

Kronik hepatit C tedavisinde ikinci kuşak direk etkili oral antivirallerin gerçek yaşam verileri: Tek merkez ve heterojen hasta grubu

Real life data of second generation direct acting oral antivirals in the treatment of chronic hepatitis C: A single center and heterogeneous patient group

Mustafa AKAR¹, Tefrik SOLAKOĞLU²

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Bursa Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Tekirdağ

Giriş ve Amaç: Kronik hepatit C enfeksiyonu karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomun nedenleri arasındadır. Bu çalışmada primer olarak kronik hepatit C'li heterojen bir hasta grubunda güncel olarak kullanılan ikinci kuşak direk etkili oral antivirallerin tedavi etkinliği ve yan etki profillerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olan bu çalışmaya ikinci kuşak direk etkili oral antiviral tedavi alan 72 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait klinik ve laboratuvar verileri poliklinik takip dosyalarından elde edilmiştir. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 58±14 olup, 39'u (%54) kadın idi. Baskın genotip 1b idi (%74.6). Non-sirotik, kompanse siroz ve dekompanse siroz hastaların sayıları sırasıyla; 56 (%77.8), 14 (%19.4) ve 2 (%2.8) idi. On sekiz hasta (%25) tedavi deneyimli idi. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir, ledipasvir/sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sofosbuvir + ribavirin, glekaprevir + pibrentasvir ve paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + ribavirin alan hasta sayıları sırasıyla; 38 (%52.8), 13 (%18.1), 7 (%9.7), 7 (%9.7), 6 (%8.3) ve 1 (%1.4) idi. Toplam 71 hasta tedaviyi tamamladı ve bunların 69'unda (%97.2) kalıcı viral yanıt elde edildi. Ayrıca başlangıç aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama glutamil transferaz ve alfa fetoprotein düzeylerinde tedavi ile birlikte anlamlı bir düşüş izlendi (p <0.05). Bilirubin düzeyleri ise tedavi esnasında anlamlı bir şekilde yükselmekle beraber (p <0.05), tedavinin sona ermesiyle birlikte düşüş göstermekteydi. Yan etki profilleri açısından, kullanılan tüm rejimlerde gözlenen yan etkiler hafif şiddette olup, tedaviyi kesecek vasıfta değildi. **Sonuç:** Ülkemizde kronik hepatit C enfeksiyonunda güncel olarak kullanılan ikinci kuşak direk etkili oral antiviraller yüksek etkinlik ve düşük yan etki profiline sahiptirler.

Anahtar kelimeler: Direk etkili oral antiviraller, hepatit C virüsü, kalıcı viral yanıt, yan etki

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup; kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom'un en önemli nedenlerindedir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada 71 milyon kişinin HCV ile kronik bir şekilde enfekte olduğu tahmin edilmektedir (3). Yakın zamanda ülkemizden ya-

Background and Aims: Chronic hepatitis C infection is one of the causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The purpose of this study was primarily to examine the treatment efficacy and side effect profiles of second-generation direct-acting oral antivirals currently used in a heterogeneous patient group with chronic hepatitis C. **Materials and Methods:** This retrospective study included 72 patients who received second-generation direct-acting oral antiviral therapy. Clinical and laboratory data of the patients were collected from outpatient follow-up files. **Results:** The mean age of the patients was 58±14 years, of which 39 (54%) were women. The predominant genotype was 1b (74.6%). Patients with no cirrhosis, compensated cirrhosis, and decompensated cirrhosis were 56 (77.8%), 14 (19.4%), and 2 (2.8%), respectively. Eighteen patients (25%) were treatment experienced. On the other hand, patients treated with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir, ledipasvir/sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sofosbuvir + ribavirin, glecaprevir + pibrentasvir, and paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + ribavirin were 38 (52.8%), 13 (18.1%), 7 (9.7%), 7 (9.7%), 6 (8.3%), and 1 (1.4%), respectively. A total of 71 patients completed the treatment and 69 of them (97.2%) was obtained sustained viral response. In addition, a significant decrease was observed in the initial aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma glutamyl transferase, and alpha fetoprotein levels during treatment (p <0.05). Although bilirubin levels increased significantly during treatment (p <0.05), they decreased at the end of treatment. In terms of the side effect profile, side effects observed in all regimes were mild and not severe enough to discontinue treatment. **Conclusion:** Therefore, the second-generation direct-acting oral antivirals widely used in chronic hepatitis C infection in our country have high efficacy and low side effect profile.

