile de HCV bulaşı olabileceği, özellikle HCV enfeksiyon kaynağının belirlenemediği kişilerde bu nedenlerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (38).

Dövme yaptırma veya piercing ile de HCV bulaş riskinde artış olduğu görülmüştür (39).

2.4 AKUT VE KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONU

HCV ile enfekte hastaların %15-25'inde spontan HCV RNA klirensi görülürken erişkinlerde %75-85 kronikleşme görülmektedir, KHC hastalarının %10-20'sinde 20 yıl içinde siroz gelişir ve siroz gelişen hastaların her yıl %1-%4'ü hepatosellüler karsinoma ilerlemektedir (40).

2.4.1 Akut Hepatit

Akut enfeksiyonun en net olarak tanımlandığı transfüzyon ilişkili bulaşlardan sonra %70-80 asemptomatik seyrettiği görülmüştür, %20-30 vakada ise akut enfeksiyon; halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve sarılık gibi semptomlarla geçirilmektedir (41). Semptomlar bulaştan 2-26 hafta sonra görülür ve akut hastalık 2-12 hafta kadar sürmektedir (42). ALT değerleri normalin üst sınırınının 10 katına kadar artış gösterebilmekte fakat fulminan karaciğer yetmezliği nadiren görülmektedir (43). Anti HCV antikorlarının oluşması için 2-8 haftalık bir süre gerekir. Anti HCV ve HCV RNA'nın birlikte pozitifliği akut hepatit anlamına gelmez aynı serolojik tablo kronik hepatit zemininde akut alevlenme ve kronik hepatit olduğu bilinen bir

hastada başka sebeplerle akut hepatit geçiriliyor olması manasına da gelebilir (44). Hastanın 6 ay öncesine ait laboratuvar değerleri biliniyorsa ve negatifse akut enfeksiyon olduğu düşünülmelidir fakat böyle bir veri olmaması durumunda HCV RNA'nın daha düşük düzeylerde olması ve daha yüksek dalgalanma göstermesi akut enfeksiyon lehine yorumlanmaktadır (45). Anti HCV negatifken HCV RNA pozitifliği ise akut enfeksiyonda henüz anti HCV antikorları oluşmadan önceki dönemi göstermektedir (40).

2.4.2 Kronik Hepatit

Akut enfeksiyon sonrasında 6 aydan uzun süre HCV RNA pozitifliği olan hastalarda HCV enfeksiyonu kronikleşmiş demektir. HCV'nin kronikleşmesinde pek çok faktör rol oynamaktadır. Erken yaşta enfeksiyonun alımı, kadın cinsiyet, akut hepatit sırasında sarılık olması veya diğer semptomların olması, Kafkas ırkı veya beyaz Hispanikler (Afriko-Amerikanlara göre) kronikleşmenin daha az görüldüğü gruplardır (40). İmmünsüprese ve özellikle CD4 sayısı 200'ün altında olan HIV pozitif hastalarda ise kronikleşme riski daha yüksektir (46).

KHC enfeksiyonunun karaciğer fibrozisine ilerlemesi değişkenlik göstermektedir. Siroz gelişimi için en önemli risk faktörü kronik alkol alımıdır. Diğer risk faktörleri ise enfeksiyon alındığında 40 yaşın üzerinde olmak, erkek cinsiyet, fibrozis derecesinin yüksek olması, HIV ve HBV ile koenfeksiyon olmasıdır. Bunların dışında eşlik eden hemokromatozis ve nonalkolik steatohepatit gibi karaciğer hastalıklarının, insülin direncinin olması ve hastanın immünsüprese olması, siroza ilerleyişi hızlandıran faktörlerdir. KHC hastalarında siroza ilerleyiş genellikle semptomsuzdur hatta bazı hastalarda KHC tanısı buna bağlı kronik hepatit ve karaciğer sirozu geliştiğinde siroza bağlı komplikasyonlar sonrasında konulur (40).

Kronik hepatit C virüsün spontan klirensi ise oldukça nadirdir. Spontan klirensin kadınlarda, gençlerde, daha düşük HCV RNA titreleri olan hastalarda sıklığı artmıştır. Damar içi ilaç kullanımı durumunda ise spontan klirens çok daha nadir olmaktadır (47).

2.4.3 KHC'nin Ekstrahepatik Manifestasyonları

Kronik hepatit C enfeksiyonu sadece karaciğerle sınırlı hasara sebep olmamaktadır. Bununla birlikte diyabet ve insülin rezistansı gelişimi, ateroskleroz, yorgunluk ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma, mix kriyoglobulinemi, kutanöz veya viseral vaskülit, glomerülonefrit, otoimmün tiroid hastalıkları, B hücreli Non-Hodgkin Lenfoma gibi multisistemik hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur (48,49,50,51).

KHC'de ekstrahepatik tutulum yaşam kalitesini azaltmakta ve hastaların karaciğer dışı mortalitesinde artışa neden olmaktadır. KVY elde edilmesiyle karaciğer dışı hastalıklarda da iyileşme gözlemlendiği ve mortalitede azalma olduğu gözlemlenmiştir (52). Bu nedenle karaciğer hastalığı olmasa bile extra hepatik bulgu varlığında KHC tedavisinin endike olduğu düşünülmektedir (53).

2.5 KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ

2.5.1 Tanımlar

- Kalıcı viral yanıt: Tedavi tamamlandıktan 12 hafta (KVY12) ve 24 hafta (KVY24) sonra kanda HCV RNA'nın saptanamamasıdır.
- Yanıtsız: Tedavi süresince saptanabilir HCV RNA pozitifliği olmasıdır.
- Nüks: Tedavi sonunda saptanabilir HCV RNA olmamasına rağmen tedavi sonrası 24 hafta içinde HCV RNA'nın pozitifleşmesidir.
- Re-enfeksiyon: Başarılı bir tedavinin ardından kalıcı viral yanıt elde edilmiş hastaların yeniden HCV ile enfekte olmalarıdır.
- Gecikmiş viral yanıt: Tedavinin 12. haftasında 100 kattan fazla HCV RNA seviyelerinde düşüş olması fakat HCV RNA'nın saptanamayacak düzeye 24. hafta sonunda gelinmesidir.
- Erken viral yanıt: Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olmasıdır.
- Hızlı viral yanıt: Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olmasıdır.

- Tedavi sonu yanıt: Tedavi bitiminde HCV RNA'nın saptanmamasıdır (8).

2.5.2 Tedavi Endikasyonları

1. KHC tanısı alan tüm hastalar ve daha önceden tedavi almış fakat KVV olmayan tüm hastalar kontrendikasyon olmadığı sürece DEA tedavi almalıdır.
2. Karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar önce nakle gönderilmeli daha sonra tedavi edilmelidir fakat nakil listesinde 6 aydan uzun süre bekleme olacaksa nakil öncesi tedavi verilmesi düşünülebilir.

2.5.3 Tedavi Kontrendikasyonları

1. Sitokrom p450/P-glikoprotein indükleyici ilaçlar ile herhangi bir DEA'nın kullanılması kontrendikedir. DEA ilaç konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltır.
2. ND3/4A proteaz inhibitörü içeren tedavi rejimleri dekompanse siroz (CTP B ve C) veya daha önce dekompanasyon öyküsü olan hastalarda kontrendikedir.
3. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFH) 30 ml/dk/1.73 m²'den düşük olan hastalarda sofosbuvir kullanımından kaçınılmalı, yalnızca alternatif bir rejim yoksa kullanılmalıdır (21).

2.5.4 Direkt Etkili Antiviral (DEA) Tedavi

Sofosbuvir: NS5B proteini, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür (54). Günde bir tablet 400 mg olarak aç veya tok alınabilir. Klirensi %80 böbrek yolu ile olur. GFH 30 ml/dk/1.73 m²'nin altında olan hastalara önerilmez fakat hemodiyalize giren hastalarda iyi tolere edildiği gösterilmiştir (55). Ribavirin ile birlikte kullanıldığında ortaya çıkan major yan etki yorgunluk ve baş ağrısıdır. Sofosbuvir içeren rejimlerin hayatı tehdit edici aritmilere yol açma riski açısından amiodaron ile birlikte kullanımı kontrendikedir (21).

Sofosbuvir/ledipasvir: Sabit doz birleşimidir; 400 mg sofosbuvir, 90 mg ledipasvir içerir. Aç veya tok alınabilir. Ledipasvir, NS5A proteini inhibitörüdür.

Safra yolu ile atılır. En sık yan etkisi yorgunluk ve baş ağrısıdır (21). Mide asiditesinin azaltan durumlarda ledipasvirin emiliminin azalması nedeni ile yüksek doz proton pompa inhibitörü (PPI) alan hastalarda KVY oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir (56).

Sofosbuvir ve velpatasvir: Sabit doz birleşimidir; 400 mg sofosbuvir ve 100 mg velpatasvir içerir. Velpatasvir; NS5A protein inhibitörüdür (57), safra yolu ile elimine olur. Yaygın yan etkileri başağrısı yorgunluk ve bulantıdır. Ledipasvir gibi velpatasvirin emilimi de yüksek gastrik ph ile azalır (21). Ülkemizde yoktur.

Sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevir: Sabit doz birleşimidir. 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir, 100 mg voksilaprevirden oluşur. İlacın içeriğindeki voksilaprevir nedeni ile yemeklerle birlikte alınması önerilir (21). Voksilaprevir HCV genomunun yapısal olmayan, NS3/4A proteaz inhibitörüdür (57).

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir: Paritaprevir HCV NS3/4A proteaz inhibitorüdür. Sitokrom p450 enzimi CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Ritonavir ise CYP3A4 inhibitörüdür. Paritaprevirin etkisini artırmak için düşük doz ritonavir birlikte verilir. Ombitasvir, HCV NS5A inhibitörü, Dasabuvir nonnükleozid yapıda NS5B, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür (58).

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir: Sabit doz birleşimi; sırasıyla 50 mg, 75 mg, 12.5 mg'dır ve iki tablet bir defada yemeklerle birlikte alınır. Dasabuvir 250 mg tabletler halinde günde iki defa Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ile birlikte alınır. Ritonavir ciddi bir CYP 3A4 inhibitörü olduğu için CYP3A4 ile metabolize olan başka ilaç kullanımında bu ilaçların plazma düzeyinde artış ve buna bağlı çok ciddi yan etkiler görülebilir bu nedenle birlikte kullanımları kontrendikedir.

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+dasabuvir ile kombinasyonu sadece sirotik olmayan ve CTP A sirotik hastalarda kullanılmalıdır. Dekompanse karaciğer sirozunda kullanılmamalıdır. En sık yan etkileri yorgunluk ve bulantıdır (21).

Grazoprevir ve elbasvir: Grazoprevir, NS3/4A proteaz inhibitörü; Elbasvir: NS5A protein inhibitörüdür. Sabit doz kombinasyonu ile pangenotipik tedavi yapılabilir (59). Ülkemizde yoktur.

Glekaprevir ve pibrentasvir: Glekaprevir ve pibrentasvir sırasıyla NS3/4A proteaz inhibitörü, NS5A inhibitorü olan pangenotipik etkili antiviral tedavidir. Safra yolu ile atılır, GFH<30 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda da yüksek KVY oranları görülmektedir (60).

Sabit doz kombinasyonudur: 100 mg glekaprevir ve 40 mg pibrentasvirten oluşur. Yemeklerle birlikte bir defada 3 tablet alınır. Dekompanse siroz hastalarında kontrendikedir. Baş ağrısı ve yorgunluk en sık yan etkisidir (21).

28 Aralık 2018 tarihinde yayınlanan SUT ile genotip 2,3,5,6 tedavisinde SGK geri ödeme kapsamına alınmıştır.

Ribavirin: DNA ve RNA virüslerine karşı etkili geniş spektrumlu guanozin analogu antiviral ajandır. Birden fazla etki mekanizması vardır; viral inosin monofosfatı inhibe eder, guanosin monofosfat oluşamaz; T hücre için enerji üretimi ve sinyal yolağı engellenmiş olur. Viral polimerazı inhibe ederek nükleik asit sentezini engeller, RNA virüs genomunda ölümcül mutasyonlara sebep olur (61,62).

2.5.5 Güncel Tedavi Yaklaşımı

Tablo 2.1: Sirotik olmayan, tedavi naif veya deneyimli hastarda genotiplere göre KHC tedavisi (21)

Genotip	Tedavi Deneyimi	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
Genotip 1a	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	8-12 hafta	12 hafta (HCV RNA ≤800.000 IU/ml)	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	12 hafta (HCV RNA ≤800.000 IU/ml)	Hayır
Genotip 1b	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	8-12 hafta	8 hafta (FO-F2) 12 hafta (F3)	8 hafta (FO-F2) 12 hafta (F3)
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Genotip 2	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 3	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 4	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta (HCV RNA ≤800.000 IU/ml)	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 5	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 6	Tedavi - Naif	12 hafta	8 hafta	Hayır	12 hafta	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	8 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

Tablo 2.2: Kompense CTP A, tedavi naif veya deneyimli siroz hastalarında genotiplere göre KHC tedavisi (21)

Genotip	Tedavi Deneyimi	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r+DSV
Genotip 1a	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta (HCV RNA ≤800.000 IU/ml)	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	12 hafta (HCV RNA ≤800.000 IU/ml)	Hayır
Genotip 1b	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta	12 hafta
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Genotip 2	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 3	Tedavi - Naif	No	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	No	16 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 4	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	12 hafta (HCV RNA ≤800.000 IU/ml)	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 5	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Genotip 6	Tedavi - Naif	12 hafta	12 hafta	Hayır	12 hafta	Hayır	Hayır
	Tedavi - Deneyimli	12 hafta	12 hafta	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

Karaciğer nakli endikasyonu olup HSK olmayan dekompanse (CTP B ve C) siroz hastalarında tedavi:

MELD skoru <18-20 olan dekompanse (CTP-Pugh B veya C) hastalarda nakilden önce tedavi başlamalıdır.

1. Tüm genotipler sofosbuvir/velpatasvir+ribavirin (12 hafta)
2. Genotip 1, 4, 5, 6 hastalar sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin (12 hafta)

MELD skoru ≥18-20 olan hastalar için önce karaciğer nakli tavsiye edilmektedir (21).

Karaciğer nakli endikasyonu olmayan dekompanse (CTP B ve C) siroz hastalarında tedavi:

1. Tüm genotipler sofosbuvir/velpatasvir + ribavirin (12 hafta)
2. Genotip 1,4,5,6 hastalar sofosbuvir/ledipasvir+ribavirin (12 hafta) ile tedavi edilir (21).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tedavi:

GFH <30 ml/dk/1.73 m² veya hemodiyalize giren hastalar:

1. Tüm genotipler glekaprevir/pibrentasvir (8 ya da 12 hafta)
2. Genotip 1a ve tedavi naif genotip 4 hasta grazoprevir/elbasvir (12 hafta)
3. Genotip 1b grazoprevir/elbasvir (12 hafta) veya Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir (12 hafta) ile tedavi edilir (21).

Solid Organ Nakilli hastalarda tedavi:

1. Tüm genotipler sofosbuvir/velpatasvir (12 hafta)
2. Genotip 1, 4, 5, 6 hastalar sofosbuvir/ledipasvir (12 hafta) ile tedavi edilmelidir eğer dekompanse (CTP B ve C) siroz ise tedaviye ribavirin eklenmelidir. Bu ilaçlar immünsüpresan ilaç dozunu etkilemez güvenle kullanılabilir (21).

2.5.6 Tedavi Sonrası Takip

Kalıcı viral yanıt elde edilmiş karaciğerde hafif-orta fibrozisi olan veya olmayan hastalar takipten çıkarılabilir fakat ileri fibrozisi veya sirozu olan hastalar 6 aylık aralıklarla HSK açısından USG ile takip edilmelidir (21).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu çalışma; 1 Ocak 2016 - 30 Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe ve Eğitim Araştırma Hastanesi'nde DEA tedavi almış hastaların retrospektif olarak hastane sisteminde kayıtlı klinik, demografik verileri ve laboratuvar parametreleri incelenerek yapılmıştır.

Hastaların araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş veya üzerinde olmak
2. En az 6 ay veya daha uzun süredir HCV RNA pozitifliğinin olması
3. Tedavi naif veya deneyimli olmak
4. Belirtilen tarihlerde DEA tedavi almış olmak
5. Belirtilen tarihlerde tedavi sonlanmış ve kalıcı viral yanıtın değerlendirilebilmesi için en az 12 haftanın geçmiş olmasıdır.

Tedaviler çalışmanın yapıldığı tarih aralığında yayınlanan 2016 ve 2017 SUT'ta belirtildiği şekilde uygulanmıştır. Hastaların ilaç etkileşimi gibi özel durumları için endikasyon dışı ilaç raporu başvurusu yapıldığı görülmüştür.

Genotip 1a tedavisi;

1. (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) + Dasabuvir + Ribavirin 12 hafta (Tedavi naif veya deneyimli sirotik olmayan hastalar)
2. (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) + Dasabuvir + Ribavirin 24 hafta (Tedavi naif veya deneyimli sirotik CTP A hastalar)

3. (Sofosbuvir/Ledipasvir) + Ribavirin 12 hafta (Tedavi naif; sirotik CTP A, B, C hastalar ve tedavi deneyimli; sirotik olmayan ve sirotik CTP A, B, C hastalar)
4. Sofosbuvir/Ledipasvir 24 hafta (Tedavi naif; sirotik CTP A, B, C hastalar ve tedavi deneyimli; sirotik olmayan ve sirotik CTP A, B, C hastalar)

Genotip 1b tedavisi;

1. (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) + Dasabuvir 12 hafta (naif veya deneyimli sirotik olmayan ve sirotik CTP A hastalar)
2. (Sofosbuvir/Ledipasvir) + Ribavirin 12 hafta (Tedavi naif; sirotik CTP A, B, C hastalar ve tedavi deneyimli; sirotik olmayan ve sirotik CTP A, B, C hastalar)
3. Sofosbuvir/Ledipasvir 24 hafta (Tedavi naif; sirotik CTP A, B, C hastalar ve tedavi deneyimli; sirotik olmayan ve sirotik CTP A, B, C hastalar)

Genotip 2 tedavisi;

Sofosbuvir + Ribavirin 12 hafta (Tedavi naif veya deneyimli sirotik olmayan ve sirotik CTP A hastalar)

Genotip 3 tedavisi;

1. Sofosbuvir + Ribavirin 24 hafta (Tedavi naif veya deneyimli sirotik olmayan ve sirotik CTP A hastalar)
2. (Sofosbuvir/Ledipasvir) + Ribavirin 24 hafta (Tedavi naif veya deneyimli sirotik CTP A hastalar)

Genotip 4 tedavisi;

1. (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) + Ribavirin 24 hafta (Tedavi naif veya deneyimli sirotik olmayan ve sirotik CTP A hastalar)
2. (Sofosbuvir/Ledipasvir) + Ribavirin 12 hafta (Tedavi naif sirotik CTP B, C ve deneyimli; sirotik olmayan ve sirotik CTP A, B, C hastalar)
3. Sofosbuvir/Ledipasvir 24 hafta (Tedavi naif sirotik CTP B, C ve deneyimli; sirotik olmayan ve sirotik CTP A, B, C hastalar)

3.2 ÇALIŞMA PLANI VE DEĞERLENDİRME

Hastaların cinsiyet, yaş, HCV RNA seviyesi ve genotipi, siroz bilgisi, tanı sırasında eşlik eden hastalıkları (böbrek yetmezliği, kalp hastalığı, hipertansiyon, tiroid fonksiyon bozukluğu, diyabetes mellitus ve varsa bunların dışındaki hastalıkları) kaydedildi. Daha önceden tedavi alıp almadıkları, deneyimli hastaların almış oldukları tedaviler, çalışma sırasında almış oldukları DEA tedavi ve bu tedavinin süresi belirtildi.