Key words: Direct-acting oral antivirals, hepatitis C virus, sustained viral response, adverse effects

pılan bir çalışmada anti-HCV seropozitifliği %1 oranında saptanmıştır (4).

Dünyada en sık rastlanan HCV genotipi, %46 oranında genotip 1'dir. Bunu sıklık sırasına göre genotip 3 (%22), genotip 2 (%13), genotip 4 (%13), genotip 6 (%2) ve genotip 5 (%1) takip etmektedir (5).

İletişim: Mustafa AKAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Bursa
E-mail: ms-akar@hotmail.com

Akar M, Solakoğlu T. Real life data of second generation direct acting oral antivirals in the treatment of chronic hepatitis C: A single center and heterogeneous patient group. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:123-128. DOI: 10.17941/agd.843318

Geliş Tarihi: 20.10.2020 • Kabul Tarihi: 07.12.2020

Ülkemizdeki HCV genotip dağılımlarını inceleyen çalışmalara göre; genotip 1 (%90-%93.3) en baskın genotip olarak görülmektedir (4,6-8).

Son on yılda kronik HCV enfeksiyonunda direk etkili oral antiviraller (DEA) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanılmaya başlanmıştır. Proteaz inhibitörleri olan birinci kuşak DEA'lar interferon ve ribavirin ile kombine kullanıldıklarından tolere edilebilirlik ve güvenlik profilleri açısından sorun oluşturmuşlardır (9,10). Ancak son yıllarda dünya genelinde kronik HCV enfeksiyonunda kullanılmaya başlanan ve interferon içermeyen ikinci kuşak DEA'lar etkinlik, tolerabilite ve güvenlik profilleri açısından yüz güldürücü sonuçların elde edilmesini sağlamıştır (11-13).

Haziran 2016 tarihinden itibaren ülkemizde de ikinci kuşak DEA'lar [sofosbuvir (SOF), ledipasvir/sofosbuvir (LED/SOF), paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir (ProD)] kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca ülkemizde yaklaşık son 1 yıldır pangenotipik etkinliğe sahip glekaprevir + pibrentasvir (GLE/PİB) de kronik HCV enfeksiyonunda kullanılmaktadır. Mevcut bilgilerimize göre, basılı literatürler incelendiğinde ülkemizde henüz GLE/PİB rejimine ait gerçek yaşam verileri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada ülkemizde kronik HCV enfeksiyonunda kullanılan ikinci kuşak DEA'ların (GLE/PİB dahil olmak üzere) gerçek yaşam verilerinin heterojen bir hasta grubunda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olan bu çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğinde Haziran 2016 - Haziran 2020 tarihleri arasında kronik hepatit C enfeksiyonu tanısı ile ikinci kuşak DEA tedavi alan toplam 72 hasta dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri poliklinik takip dosyalarından elde edildi. Tedaviyi tamamlayan hastaların tedavi başlangıç, 4. hafta, tedavi sonu ve tedavi sonrası 12. hafta HCV-RNA düzeyleri ve diğer laboratuvar verileri kayıt edildi. Tedavi sonrası 12. hafta HCV-RNA düzeyi kalıcı viral yanıt (KVY12) değerlendirilmesinde kullanıldı. Hastalar tedavi deneyimine göre; naiv ve tedavi deneyimli olarak 2 gruba, uyruğuna göre; Türkiye ve Suriye vatandaşı olmak üzere 2 gruba; genotip durumuna göre; 1a, 1b, 3, 4 olmak üzere 4 gruba ve kronik karaciğer hastalığına göre; non-sirotik, kompanse siroz ve dekompanse siroz olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ayrıca Türk hastaların güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kuralları çerçevesinde ve Suriyeli hastaların ise güncel kılavuzlar ışığında kendi imkanları ile aldıkları tedavi rejimleri; Paritaprevir + Ritonavir + Ombitasvir + Dasabu-

vir (ProD), Ledipasvir/Sofosbuvir (LED/SOF), LED/SOF + Ribavirin (RİB), SOF+RİB, Pro+RİB ve Glekaprevir + Pibrentasvir (GLE/PİB) olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Hastaların takip ve tedavileri esnasında ilaç ilişkili olduğu düşünülen şikayetleri yan etki olarak kayıt edildi. Yan etkilerin değerlendirilmesinde hastalar; grup 1 (ProD ve Pro + RİB), grup 2 (LED/SOF ± RİB ve SOF + RİB) ve grup 3 (GLE/PİB) şeklinde 3 gruba ayrıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri için SPSS 20.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois,USA) programı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk 'Kolmogorof-Smirnov' testi ile değerlendirildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (min.-max.) olarak tanımlandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Laboratuvar parametrelerinin tedavi seyri esnasındaki karşılaştırılması tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) testi ile gerçekleştirildi. Çoklu karşılaştırmalarda ise, Bonferroni testi kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde p <0.05 anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 2011-KAEK-25 2020/07-20 karar numarası ile 22.07.2020 tarihinde alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna sadık kalınarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Belirlenen tarihler arasında ikinci kuşak DEA tedavi alan 72 hastanın yaş ortalaması 58±14 olup (min.-max: 19-80), 39'u (%54) kadın idi. Hastaların 68'i (%94.4) Türk, 4'ü (%5.6) Suriye vatandaşı idi. Medyan başlangıç HCV-RNA düzeyi 1.114 x10³ IU/ml olarak saptandı. Hastaların 3'ü (%4.2) genotip 1a, 55'i (%74.6) genotip 1b, 10'u (%13.9) genotip 3 ve 4'ü (%5.6) genotip 4 idi. Suriyeli 4 hastanın 3'ü (%75) genotip 4 idi. Kronik karaciğer hastalığı durumuna göre; 56 (%77.8) hasta non-sirotik, 14 (%19.4) hasta kompanse siroz ve 2 (%2.8) hasta dekompanse siroz kliniğine sahipti. Hastaların 18'i (%25) tedavi deneyimli idi. Kullanılan tedavi rejimlerine göre; 38 (%52.8) hastaya ProD, 13 (%18.1) hastaya LED/SOF, 7 (%9.7) hastaya LED/SOF + RİB, 7 (%9.7) hastaya SOF + RİB, 6 (%8.3) hastaya GLE/PİB ve 1 (%1.4) hastaya Pro + RİB kombinasyonu başlandı. Hipertansiyon 18 (%25) hastada, diabetes mellitus 12 (%16.7) hastada ve kro-

nik böbrek yetmezliği (KBY) 3 (%4.2) hastada mevcuttu. KBY'li 2 hasta hemodiyaliz programında idi. Hastaların 4'ünde (%5.6) hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği, 30'unda (%41.7) anti-hepatit B core antijeni (Anti-Hbc) immünglobulin G (IgG) pozitifliği mevcuttu. HBsAg pozitif 4 hastanın 2'sinde hepatit B virüs (HBV) DNA düzeyi >2000 IU/ml (2060-533 270) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Tedavi başlanan hastaların demografik ve klinik verileri (n: 72)