Solid organ nakli, GFH <30 ml/dk/1.73 m² olan, talasemi ve hemofili hastaları özel durumları göz önünde bulundurularak incelendi.

Çalışma sonunda hastalık durumu bilgisi KVY, yanıtızlık, nüks ve re-enfeksiyon tanımlarından biri ile verildi.

Primer sonlanım noktası KVV12 olarak belirlendi. Bununla birlikte hızlı yanıt ve tedavi sonu yanıtı da belirlendi.

Hastaların tedavi başlangıç noktasında, tedavinin 4. haftasında, tedavinin sonunda, tedavi bitiminden 12 hafta ve 24 hafta sonrasında; HCV RNA, AST, ALT, albumin, total bilirubin, INR, AFP, GGT, ALP, üre, kreatin, trombosit sayısı, PZ değerlerine bakıldı. Bu zaman dilimindeki değişimler karşılaştırılarak tedavi ile düzelmenin değerlendirilmesi amaçlandı.

3.2 İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 11 paket programı ile yapıldı. Normal dağılım gösteren verilerde parametrik testler; normal dağılım göstermeyen verilerde nonparametrik testler uygulandı. İki gruptaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi, devamlı sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için ise normal dağılım gösterdiğinde student t testi, normal dağılım göstermediğinde MannWhitney U testi kullanıldı.

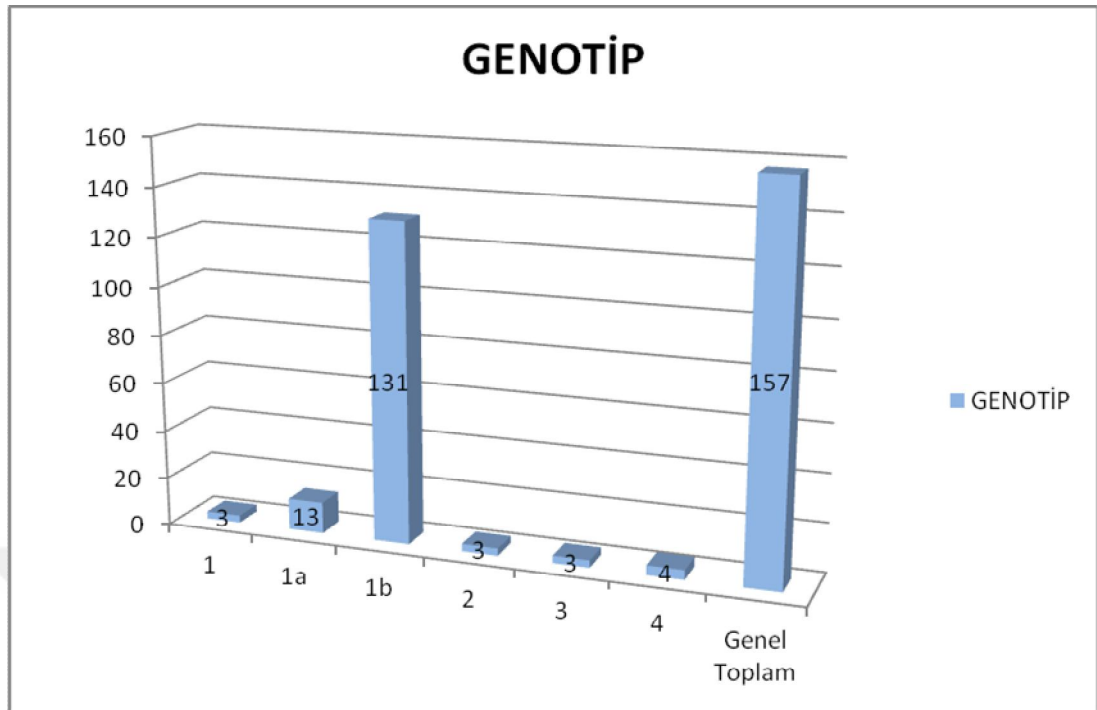
BULGULAR

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1 Ocak 2016 ve 30 Nisan 2018 tarihleri arasında DEA tedavi alan 216 hasta vardı. 44 hastanın tedavi süreci devam etmekte olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. 15 hastanın ise KVY12 takiplerine gelmedikleri görüldü. Bu hastalar içinden 13'ünün tedavilerini tamamladıkları, tedavi sonu kontrollerine geldikleri, yapılan tahlillerde 4. hafta ve tedavi sonu yanıtlarının olduğu görüldü. 2 hastanın ise ilaç raporunun çıkarılıp, ilk reçetelerinin düzenlenmesinin ardından hastaneye tekrar başvurularının olmadığı görüldü. Bu hastalar analizlere dahil edilmedi ve değerlendirme KVY12 sonucu bilinen 157 hasta üzerinden yapıldı.

Hastaların %31.8'i erkek, %68.2'si kadındı. Yaş ortalaması $60 \pm 11,4$ (en küçük:31, en büyük:87) yaş bulundu.

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Toplam Hasta Sayısı	n=157
Cinsiyet, (E/K) n(%)	50(%31,8)/107(%68,2)
Yaş, Ortalama, yıl	$60 \pm 11,4$ (En küçük 31-En büyük 87)



Şekil 4.1: Çalışmaya alınan hastaların genotipe göre dağılımı

Hastaların genotip dağılımına bakıldığında en sık genotip 1b (%83.4) görüldü. Genotip 1b,1a ve subtipi belirlenemeyen genotip 1 hastalar birlikte değerlendirildiğinde toplam genotip 1 olan 147 (%93.6) hasta vardı. Genotip 2;3 hasta, genotip 3;3 hasta ve genotip 4;4 hasta vardı. Çalışmaya alınan hastaların genotip dağılımı şekil 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.2: Çalışmaya alınan hastaların siroz ve tedavi deneyimi durumu

Siroz Durumu	Tedavi Deneyimli hasta sayısı (n)	Tedavi Naif hasta sayısı (n)	Toplam hasta sayısı (n)
Sirotik Hasta	17(%51,5)	16(%48,5)	33
Sirotik Olmayan Hasta	73(%58,9)	51(%41,1)	124
Toplam	90	67	157

Sirotik olmayan 124 hasta vardı bu hastaların %58,9'u (73/124) tedavi deneyimli, %41,1'i (51/124) naif hastaydı. Sirotik hastaların % 51,5'i (17/33) naif, %48,5'i (16/33) tedavi deneyimliydi. Siroz hastaları içinde kompanse siroz 31 (%93,9) hasta, dekompanse siroz 2 (%6) hasta vardı. dekompanse siroz hastalarının hepsi tedavi naif hastalardı.

Dekompanse siroz olan 35 ve 87 yaşlarındaki hastaların ikisi de genotip 1b ve tedavi naifti, 24 hafta sofosbuvir/ledipasvir tedavisi sonrasında KVY elde edildi. 35 yaşındaki erkek hasta aynı zamanda talasemi hastasıydı, 87 yaşındaki kadın hastanın ise KOAH'ı vardı.

Kronik hastalıkları olan hastalar tablo 4.2'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi karaciğer nakli olan 3 (%1.74), böbrek nakli olan 6 (%3.8), hemofili hastası 2 (%1.16), talasemi 2 (%1.16), GFH <30ml/dk/1.73 m² olan 10 (%5.81) hasta vardı.

Tablo 4.3: DEA tedavi alan hastaların ek hastalıkları

Ek Hastalık	n(%)
Kalp Hastalığı	13(%8,3)
Hipertansiyon	90(%57,3)
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu	22(%14,0)
Diyabetes Mellitus	46(%29,3)
GFH < 30 ml/dk/1.73 m ²	11(%7,0)
Böbrek Nakli	6(%3,8)
Karaciğer Nakli	3(%1,9)
Talasemi	2(%1,3)
Hemofili	2(%1,3)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	7(%4,5)
Astım	5(%3,2)
AF	3(%1,9)

Hastaların %57.3'ü tedavi deneyimliydi ve %73.3 (66/90) hasta Peginterferon+ribavirin tedavisi almıştı.

Tablo 4.4: Tedavi deneyimli hastaların aldıkları tedaviler

Tedavi deneyimi	n=90 (%)
Bilinmiyor	17(%18,9)
Klasik interferon	1(%1.1)
Klasik interferon+ribavirin	1(%1.1)
Peginterferon	1(%1.1)
Peginterferon+ribavirin	66(%73.3)
Peginterferon+ribavirin+telaprevir	4(%4.4)

Tablo 4.5: Çalışmaya alınan hastaların DEA tedavi rejimleri

DEA tedavi	n=157(%)
Ledipasvir/Sofosbuvir	38(%24,2)
Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin	41(%26,1)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir	64(%40,8)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir+Ribavirin	6(%3,8)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Ribavirin	3(%1,9)
Sofosbuvir+Ribavirin	5(%3,2)

Genotip 2 hastaların hepsi ve genotip 3 olan 2 hasta sofosbuvir+ribavirin tedavisi aldı. OBV/PTV/r+Ribavirin alan 3 hasta ise genotip 4'tü.

Subtipi belirlenemeyen genotip 1 hastaların hepsi tedavi deneyimliydi. Tedavi deneyimli, sirotik ve HSK olan 1 hastaya SOF/LDV + ribavirin verildi fakat hastada KVV elde edilemedi, nüks gerçekleşti. Diğer sirotik olmayan hastalar ise SOF/LDV ve SOF/LDV+ribavirin tedavileri aldılar, KVV görüldü.

Genotip 2 olan 3 hastanın 2'si naif, 1'i deneyimliydi. Tüm hastalar sofosbuvir +ribavirin tedavisi aldı. DEA tedavi öncesinde peginterferon+ribavirin tedavisi alan, sirotik olmayan hastada nüks görüldü.