Değişkenler	n (%)
Yaş (ortalama±SS)	58±14
Cinsiyet (K/E)	39/33 (54/46)
Uyruk	
Türk vatandaşı	68 (94.4)
Suriye vatandaşı	4 (5.6)
HCV-RNA düzeyi (x10 ³ IU/ml)*	1.114 (8-60.060)
Genotip	
1a	3 (4.2)
1b	55 (74.6)
3	10 (13.9)
4	4 (5.6)
Siroz durumu	
Non-sirozik	56 (77.8)
Kompanse siroz	14 (19.4)
Dekompanse siroz	2 (2.8)
Tedavi durumu	
Naiv	54 (75)
Deneyimli	18 (25)
Kullanılan tedavi rejimi	
ProD	38 (52.8)
LED/SOF	13 (18.1)
LED/SOF+RİB	7 (9.7)
SOF+RİB	7 (9.7)
GLE/PİB	6 (8.3)
Pro+RİB	1 (1.4)
Komorbid hastalık	
HT	18 (25)
DM	12 (16.7)
KBY	3 (4.2)
Diğerleri	6 (8.4)
HBV serolojisi	
HbsAg pozitifliği	4 (5.6)
Anti-Hbc IgG pozitifliği	30 (41.7)

SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, HCV-RNA: Hepatit C virüs ribonükleik asit, *: Median (min-max), ProD: Paritaprevir + Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, LED/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, RİB: Ribavirin, GLE/PİB: Glekaprevir + Pibrentasvir, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, HBV: Hepatit B virüs, HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni, Anti-Hbc IgG: Anti-hepatit B core antijen immünglobulin G.

Tedavi başlanan 72 hastadan 1 tanesi takiplere gelmedi ve sonrasında hastaya ulaşılamadı. Bu hasta 19 yaş, erkek, genotip 3, non-sirozik, intravenöz ilaç kullanan ve SOF + RİB başlanan bir hasta idi. Böylece 71 hasta tedavisini tamamladı ve tedavi sonrası 12. hafta verileri elde edildi. Hastaların bazal aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT) ve alfa fetoprotein (AFP) düzeylerinde tedavi ile birlikte anlamlı bir düşüş izlendi (p <0.05). Total bilirübin düzeyleri ise tedavi esnasında anlamlı bir şekilde yükselmekle beraber (p <0.05), tedavinin sona ermesiyle birlikte düşüş göstermekteydi. Ayrıca albümin, kreatinin, hemoglobin, beyaz küre ve platelet düzeylerinde tedavi seyri esnasında anlamlı bir değişiklik görülmedi (p >0.05). Tedaviyi tamamlayan tüm hastaların 4. haftadaki kontrol HCV-RNA düzeyleri negatifi idi ve 2 (%2.8) hastanın KVV12 HCV-RNA'sı pozitif idi. Böylece genel tedavi başarı oranı %97.2 olarak tespit edildi (Tablo 2). LED/SOF ± RİB, Pro + RİB ve GLE/PİB tedavi protokollerinde KVV12 başarı oranı %100 idi. KVV12 elde edilemeyen hastaların her ikisi de erkek olup, tedavi naiv idiler. Hastaların birisi kompanse siroz, genotip 1b ve ProD rejimi alan, diğeri ise non-sirozik, genotip 3 ve SOF + RİB tedavisi alan hasta idi (Tablo 3). Genotip 1b olan hasta daha sonra endikasyon dışı onay ile LED/SOF tedavisi aldı ve KVV12 elde edildi. Genotip 3 olan hastaya ise SUT değişikliği sonrası pangenetipik etkinliği olan GLE/PİB tedavisi başlandı ve tedavisi hala devam etmektedir. Pro ± D ± RİB tedavi rejimi kullanan 39 hastanın; 5'inde (%12.8) halsizlik, 7'sinde (%17.9) bulantı, 3'ünde (%7) kaşıntı ve 1'inde (%2) ağız kuruluğu görüldü. LED ± SOF ± RİB kullanan 26 hastada halsizlik, bulantı, döküntü, baş ağrısı, anemi ve ağız kuruluğu sıklığı sırasıyla; 4 (%15.4), 3 (%11.5), 1 (%3.8), 1 (%3.8), 1 (%3.8) ve 1 (%3.8) olarak gözlemlendi. GLE/PİB tedavi rejimi kullanan 1 hastada halsizlik, 1 hastada ise bulantı görüldü. Tedavi esnasında kullandığımız ikinci kuşak DEA'ların bu yan etkilerinin tamamı hafif düzeyde olup, tedaviyi kesmeyi veya değiştirmeyi gerektirecek vasıfta değildi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ikinci kuşak DEA'ların gerçek yaşam verilerine dair gerek dünya genelinden gerekse ülkemizden bildirilen basılı literatürler incelendiğinde, bu çalışmaların bir çoğu ya spesifik bir tedavi rejimi ya da belirli bir genotip ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma literatürde daha önce bildirilen çalışmalardan farklı olarak; klinik olarak heterojen bir grupta, genotip ve tedavi protokolü ayırımı yapılmaksızın gerçekleştirilmiştir. Ayrıca mevcut bilgilerimize göre, ülkemizde henüz kronik HCV enfeksiyonunda GLE/PİB tedavi protokolüne ait gerçek yaşam verileri bildirilmemiştir. İlk kez bu çalışmada

az sayıda hasta (6 hasta) ile de olsa, GLE/PIB'nin gerçek yaşam verileri sunulmaktadır. Yine bu çalışmaya tedaviye

kendi imkanları ile erişebilen 4 Suriyeli hastanın da gerçek yaşam verileri dahil edilmiştir.

Tablo 2. Tedaviyi tamamlayan hastaların laboratuvar değerlerindeki değişim (n: 71)

Değişkenler	Tedavi Başlangıç	Tedavinin 4. Haftası	Tedavi Sonu	Tedavi Sonu 12. Hafta	p**
AST (U/L)	72	25	23	24	<0.001
ALT (U/L)	86	23	19	24	<0.001
GGT (U/L)	92	36	28	34	<0.001
ALP (U/L)	116	115	119	94	0.8
T. bilirubin (mg/dl)	0.80	0.96	0.68	0.69	<0.001***
Albümin (gr/dl)	4.1	4.3	4.2	4.3	0.7
Kreatinin* (mg/dl)	0.80	0.78	0.77	0.76	0.8
AFP (U/ml)	10	6	3	4	<0.001
Beyaz küre (x10 ³ /ml)	6.69	7.20	6.96	6.93	0.8
Hemoglobin (gr/dl)	13.4	13.3	13	13.5	0.9
Platelet (x10 ³ /ml)	210	205	205	195	0.7
HCV-RNA pozitiflik, n (%)	71 (100)	0	0	2 (2.8)	<0.001

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, T. Bilirubin; Total bilirubin, AFP: Alfa fetoprotein, HCV-RNA: Hepatit C virüs ribonükleik asit.

*Hemodiyalize giren 2 hastanın verileri bu hesaplama dahil edilmedi.