Genotip 3 olan 3 hasta vardı. Kompanse siroz (CTP A) olan 1 hasta tedavi naifti ve SOF/LDV+Ribavirin ile 24 hafta tedavi edildi. Sirotik olmayan hastalar sofosbuvir+ribavirin ile tedavi edildi. Sirotik olmayan 1 hasta daha önceden peginterferon+ribavirin tedavisi deneyimliydi. Genotip 3 tüm hastalarda KVV12 görüldü.

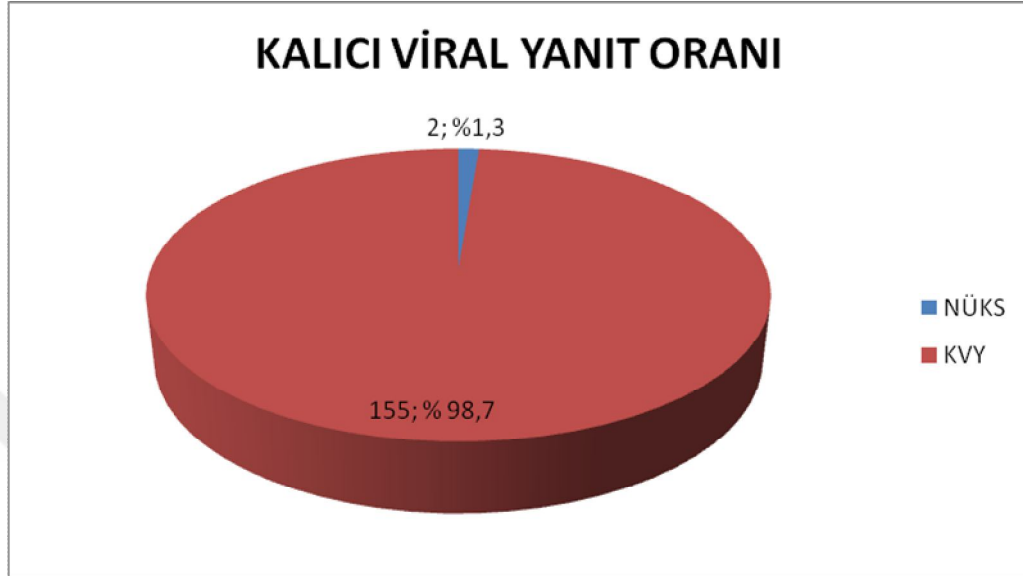
Genotip 4 hastalar sirotik olmayan hastalardı, 3 hasta tedavi naif 1 hasta ise tedavi deneyimliydi. Deneyimli olan hasta önceden peginterferon+ribavirin+telaprevir almıştı. Bu hasta SOF/LDV ile 24 hafta tedavi edildi. Diğer hastalar OBV/PTV/r+Ribavirin aldı. 3 hasta hemodiyalize girmekteydi. Tedavi sonunda genotip 4 tüm hastalarda KVV görüldü. Çalışmaya alınan hastaların genotiplere göre, siroz durumu, tedavi deneyimi ve aldıkları DEA tedavi rejimi Tablo 4.5'te özetlenmektedir.

Tablo 4.6: Çalışmadaki hastaların genotiplere göre, siroz durumu ve DEA tedavisi

	Tedavi Deneyimli	Tedavi Naif	Toplam
1	3		3
Sirotik Hasta	1		1
<u>Kompanse CTP A</u>	1		1
Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin	1		1
Sirotik Olmayan	2		2
Ledipasvir/Sofosbuvir	1		1
Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin	1		1
1a	5	8	13
Sirotik Hasta	1	2	3
<u>Kompanse CTP A</u>	1	2	3
Ledipasvir/Sofosbuvir	1	2	3
Sirotik Olmayan	4	6	10
Ledipasvir/Sofosbuvir	1	2	3
Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin	2	1	3
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir+ Ribavirin	1	3	4
1b	79	52	131
Sirotik Hasta	15	12	27
<u>Dekompanse CTP B-C</u>		2	2
Ledipasvir/Sofosbuvir		2	2
<u>Kompanse CTP A</u>	15	10	25
Ledipasvir/Sofosbuvir	5	3	8
Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin	5		5
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir	5	7	12
Sirotik Olmayan	64	40	104
Ledipasvir/Sofosbuvir	16	4	20
Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin	30		30
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir	18	34	52
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir +Ribavirin		2	2
2	1	2	3
Sirotik Hasta		1	1
<u>Kompanse CTP A</u>		1	1
Sofosbuvir+Ribavirin		1	1
Sirotik Olmayan	1	1	2
Sofosbuvir+Ribavirin	1	1	2
3	1	2	3
Sirotik Hasta		1	1
<u>Kompanse CTP A</u>		1	1
Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin		1	1
Sirotik Olmayan	1	1	2
Sofosbuvir+Ribavirin	1	1	2
4	1	3	4
Sirotik Olmayan	1	3	4
Ledipasvir/Sofosbuvir	1		1
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Ribavirin		3	3
Toplam	90	67	157

4.1 KALICI VİRAL YANIT (KVY)

Çalışmaya 157 hasta alındı ve 155 hastada KVY elde edildi.



Şekil 4.2: DEA tedavi alan hastaların KVY sonuçları

2 hastada nüks görüldü.

Tablo 4.7: İki nüks hastanın tanımlayıcı özellikleri

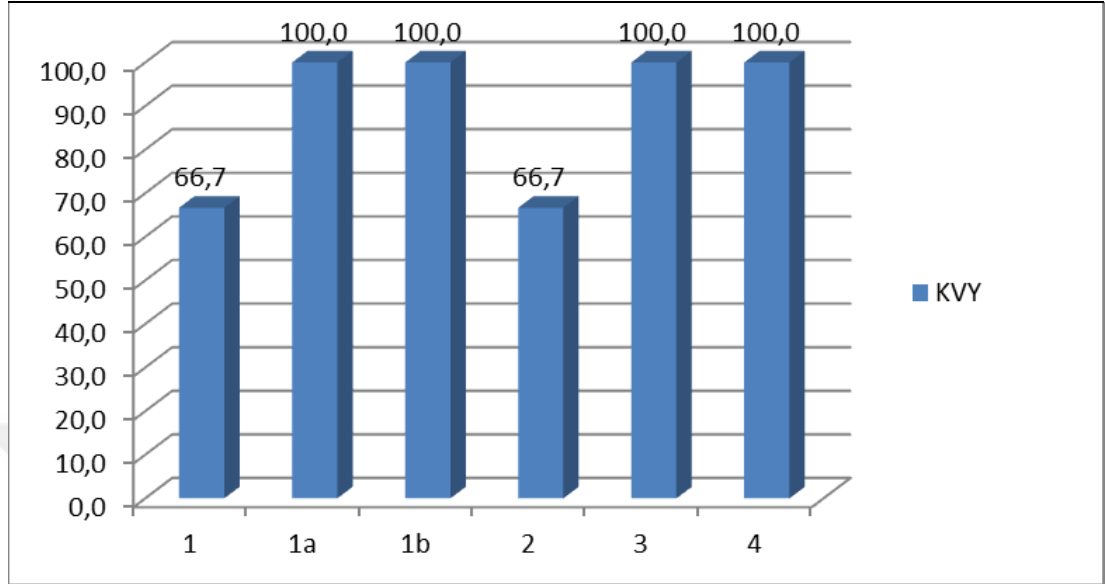
Hasta	1	2
Yaş	69	68
Cinsiyet	Kadın	Kadın
Genotip	2	1
Siroz Durumu	Sirotik olmayan	Kompanse CTP A
Tedavi Deneyimi	Deneyimli	Deneyimli
Önceki Tedavi	Peginterferon+ribavirin	Bilinmiyor
Son Tedavi	Sofosbuvir+Ribavirin	Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin
Ek Hastalık	Yok	HSK

Nüks görülen hastalardan biri genotip 2 olup, 12 hafta sofosbuvir+ribavirin tedavisi aldı. Bu hasta peginterferon+ribavirin deneyimli, nonsirotik kadın hastaydı.

Diğer hasta genotip 1 (subtip ayrımı yapılamamış) olup 12 hafta SOF/LDV +ribavirin tedavisi aldı. Tedavi deneyimli (önceki tedavisi bilinmiyor),

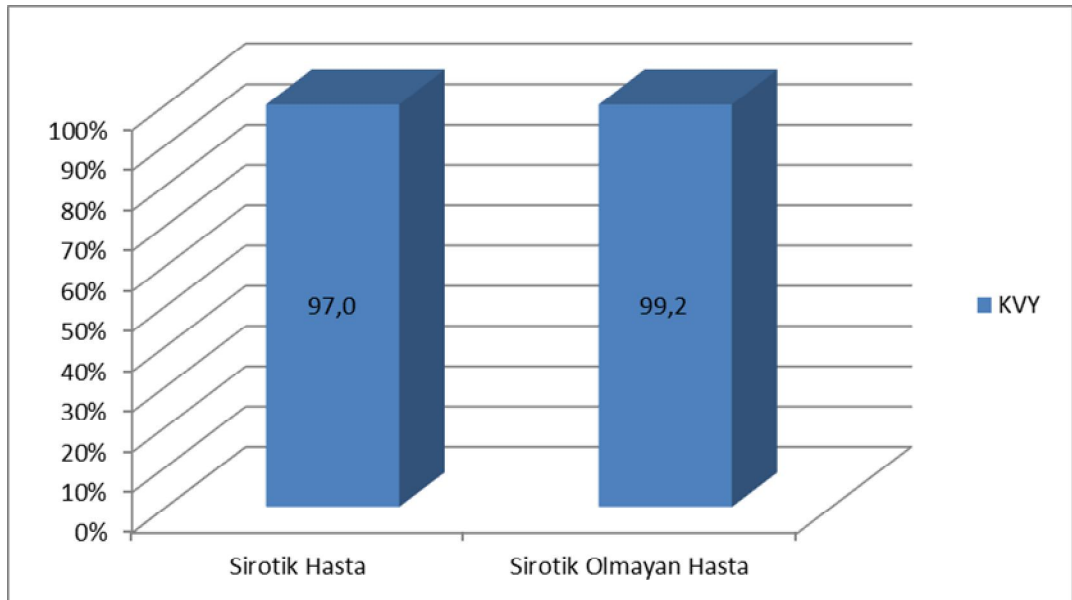
Bulgular

kompanse siroz CTP A ve HSK tanısı vardı. Ayrıca diyabet ve hipertansiyon kronik hastalıkları da mevcuttu.