**Değişkenlerin (total bilirubin hariç) tedavi başlangıç değerlerini diğer zamanlardaki ölçümler ile kıyaslamaktadır.

***Tedavinin 4. haftası ile tedavi sonu ve tedavi sonu 12. hafta değerleri arasındaki kıyası göstermektedir.

Tablo 3. Kalıcı viral yanıt elde edilemeyen hastaların özellikleri

Değişken	1. Hasta	2. Hasta
Yaş	38	60
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Naiv/deneyimli	Naiv	Naiv
Genotip	3	1b
Siroz durumu	Non-sirozik	Kompanse siroz
Ek hastalık	Yok	Diabetes mellitus
Tedavi rejimi	SOF + RiB	ProD
Tedavi süresi	24 hafta	12 hafta
Başlangıç HCV-RNA	11 024 274	42 620
4. hafta HCV-RNA	0	0
Tedavi sonu HCV-RNA	0	0
Tedavi sonrası 12. hafta HCV-RNA	4 696 067	894 402
Başlangıç AST/ALT/GGT	179/389/26	48/66/160
4. hafta AST/ALT/GGT	35/85/25	23/24/73
Tedavi sonu AST/ALT/GGT	22/21/13	22/21/33
Tedavi sonrası 12. hafta AST/ALT/GGT	122/295/30	43/71/330

HCV-RNA: Hepatit C virüs ribonükleik asit, SOF + RiB: Sofosbuvir + Ribavirin, ProD: Paritaprevir + Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz.

Tablo 4. Tedavi esnasında görülen ve ilaç ilişkili olduğu kabul edilen yan etkiler

Değişkenler	Grup 1, n: 39 (ProD ve Pro + RİB) n (%)	Grup 2, n: 26 (LED/SOF ± RİB ve SOF + RİB) n (%)	Grup 3, n: 6 (GLE/PIB) n (%)
Halsizlik	5 (12.8)	4 (15.4)	1 (16)
İştahsızlık	-	-	-
Bulantı	7 (17.9)	3 (11.5)	1 (16)
Kaşıntı	3 (7)	-	-
Döküntü	-	1 (3.8)	-
Baş ağrısı	-	1 (3.8)	-
Anemi	-	1 (3.8)	-
Ağız kuruluğu	1 (2)	1 (3.8)	-

ProD: Paritaprevir + Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, LED/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, RİB: Ribavirin, GLE/PIB: Glekaprevir + Pibrentasvir.

Dünya genelinde baskın olan HCV genotipi %46 oranında genotip 1 olarak saptanmıştır (5). Ülkemizde ise baskın HCV genotipi, genotip 1 olup (%90-%93.3) bunu genotip 3 (%3.7-4.9), genotip 2 (%1.5-2.2) ve genotip 4 (%1.1-2.5) takip etmektedir (4,6-8). Ülkemizde genotip 1 olgularının ise %80.4'ünün genotip 1b olduğu bildirilmiştir (6).

Bu çalışmada literatür ile benzer bir şekilde baskın HCV genotipi, genotip 1 (%78.8) olarak tespit edildi ve bu genotip 1 hastalarının %94.8'ini genotip 1b oluşturmaktaydı. Çalışmamızda ülkemizde daha önce yürütülen çalışmalardan farklı olarak; genotip 2 hiç saptanmazken, genotip 3 (%13.9) ve genotip 4 (%5.6) daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Bu çalışmada genotip 4 grubunu oluşturan 4 hastanın 3'ü Suriye vatandaşı idi. Bu nedenle genotip 4 oranının literatürde daha önce bildirilen oranlardan yüksek saptandığını düşünmekteyiz.

Kronik HCV enfeksiyonunda kalıcı viral yanıtın elde edilmesi karaciğer ilişkili veya ilişkisiz tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmaya neden olmaktadır (14). Bu nedenle son yıllarda kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan, yüksek etkinlik ve güvenilir yan etki profillerine sahip ikinci kuşak DEA'lar insanlık için bu konuda bir umut ışığı olmuştur.

Yapılan faz 3 çalışmalarda genotip 1 ve 4 hastalarda Pro ± D rejiminin KVV12 başarısı %96-%100 oranında ve yan etki profilinin ise oldukça güvenli olduğu bildirilmiştir (15,16). Heterojen hasta grupları içeren bir başka çalışmada KVV12 oranı; LED/SOF ± RİB tedavi protokolü ile %90-%91.4, Pro ± D protokolü ile %85.8-%95.1 arasında tespit edilmiş olup, kullanılan bu rejimler yan etki profili açısından oldukça güvenli bulunmuşlardır (17).