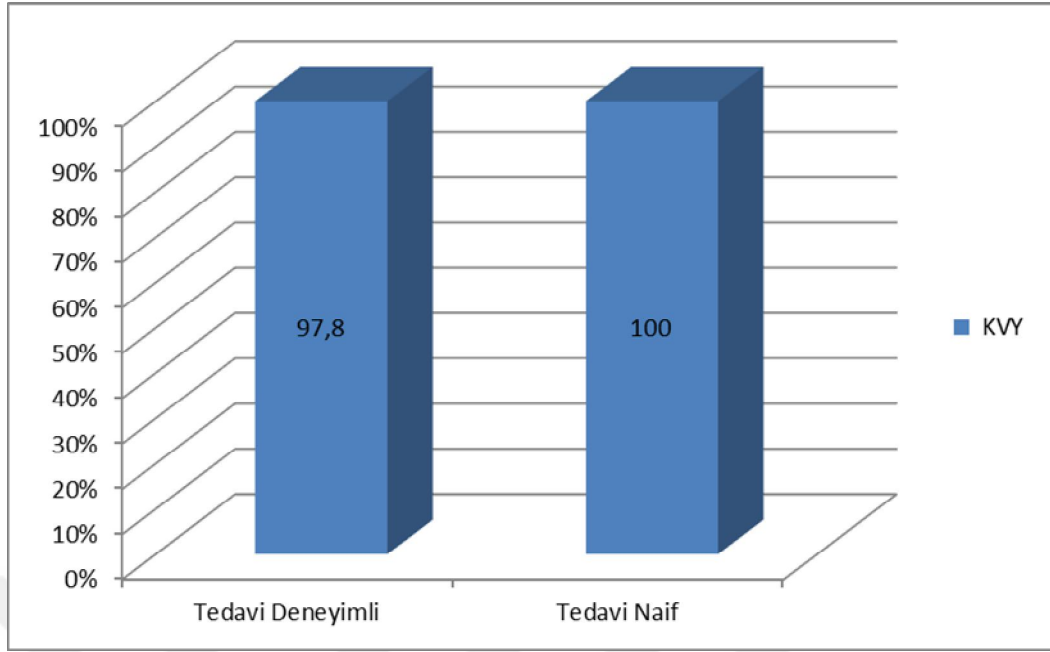
Şekil 4.3: Genotipe göre KQY oranı

Nüks hastaların, toplam hasta sayısı 3 olan genotip 1 ve genotip 2'de görülmesi nedeni ile bu genotiplerde KQY oranı %66,7 dir.



Şekil 4.4: Siroz durumuna göre KQY oranı

Nüks olan 2 hastanın biri sirotik diğeri ise sirotik olmayan hastaydı.



Şekil 4.5: Tedavi deneyimine göre KVV oranı

Nüks olan 2 hasta da tedavi deneyimliydi.

4.2 ÖZELLİKLİ HASTA GRUPLARI

Tablo 4.8: Karaciğer nakilli hastaların özellikleri

Karaciğer Nakilli Hastalar	n=3 (%100)
Genotip 1b	3/3(%100)
Ledipasvir/Sofosbuvir	2/3(%66,7)
Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin	1/3(%33,3)
KVV 12	3/3(%100)

Karaciğer nakli yapılmış 3 hasta, nonsirotik genotip 1b hastalardı. 2 hasta tedavi naif, 1 hasta deneyimliydi. 1 hasta SOF/LDV alırken 2 hasta SOF/LDV+ ribavirin aldı. Karaciğer nakli olmuş tüm hastalarda KVV elde edildi.

Tablo 4.9: Böbrek nakilli hastaların özellikleri

Böbrek Nakilli Hastalar	n=6(%100)
Genotip 1a	3/6 (%50)
Genotip 1b	3/6 (%50)
Ledipasvir/Sofosbuvir	4/6 (%66.6)
Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin	2/6 (%33.3)
KVY 12	6/6 (%100)

Böbrek nakilli 6 hasta vardı; 3 hasta genotip 1a, 3 hasta genotip 1b idi. 6 hasta da sirotik değildi. Kompanse siroz CTP A olan 1 hasta vardı. 3 hasta tedavi naif, 3 hasta tedavi deneyimliydi. Deneyimli hastalardan ikisi peginterferon+ribavirin almıştı. 5 hasta SOF/LDV tedavisi, 2 hasta da SOF/LDV + ribavirin tedavisi aldı. Böbrek nakli olmuş tüm hastalarda KVY elde edildi.

Tablo 4.10: GFH <30ml/dk/1.73 m² olan hastaların özellikleri

GFH < 30 ml/dk/1.73 m² Hastalar	n=11(%100)
Genotip 1a	1/11(%10,1)
Genotip 1b	7/11(%63,6)
Genotip 4	3/11(%27,3)
Sirotik Olmayan	11/11 (%100)
Tedavi Naif	9/11(%81,8)
Tedavi Deneyimli	2/11(%18,2)
Ledipasvir/Sofosbuvir	1/11(%10,1)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir	7/11(%63,6)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Dasabuvir+Ribavirin	1/11(%10,1)
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+Ribavirin	2/11(%18,2)
KVY12	11/11(%100)

GFH <30 ml/dk/1.73 m² olan 11 hasta vardı. Bu hastaların 3'ü genotip 4,1 hasta genotip 1a diğer 7 hasta ise genotip 1b idi. Sirotik hasta yoktu. Genotip 1b hastaların hepsi OBV/PTV/r+DSV 12 hafta aldı. Genotip 1a olan hasta OBV/PTV/r+DSV+Ribavirin aldı. Genotip 4 hastalardan 2 tanesi OBV/PTV/r+Ribavirin 12 hafta, 1 tanesi ise SOF/LDV 24 hafta aldı. Hastaların hepsinde KVY elde edildi. Genotip 4 olan toplam 4 hasta vardı ve 3'ünün GFH < 30 ml/dk/1.73 m² olduğu görüldü.

Bulgular

Çalışmada HSK tanısı olan 4 hasta vardı. Bu hastaların özellikleri tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4.11: Tedavi öncesi HSK tanısı olan hastaların tanımlayıcı özellikleri

Hasta	n=4
Cinsiyet (E/K)	1/3
Genotip	
1b	3
1	1
Kompanse CTP A	4
Tedavi durumu	
Tedavi deneyimli	3
Tedavi naif	1
DEA öncesi aldığı tedavi	
Peginterferon+Ribavirin	2
DEA tedavi	
SOF/LDV+Ribavirin	2
OBV/PTV/r+DSV	2

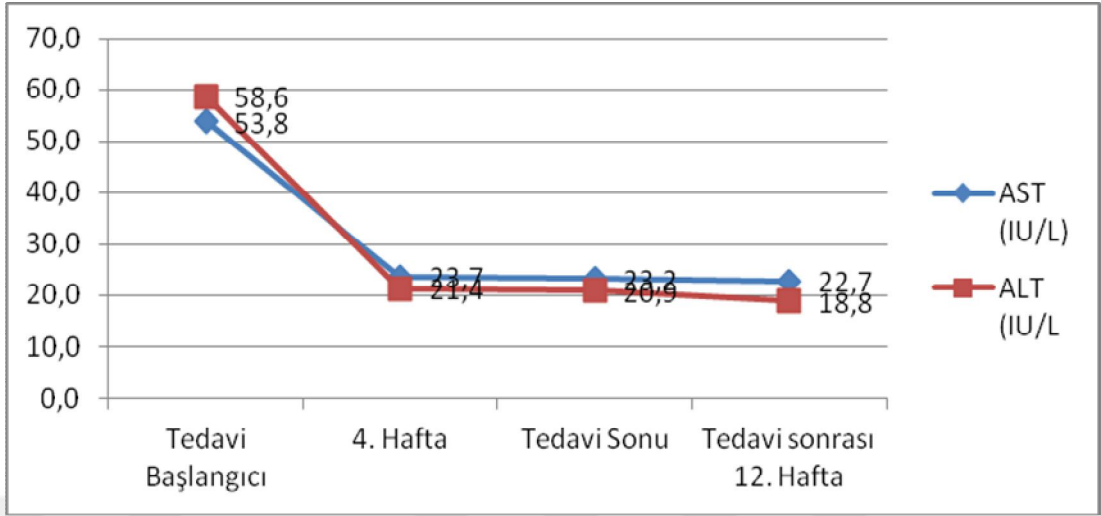
Hastaların biri naif diğerleri deneyimliydi, 1 hasta genotip 1, 3 hasta genotip 1b idi. 3 hastada KVV elde edilirken 1 hastada nüks gelişti. KVV oranı %75 görüldü.