Ülkemizden yakın zamanda bildirilen genotip 1 ve 4 hastaları içeren bir çalışmada ProD ± RİB tedavi rejiminin KVV12 başarısı %99.1 oranında saptanmıştır (13). Yine ülkemizden genotip 1 hastaların dahil edildiği bir çalışmada ProD ± RİB ve LED/SOF ± RİB tedavi rejimlerinin genel olarak etkinliği %96.4 olarak tespit edilmiştir (18). Ayrıca ülkemizden 19 genotip 1 ve 4 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise ProD ± RİB rejiminin tedavi başarısı %100 oranında bulunmuştur (19). Ülkemizden bildirilen bu üç çalışmada kullanılan tedavi protokolleri yan etki profilleri açısından oldukça güvenilir saptanmıştır.

Yakın zamanda Japonya'dan yapılan kronik böbrek yetmezliğine sahip hastaları da barındıran genotip 1, 2 ve 3 hastaların dahil edildiği bir çalışmada GLE/PIB tedavi rejiminin KVV12 başarısı; intention to treat (ITT) analizine göre %97.1, per protokol (PP) analize göre %99.1 olarak tespit edilmiştir (20). Yine Tayvan'dan yakın zamanda bildirilen genotip 1, 2, 3 ve 6 hastaları içeren iki çalışmada; GLE/PIB ile KVV12 oranı %98.2-%100 saptanmıştır (21,22). Uzak Doğu'dan bildirilen bu 3 çalışmada GLE/PIB tedavi protokolü yan etki profili açısından güvenilir bulunmuştur.

Bu çalışmada da literatür ile uyumlu bir şekilde tedavi deneyimi, komorbid hastalık, genotip türü, tedavi protokolü ve karaciğerdeki fibrozis düzeyinden bağımsız olarak kullanılan ikinci kuşak DEA'ların genel tedavi başarı oranı yüksek düzeyde (%97.2) saptanmıştır.

Çalışmamızda HBsAg pozitif 4 hastanın 2'sinde HCV ile aynı anda aktif olan HBV enfeksiyonu tespit edildi. Bu nedenle bu hastalara HCV tedavisine ek olarak, tenofovir disoproksil fumarat başlandı. Her iki hastada da takipler-

de herhangi bir sorun gözlenmedi ve HBV-DNA düzeyleri negatifleşti. Yine çalışmamızda HBsAg pozitif, HBV-DNA düzeyi negatif olan 2 hasta ile anti-HBc IgG pozitif 30 hastada tedavi seyri veya takipler esnasında herhangi bir HBV reaktivasyonu gözlenmedi. Ayrıca bu çalışma hemodiyaliz programında olan ve dekompanse siroza sahip hastaları da barındırmaktaydı. Gerek komorbid hastalığı olan gerekse komorbid herhangi bir hastalığı olmayan diğer hastalarımızda görülen yan etkiler hafif şiddette olup, başlanan tedavi protokollerini etkilememiştir. Yaş, cinsiyet, klinik, genotip, tedavi deneyimi ve kullanılan tedavi rejimi açısından heterojen olan bu çalışmada tedavi seyri esnasında ciddi herhangi bir yan etki görülmemesi kullandığımız ikinci kuşak DEA'ların yan etki profili açısından literatür ile benzer bir şekilde güvenli olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Pardee M. Diagnosis and management of Hepatitis B and C. Nurs Clin North Am. 2019;54:277-84.
2. Hyun Kim B, Ray Kim W. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018;12:1-4.
3. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>. Accessed October 01, 2020.
4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21:1020-6.
5. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
6. Altuğlu I, Sertöz R, Aksoy A, et al. Possible transmission risks and genotype distribution of hepatitis C virus infection in Western Turkey. Turk J Gastroenterol. 2013;24:349-55.
7. Gürbüz Y, Tülek NE, Tütüncü EE, et al. Evaluation of Dual Therapy in Real Life Setting in Treatment-Naïve Turkish Patients with HCV Infection: A Multicenter, Retrospective Study. Balkan Med J. 2016;33:18-26.
8. Kırdar S, Yaşa MH, Aydın N, ve ark. Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda Hepatit C Virüsü Genotiplerinin Dağılımı. Meandros Medical Journal. 2015;16:108-13.
9. Aygen B, Yıldız O, Akhan S, et al. Retreatment of chronic hepatitis C infection with telaprevir: Preliminary results in Turkey. Balkan Med J 2015;32: 266-72.
10. Aygen B, Yıldız O, Gökahmetoğlu S, et al. Telaprevir combination therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 4. J Immunol Clin Microbiol 2016;2:57-61.
11. Ahmed H, Abushouk AI, Menshawya A, et al. Safety and Efficacy of Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1: A Systematic Review and Metaanalysis. Clin Drug Investig 2017;37:1009-23.
12. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, et al. Effectiveness and safety of ledipasvir /sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. Adv Med Sci 2017;62:387-92.
13. Aygen B, Demirtürk N, Yıldız O, et al. Real-world efficacy, safety, and clinical outcomes of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: The Turkey experience experience. Turk J Gastroenterol 2020;31:305-17.
14. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. Liver Int. 2016;36:817-26.
15. Perelló C, Carrión JA, Ruiz-Antorán B, et al. Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin: An early Access programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 2017;24:226-37.
16. Weil C, Mehta D, Koren G, et al. Sustained virological response to ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir treatment for hepatitis C: Real-world data from a large healthcare provider. J Viral Hepat 2018;25:144-51.
17. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Comparative effectiveness of ledipasvir/ sofosbuvir ± ribavirin vs. ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir/dasabuvir ± ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. Aliment Pharmacol Ther, 2016; 44:400-10.
18. Cakmak E. Türkiye'de kronik Hepatit C Genotip 1 hastalarında direkt-etkili oral antiviral tedavinin gerçek yaşamda etkinliği ve güvenliği. Cumhuriyet Medical Journal 2018;40:56-64.
19. Çakır ÖÖ. Kronik Hepatit C Tedavisinde Direkt Etkili Antiviral Ajanların Tedavi Yanıtının Gerçek Yaşam Verileri: Tek Merkez Çalışması. Sakarya Tıp Dergisi 2019;9:455-63.
20. Nozaki A, Atsukawa M, Kondo C, et al. The effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with refractory factors in the real world: a comprehensive analysis of a prospective multicenter study. Hepatol Int. 2020;14:225-38.
21. Hsu SJ, Chiu MC, Fang YJ, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Asian patients with chronic hepatitis C. J Formos Med Assoc. 2019 Aug;118(8):1187-92.
22. Liu CH, Liu CJ, Hung CC, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for patients with chronic hepatitis C virus infection: Real-world effectiveness and safety in Taiwan. Liver Int. 2020;40:758-68.

Bu çalışmada elde edilen bir diğer sonuç ise, gerek tedaviye erişebilen gerekse tedaviye erişemeyen kronik HCV enfeksiyonuna sahip Suriyeli hastaların genotipleri ağırlıklı olarak genotip 4 idi. Bu durumun gelecekte ülkemizdeki HCV genotip dağılımını etkileyebileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, yüksek tedavi başarısı ve düşük yan etki profiline sahip ikinci kuşak DEA'lar ile kronik HCV enfeksiyonunda eradikasyon mümkün gözükmektedir.

Yazar Katkıları: Mustafa Akar; çalışma dizaynı, verilerin toplanması, literatür taraması ve yazıma katkıda bulunmuştur. Tevfik Solakoğlu: çalışma dizaynı, literatür taraması, istatistiksel analizler ve yazıma katkıda bulunmuştur.

Açıklama: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun finansal destek alınmadığıdır.