4.3 LABORATUVAR PARAMETRELERİ

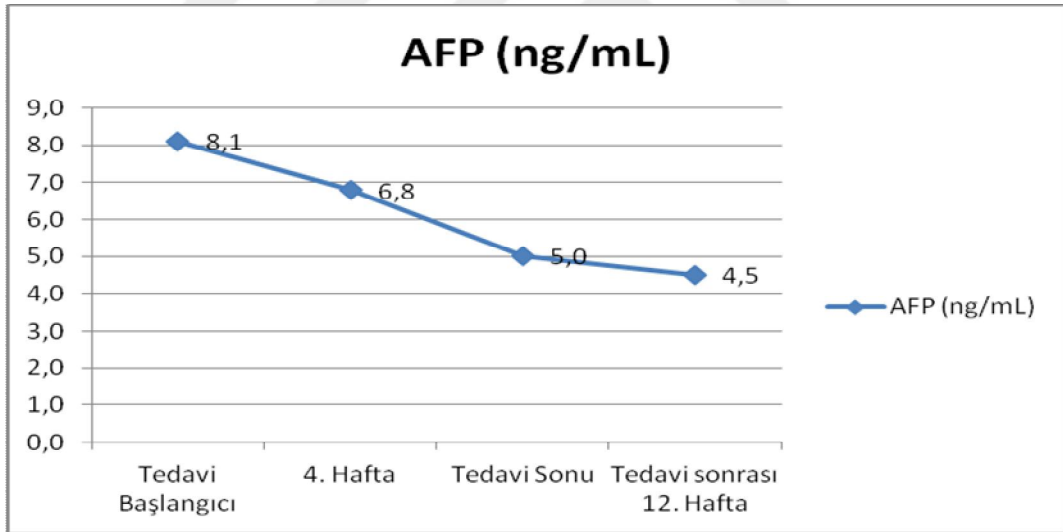
Tablo 4.12: DEA tedavi alan hastaların tedavi haftasına göre ortalama laboratuvar değerleri

	Tedavi Başlangıcı		4. Hafta		Tedavi Sonu		Tedavi sonrası 12. Hafta	
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS
HCVRNA (IU/mL)	6662251,1	6724270,4	6,0	38,4	0,0	0,0	106799,7	1268175,5
AST (IU/L)	53,8	41,4	23,7	16,1	23,2	11,5	22,7	12,6
ALT (IU/L)	58,6	46,1	21,4	18,9	20,9	14,7	18,8	13,9
ALBUMİN (g/dL)	4,1	0,5	4,1	0,3	4,0	0,5	4,1	0,5
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	0,9	0,6	1,0	0,6	0,9	0,5	0,8	0,5
INR	1,1	0,1	1,1	0,2	1,1	0,2	1,1	0,1
PROTROMBİN ZAMANI (saniye)	14,0	1,4	14,0	1,7	14,6	2,4	14,5	1,5
AFP (ng/mL)	8,1	9,9	6,8	9,9	5,0	3,9	4,5	5,3
ALP(IU/L)	99,0	52,6	95,7	45,3	94,9	35,7	87,2	32,7
GGT (IU/L)	68,8	75,6	37,4	27,6	28,8	23,8	30,4	26,9
ÜRE (mg/dL)	36,6	23,7	35,7	20,4	34,5	19,2	36,3	20,4
KREATİN (mg/dL)	1,2	1,5	1,1	1,4	1,1	1,5	1,1	1,4
PLT (10 ³ /uL)	197,1	132,9	191,4	76,3	186,5	87,0	190,3	76,7

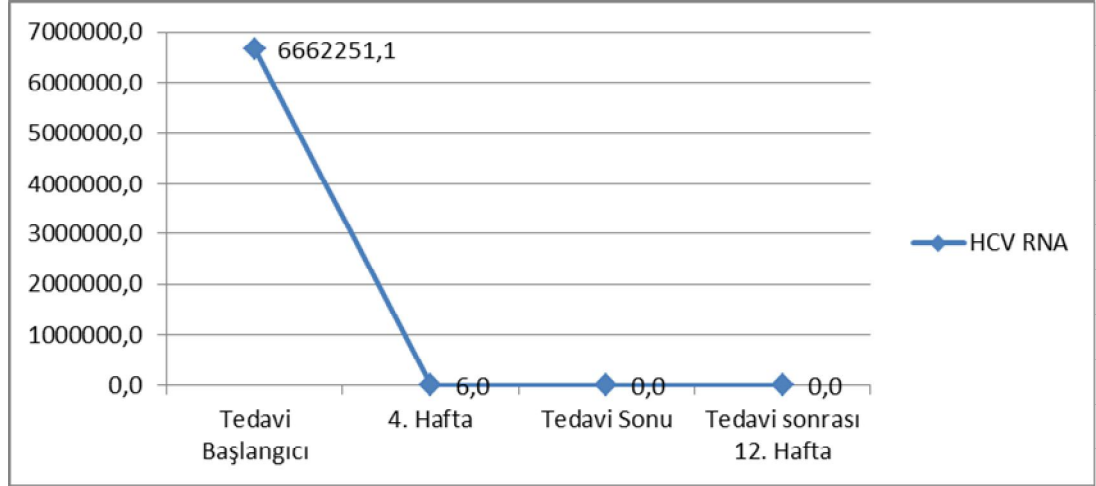
Hastaların tedavi başlangıcında ve takibinde AST, ALT ve AFP değerleri Şekil 4.6 ve 4.7’de gösterilmiştir. Tedavi ile her üç değerde de düşme olduğu gözlenmektedir. Tedavinin birinci ayında HCV RNA’sı negatif olmayan 6 hasta vardı. Hızlı yanıt oranı %96.2’dir (151/157).



Şekil 4.6: DEA tedavi alan hastaların AST ve ALT değerlerinin tedavi haftasına göre düzeyi



Şekil 4.7: DEA tedavi alan hastaların AFP değerinin tedavi haftasına göre düzeyi



Şekil 4.8: DEA tedavi alan hastaların HCV RNA (IU/mL) değerinin tedavi haftasına göre düzeyi* (*nüks hastalar çıkarılmıştır)

KVY elde edilen hastaların %96.1'inde (149/155) hızlı viral yanıt elde edildi.

4.4 YAN ETKİ

Ribavirine bağlı 3 hastada anemi gelişti. 1 hastada hemoglobin:8.5 g/dL nin altına düştüğü için ribavirinin kesildiği, diğer iki hastada ise doz azaltıldığı görüldü. Ribavirin tedavisi kesilen hasta genotip 2; ribavirin+sofosbuvir alan hastaydı ve KVY12 elde edildi. OBV/PTV/r+DSV nedeni ile 1 hastada kaşıntı, SOF/LDV tedavisine bağlı bir hastada baş ağrısı şikayeti oldu. Bu yan etkiler ilaçları bıraktırmayı gerektirmedi hastalar tedavilerini tamamladılar.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60 (± 11.4) olarak bulundu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 50 yaş ve üzerinde olmak anti HCV seropozitifliği için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (22). Bizim çalışmamızdaki hastaların %80'inin 50 yaş ve üzerinde olması bu çalışma sonucu ile uyumluydu.

Türkiyede yapılan bir çalışmada genotip 1b sıklığı %92.1 (22), dünyadaki anti HCV pozitifliği ve genotip sıklığını belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada ise Türkiye için genotip 1b sıklığı %80.4 olarak tahmin edilmiştir (2). Bizim çalışmamızdaki hastaların %83.4'ü 1b genotipindeydi. Ülkemizde ve küresel ölçüde yapılan çalışmalar ile genotip dağılımı benzer bulundu (63,64,65). Bununla birlikte genotip 5 ve 6 bizim çalışmamızda yok iken Mersin'de yapılan bir çalışmada genotip 6 olan 1 hasta vardı (66). Çalışmamızda genotip 5 ve 6'nın olmamasının başka bir nedeni de bu çalışmanın yapıldığı tarihlerde genotip 5 ve 6 tedavisi SGK geri ödeme kapsamında değildi.

İtalya'da gerçek yaşam verilerinden oluşan bir çalışmada (hastaların çoğu sirotik, 1b ve erkekti) sirotik olmayan, kompanse siroz (CTP A) ve dekompanse siroz hastaları için KVV12 oranları sırasıyla %96, %95 ve %94 saptanmış (67). Bizim çalışmamızda ise sırasıyla %99.2, %94, ve %100'dü.

Dekompanse siroz hastaları için daha düşük KVV oranları öngörülmektedir. Dekompanse siroz hastalar ile yapılan bir çalışmada KVV % 81.6 saptanmıştır (68). Bizim çalışmamızda Dekompanse siroz (CTP B-C) olan

sadece 2 hasta vardı. Her ne kadar iki hastada da KVY elde edilmiş olsa da Kompanse siroz (CTP A) ve sirotik olmayan hastalardan daha yüksek oranda KVY elde edildiğini söylemek için hasta sayısı oldukça yetersizdir.

Genotip 1, dekompanse karaciğer siroz hastalarında ribavirinli tedavi rejimleri ile kalıcı viral yanıtın daha yüksek oranlarda sağlandığı görülmüştür (68). Bizim çalışmamızdaki Dekompanse siroz (CTP B-C) hastaları SOF/LDV ile tedavi edildiği için ribavirinin KVY oranına etkisi belirlenemedi.

Genotip 1b hastalar ile yapılan bir çalışmada tedavi naif veya deneyimli sirotik hastaların OBV/PTV/r+DSV ile tedavi edilmesi ile %100 KVY görülmüştür (69). Bizim çalışmamızda aynı popülasyonda aynı tedavi ile aynı sonuç elde edildi.

Bizim çalışmamızda siroz durumu ve tedavi deneyimine göre KVY oranları birbirine yakın bulunmuştur fakat hasta sayısının az olduğu genotip 1 ve genotip 2'deki birer hastada KVY elde edilememesi bu gruplarda KVY yanıt oranını %66.7'ye düşürmüştür. Genotip 2 ve 3 için sofosbuvir+ribavirin tedavisinin önerildiği bir çalışmada KVY oranları sırası ile %93 ve %85 bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda genotip 3 olan 3 hasta da sofosbuvir+ribavirin aldı ve hepsinde KVY elde edildi. Genotip 2 için KVY bizim çalışmamızda literatüre göre relatif olarak düşük saptandığı izlenimi verse de hasta sayısı çok az olduğu için doğru bir önermede bulunmak zordur.

Genotip 4 hastalara SOF/LDV tedavi rejimi uygulanan bir çalışmada KVY oranı %95 bulunmuştur (71). Başka bir çalışmada tedavi naif genotip 4 hastalarda bu oran %95 tedavi deneyimli hastalarda ise %91 bulunmuştur (72). Genotip 4 olan 135 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tedavi naif hastalara OBV/PTV/r ve OBV/PTV/r+ribavirin; deneyimli hastalara ise OBV/PTV/r +ribavirin verilmiş, KVY sırasıyla: %90.9, %100, %100 saptanmış fakat tedavi naif hastalar arasındaki KVY farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (73). Bizim çalışmamızdaki genotip 4 hastalarda %100 KVY elde edildi. Bu literatürdeki oranlar ile benzerdir fakat bu genotipteki hasta sayısının az olması sonuçların genellenebilirliği açısından engel teşkil etmektedir.

Hemodiyaliz ve periton diyalizi hasta grubunda normal populasyona göre HCV enfeksiyonu sıklığı artmıştır (74). GFH <30 ml/dk/1.73 m² olan, sirotik olmayan, tedavi naif, genotip 1 hastalar ile yapılan bir çalışmada genotip 1a hastalar (OBV/PTV/r)+DSV+Ribavirin, 1b hastalar (OBV/PTV/r)+DSV ile tedavi edilmiş sonrasında %90 (18/20) KVY elde edilmiştir (75). Bizim çalışmamızdaki GFH <30 ml/dk/1.73 m² olan 11 hastanın 8'i genotip 1 (1a ve 1b), sirotik olmayan hastalardı, 1a hastalar (OBV/PTV/r) +DSV+Ribavirin, 1b hastalar; (OBV/PTV/r)+DSV almıştı. Tüm genotip 1 hastalarda KVY elde edildi. Diğer 3 hasta genotip 4'tü ve 1 hasta SOF/LDV tedavisi almıştı. Güncel rehberlerde GFH <30 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda sofosbuvir kullanılması önerilmemektedir (21, 76). Bunun nedeni son dönem böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz hastalarında normal populasyona göre sofosbuvirin inaktif metaboliti olan GS-331007'nin plasma düzeyindeki artışıdır. Buna rağmen ml/dk/1.73 m² olan genotip 1 hastalarla yapılan bir çalışmada SOF/LDV etkin ve güvenilir bulunmuştur. GS-331007'nin plasma düzeyinde orta ve hafif böbrek hastalığına göre 6 kat artmış fakat sofosbuvirin plazma konsantrasyonu bu popülasyonla benzer bulunmuştur (77). Başka bir çalışmada Kronik böbrek hastalığı evre 4 ve 5 hastalarda sofosbuvir içerikli tedavi rejimi ile böbrek fonksiyonlarında major bozulma olmadan KVY elde edilebildiği gösterilmiştir (78).

Çok merkezli bir çalışmada sofosbuvir için etkinlik açısından GFH <30 ml/dk/1.73m² hasta grubu ile GFH >30 ml/dk/1.73m² arasında anlamlı fark bulunmamış, fakat GFH <45 ml/dk/1.73m² hasta grubunda daha fazla yan etki ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmüş (79). Birbirinden oldukça farklı sonuçları olan bu çalışmalar neticesinde sofosbuvirin GFH <30 ml/dk/1.73m² hastalarda kullanımı özellikle güvenilirlik ve yan etki profili açısından halen net değildir. Etkinlik çalışmalarında ise benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu hasta grubunda 1 hasta SOF/LDV almıştı; genotip 4, sirotik olmayan hemodiyaliz hastasıydı. Yan etki görülmedi ve KVY elde edildi.

Ribavirine bağlı yan etki özellikle hemodiyalize giren ve GFH <30 ml/dk/1.73 m² olan hastalarda artış gösterse de (78, 79), GFH <30 ml/dk/1.73 m² olup ribavirin alan 2 hastada da yan etki görülmedi.

Literatürde böbrek nakli yapılan hastaların DEA tedavi sonuçları ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Böbrek nakli sonrası SOF/LDV kullanımının güvenli ve etkin olduğu saptanmıştır (80, 81, 82, 83). Nakil sonrası SOF/LDV tedavisinde 12 hafta ile 24 haftayı karşılaştıran bir çalışmada iki tedavi arasında güvenlik ve etkinlik açısından farkın olmadığı ve her iki tedavide de %100 KVY elde edildiği görülmüştür (81). Bizim çalışmamızda böbrek nakli olmuş altı hastanın dördü, SOF/LDV; ikisi SOF/LDV+ribavirin ile tedavi edildi ve tüm hastalarda KVY elde edildi. Karaciğer nakli yapılmış hastaların ele alındığı bir meta-analizde SOF/LDP ile %95.1 KVY elde edilmiş. SOF/LDV'e ribavirin eklenerek tedavi edilen grupta ise KVY oranı değişmemiş (%94.9). Sirotik hastalarda ise sirotik olmayanlara göre KVY elde etme oranları hafif daha düşük görülmüş (84). Bizim çalışmamızda karaciğer nakilli 3 hasta da genotip 1b ve sirotik olmayan hastaydı. Hastaların hepsinde KVY elde edildi. Fakat karaciğer nakilli hasta çalışmadaki hastaların %1.9'uydu (3/157), bu oran karaciğer nakilli hastalar için değerlendirme yapmak için yetersizdi.

Çalışmada 2 hastanın nüks olduğu görüldü bunlardan biri genotip 2 tedavi deneyimli ve sirotik olmayan hastaydı ve sofosbuvir+ribavirin tedavisi verildi. 12 haftalık tedavinin ilk ayında HCV RNA negatifleşti fakat tedavi sonrası 12. hafta kan değerlerinde HCV RNA yüksek görüldü; nüks olarak değerlendirildi. EASL ve AASLD rehberlerinde genotip 2 nonsirotik deneyimli hastalar için sofosbuvir/velpatasvir ile 12 haftalık tedavi yada glezapravir/pibrentasvir ile 8 haftalık tedavi önerilmektedir. Sofosbuvir+ribavirin tedavisine yanıt suboptimal olarak belirtilmektedir (85). Hastada meydana gelen nüksün suboptimal tedaviden kaynaklandığı düşünüldü.

Diğer nüks görülen hasta ise tedavi öncesi HSK tanısı olan tedavi deneyimli, kompanse siroz (CTP A), genotip 1 hastaydı. Literatürde karaciğer nakli olmamış HSK hastaların KVY oranları %74'lerde kalırken, HSK olmayan veya HSK olup karaciğer transplantasyonu sonrası DEA tedavi alan hastalarda sırasıyla %91 ve %94 KVY görüldü (86). Bizim çalışmamızda da KVY oranı %75 (3/4) görüldü, bu değer literatür ile benzerdi.

Çalışmamızda 2 hemofili hastası vardı bu hastalar sirotik olmayan genotip 1b hastalardı. Ribavirinsiz tedaviler ile KVY elde edildi fakat literatürde SOF/LDV+ribavirin ile takip edilmiş kanama eğilimi olan 14 hastanın ribavirini tolere ettiği ve KVY elde edildiği görülmüştür (87).

5.2 TEZİN KISITLILIKLARI

- Çalışmanın retrospektif planlanması
- Hasta sayısının nispeten az olması
- Tek merkez verileri olması

5.3 SONUÇ

Hastanemizde DEA tedavi alan hastaların KVY oranları literatür ile benzer bulundu, 2 hasta nüks ile sonuçlandı. Çalışmamızın kronik böbrek yetmezliği evre 4 ve 5, böbrek nakilli, karaciğer nakilli, HSK, kanama eğilimi olan, hemoglobınopatisi olan hastaları da içermesi; rehberlerde ve bilimsel çalışmalarda önemli yer tutan özellikli hastaların tedavi sonuçlarını incelememiz açısından önemliydi.

Ülkemizde DEA tedavi yanıtlarının değerlendirileceği daha kapsamlı çalışmalara bizim çalışmamızın katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators, author. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9963):117–171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–176.
3. What are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection? Ioannou GN1, Feld JJ2. *Gastroenterology.* 2018 Oct 24. pii: S0016-5085(18)35166-7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.033
4. Unpublished report commissioned by WHO's Global Hepatitis Programme. Imperial College Applied Modelling Group. *Global investment case document.*
5. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:509–516.
6. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology.* 2017 Jul.
7. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, et al. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology.* 2017;65:804–812.

8. Guidelines for Guidelines for the Ccreening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection Updated Version April 2016 World Health Organisation available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
9. Zhang J, Nguyen D, Hu KQ. Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Review of Current Direct-Acting Antiviral Treatment Strategies. *N Am J Med Sci (Boston)*. 2016;9:47–54.
10. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-borne non-A, non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*. 1989; 244:359.
11. Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T et al. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *Journal of General Virology*. 2017;98:2-3, doi: 10.1099/jgv.0.000672
12. Catanese MT, Uryu K, Kopp M, Edwards TJ, Andrus L, Rice WJ, et al. Ultrastructural Analysis of Hepatitis C Virus Particles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:9505–9510.
13. Vieyres G, Dubuisson J, Pietschmann T. Incorporation of Hepatitis C Virus E1 and E2 Glycoproteins: The Keystones on a Peculiar Virion. *Viruses*. 2014;6:1149–1187
14. Dubuisson, J, Cosset, FL. Virology and Cell Biology of the Hepatitis C Virus Life Cycle – An update. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):3-13. doi:10.1016/j.jhep.2014.06.031
15. Lohmann V. Hepatitis C Virus RNA replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:167–198.
16. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C Virus Proteins: from Structure to Function. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;369:113–142.
17. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Ashfaq SR et al. An Overview of HCV Molecular Biology, Replication and Immune Responses. *Virol J*. 2011;8:161.

18. Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in Viral Persistence and Pathogenesis of Hepatitis C Virus. *Trends in Microbiology*. 1999;7:402-410.
19. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *Journal of General Virology*. 2000;81:1631-1648.
20. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff S, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-327.
21. Clinical Practice Guidelines Journal of Hepatology EASL (European Association for the Study of the Liver). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018.
22. Tozun N, Ozdagan O, Cakaloglu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakamoglu S et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C Virus Infections and Risk Factors in Turkey: A Fieldwork TURHEP Study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020-6.
23. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY et al. Hepatitis C Virus Genotype 1b Increases Cumulative Lifetime Risk of Hepatocellular Carcinoma. Lee MH1, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, L'Italien G, Chen CJ, Yuan Y; REVEAL-HCV Study Group. *Int J Cancer*. 2014;135(5):1119-26. doi: 10.1002/ijc.28753
24. Gower E, Estes C, Blash S, Ravazi-Shearer K, Razavi H. Global Epidemiology and Genotype Distribution of the Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):45-57.
25. Global, Regional, and National Age-Sex Specific All-Cause and Cause-Specific Mortality for 240 Causes of Death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;385(9963): 117-171. DOI:10.1016/s0140-6736(14)61682-2.
26. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of Acute Hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2010;14:169-76 doi: 10.1016/j.cld.2009.11.007.

27. Engle RE, Bukh J, Alter HJ., Emerson SU, Trenbeath JL, Nguyen HT et al. Transfusion-associated Hepatitis Before the Screening of Blood for Hepatitis Risk Factors. *Transfusion*. 2014;54(11):2833-2841. Doi:/10.1111/trf.12682
28. Prati D. Transmission of Hepatitis C Virus by Blood Transfusions and Other Medical Procedures: a global review. *Journal of Hepatology*. 2006;45(4):607-16.
29. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Jarlais DD, Horyniak D et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*. 2011;378(9791):571-583.
30. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs*. 2015;38(9):471-80. doi: 10.5301/ijao.5000437.
31. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents. *Kidney Int*. 2004;65(6):2335.
32. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med*. 1991;325(7):454.
33. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1.
34. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;59:765.
35. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005;192:1880-1889.

36. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol.* 2009;81:836-843.
37. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology.* 2010;52(4):1497.
38. Lock G, Dirscherl M, Obermeier F, Gelbmann CM, Hellerbrand C, Knöll A et al. Hepatitis C – contamination of toothbrushes: myth or reality? *J Viral Hepat.* 2006;13(9):571-3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2006.00735>
39. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2010;14(11):e928-e940.
40. Chen S L, Morgan T R Review The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection *International Journal of Medical Sciences* 2006; 3(2): 47–52.
41. McCaughan GW, McGuinness PH, Bishop GA, Painter DM, Lien AS, Tulloch R et al Clinical assessment and incidence of hepatitis C RNA in 50 consecutive RIBA-positive volunteer blood donors. *Med J Aust,* 1992. 157(4): 231-3.
42. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1:9.
43. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC et al Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med,* 1996. 335(9): 631-
44. Chevaliez S, Pawlotsky J M, McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL et al Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: Antigens, antibodies and viral genomes Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1051.
45. McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL, Nagami EH, Chung RT, Kim AY Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1051

46. Thomas D.L Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai Net al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *Jama*, 2000. 284(4): 450-6.
47. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley A J, Innes H, Mills P R, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 65(2), 266–272.doi:10.1016/j.jhep.2016.04.030
48. Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:871401
49. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592–599.
50. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, et al. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2007;166:196-203.
51. Hilsabeck RC, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitisC. *Hepatology* 2002;35:440-446.
52. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584- 2593.
53. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski M S, Feld J J, Manns M P Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C *Gastroenterology* 2015;149:1345–1360
54. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinetics* 2015;54:67

55. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016;65:40–47.
56. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology* 2016;151:1131–1140, e1135.
57. Lawitz E, Reau N, Hineostroza F, Rabinovitz M, Schiff E, Sheikh A, et al. Efficacy of Sofosbuvir, Velpatasvir, and GS-9857 in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection in an Open-Label, Phase 2 Trial. *Gastroenterology*, 151(5), 893–901. e1. doi:10.1053/j.gastro.2016.07.039
58. Feld J J, Kowdley K V, Coakley E, Sigal S, Nelson D R, Crawford D et al Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin *N Engl J Med.* 2014 Apr 24;370(17):1594-603. doi: 10.1056/NEJMoa1315722.
59. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, et al. Novel treatment of hepatitis C virus infection for patients with renal impairment. *Journal of clinical and translational hepatology.* 2016;4(4):320.
60. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1448–455. doi:10.1056/nejmoa1704053
61. Graci J D, Cameron C E Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses *Med. Virol.* 2006;16: 37–48.

62. McHutchison J G, Lawitz E J, Shiffman M L, Muir A J, Galler C W, McCone J et al. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):580-93. doi: 10.1056/NEJMoa0808010.
63. Akgün S, Tarhan G, Sayiner H S, Akgün İ, Kök S Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Adıyaman province *Gaziantep Ortadoğu Tıp Dergisi* DOI:10.21601
64. Çekin Y, Gür N, Çekin A H, Altuğlu İ, Yazan Sertöz R Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kronik Hepatit C Hastalarının Genotip Dağılımının Araştırılması *Mikrobiyol Bul* 2014; 48(3): 484-490
65. Kayman A, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F Kayseri Bölgesinde Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Genotip Dağılımı *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 42(1):21-26, 2012 doi:10.5222/TMCD.2012.021
66. Tezcan S, Ülger M, Aslan G, Yaraş S, Altıntaş E2, Orhan Sezgin O et al. Mersin İlinde Hepatit C Virüsü Genotip Dağılımının Belirlenmesi *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(2): 332-338
67. Viganò M, Andreoni M, Federico Perno C, Craxi A, Alessio Aghemo A, Alberti A et al. Real life experiences in HCV management in 2018, *Expert Review of Anti-infective Therapy* DOI: 10.1080/14787210.2019.1563755
68. 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. *J Hepatol* 2016;64:1224–1231.
69. 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 12weeks. *J Hepatol* 2016;64:301–307
70. Zeuzem S, Dusheiko G M, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland R H et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3 *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001 DOI: 10.1056/NEJMoa1316145

71. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, Osinusi A, et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial. *Hepatology* 2014;60:321A
72. Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* 2016 Oct;64(4):1049-56. doi: 10.1002/hep.28706.
73. Hézode C, Asselah T, Reddy K R, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniowska K et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial *Lancet* 2015; 385: 2502–09 Published Online March 31, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60159-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60159-3)
74. T.C. Sağlık Bakanlığı Ve Türk Nefroloji Derneği Türkiye 2014 Yılı *Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu*
75. Pockros P J, Reddy K R, Mantry P S, Cohen E, Bennett M, Sulkowski M S, Lawitz E. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*, 150(7), 1590–1598.doi:10.1053/j.gastro.2016.02.078
76. Update to Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C: Management of Acute HCV Infection American Association for the Study of Liver Diseases *AASLD* and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) Available from www.hcvguidelines.org
77. Lawitz E, Landis CS, Maliakkal BJ, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Zhang J, et al. Safety and efficacy of treatment with once-daily ledipasvir/sofosbuvir (90/400 mg) for 12 weeks in genotype 1 HCV-infected patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2017;66:848A

78. Cox-North P, Hawkins KL, Rossiter ST, Hawley MN, Bhattacharya R, Landis CS. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of chronic hepatitis C in severe renal dysfunction. *Hepatol Commun* 2017;1:248–255.
79. Saxena V, Koraişy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int* 2016;36:807–816.
80. Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown Jr RS, Hassan MA, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: results from the HCV-TARGET study. *Hepatology* 2017;66:1090–1101
81. Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment With Ledipasvir–Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection. *Annals of Internal Medicine*, 166(2), 109. doi:10.7326/m16-1205
82. Eisenberger U, Guberina H, Willuweit K, Bienholz A, Kribben A, Gerken G. Successful Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection With Sofosbuvir and Ledipasvir in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*, 101(5), 980–986. doi:10.1097/tp.0000000000001414
83. N. Kamar, Marion O, Rostaing L, Cointault O, Ribes D, Lavayssiere L et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir-Based Antiviral Therapy to Treat Hepatitis C Virus Infection After Kidney Transplantation *American Journal of Transplantation*, 16(5), 1474–1479. doi:10.1111/ajt.13518
84. Charlton MR, Cheung MC, Manns MP, Sajed N, Troke P, Spellman JG et al. Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin (LDV/SOF + RBV) for 12 weeks in decompensated HCV genotype 1 patients: SOLAR-1 and -2 studies compared to a real-world dataset. *Hepatology* 2016;64:489A–490A.

85. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153-94.
86. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2017;67:32–39
87. Stedman C A M, Hyland R H, Ding X, Pang P S, Mchutchison J G and Gane E J Once daily ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination with ribavirin in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C genotype 1 infection *Haemophilia.* 2016 Mar; 22(2):214-217. doi: 10.1111/hae.12791.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

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

SAYI:

Tarih: 17.05.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İstanbul Medeniyet Üniversitesi'nde 2016/2018 Yılları Arasında Direkt Etkili Antiviral Tedavi Alan Kronik Hepatit C Hastalarının Klinik, Laboratuvar ve Demografik Özelliklerinin Retrospektif İncelenmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ebubekir Şenates
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteriyoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	
	DESTEKLEYİCİ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/> FAZ 2 <input type="checkbox"/> FAZ 3 <input type="checkbox"/> FAZ 4 <input type="checkbox"/> Gözlemsel ilaç çalışması <input type="checkbox"/> Tıbbi cihaz klinik araştırması <input type="checkbox"/> In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları <input type="checkbox"/> İlaç dışı klinik araştırma <input type="checkbox"/> Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
Diğer:	<input type="checkbox"/>			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0175	Tarih: 17.05.2018
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:



EK A. Etik Kurul Onay Formu

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

SAYI:

Tarih: 17.05.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Istanbul Medeniyet Üniversitesi'nde 2016/2018 Yılları Arasında Direkt Etkili Antiviral Tedavi Alan Kronik Hepatit C Hastalarının Klinik, Laboratuvar ve Demografik Özelliklerinin Retrospektif İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ilacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: