T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

VİRAL POZİTİFLİĞİ OLAN HEPATİT C'YE BAĞLI KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA DASABUVİR, OMBİTASVİR, PARİTAPREVİR, RİTONAVİR VE LEDİPASVİR, SOFOSBUVİR TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melek DEMİRCAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2018

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

VİRAL POZİTİFLİĞİ OLAN HEPATİT C'YE BAĞLI KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA DASABUVİR, OMBİTASVİR, PARİTAPREVİR, RİTONAVİR VE LEDİPASVİR, SOFOSBUVİR TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melek DEMİRCAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL

ESKİŞEHİR

2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Melek DEMİRCAN'a ait 'Viral Pozitifliği Olan Hepatit C'ye Bağlı Kronik Karaciğer Hastalarında Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir ve Ledipasvir ve Sofosbuvir Tedavilerinin Değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Kevser ONBAŞI Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğt. Ve Arş. Hast. İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Tuncer TEMEL İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulu'nun ……. Tarih ve ……. Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında bana yol gösteren tez danışman hocam Prof. Dr. Ayşegül Harmancı Özakyol'a ve yapmış olduğum uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Demircan, M. Viral pozitifliği olan hepatit C'ye bağlı kronik karaciğer hastalarında Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritanivir ve Ledipasvir, Sofosbuvir tedavilerinin değerlendirilmesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Bu tez çalışmasında yeni nesil direkt etkili antiviral ajanların kronik viral hepatit C tedavisindeki etkinliği ve yan etki profilinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kronik hepatit C hastalığı tüm dünyada yaklaşık yüz yetmiş milyon insanı etkileyen, siroz ve karaciğer kanserine neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur. Yeni geliştirilen direkt etkili antiviral ajanlar düşük yan etki sıklığı, oral kullanım avantajı ve yüksek tedavi başarısı ile oldukça yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Çalışmamızda kliniğimize başvuran 180 kronik viral hepatit C hastasından tedavi başlanan ve takipleri yapılan 165 hastanın dosyası taranarak verileri analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yetmiş sekizine Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin, seksen üçüne Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir ± Ribavirin tedavileri başlanmıştır. Tedavi bitiminden 12 hafta sonra bakılan HCV RNA'nın negatif olması kalıcı viral yanıt olarak kabul edilmiştir. Verilen tedaviden bağımsız olarak tüm hastalarda %95.5 oranında kalıcı viral yanıt sağlandığı görülmüştür. Toplam dört hastada yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Ledipasvir/Sofobuvir alan hastaların %14.2'sinde, Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir alan hastaların %25'inde en az bir yan etki görülmüştür; ancak bu yan etkilerin hastayı sosyal yaşamdan uzaklaştıracak kadar şiddetli olmadığı görülmüştür. Yeni nesil direkt etkili antiviral ajanların oldukça etkili ve güvenli ilaçlar olduklarını söylemek mümkündür. Bu tedavilerle tüm dünyada hepatit C virüs eradikasyonu için umut doğmuştur.

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

ABSTRACT

Demircan, M. Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritanivir and Ledipasvir, Sofosbuvir treatment evaluation at virologic positive hepatitis C related chronic liver disease, Department of Internal Medicine, Speciality Thesis, Eskisehir, 2014.
This study was aimed to determine the effectivness and side effects of new generation direct acting antiviral agents at chronic hepatitis C patients. Chronic hepatitis C is affecting one hundred and seventy million people around the world and it is an important health problem which can cause cirrhosis and liver cancer. New generation direct acting antiviral agents have low side effects profile, oral use advantage and are promising high treatment success ratios. At the study, of one hundred and eighty chronic viral hepatitis C patients who refered to our clinic, 165 patients records of which treatment started and follow up completed were reviewed retrospectively. Of the patients who included to the study, Ledipasvir/Sofobuvir ± Ribavirin was started to seventy eight patient, Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir ± Ribavirin was started to eighty three patient. Sustained virologic response was accepted as negativeness of HCV RNA twelve weeks after the therapy end. Regardless of the treatment sustained virologic response ratio was %95.5. For four patients treatment was stopped because of side effects. Of the Ledipasvir/Sofobuvir treatment group %14.2 and of the Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir treatment group %25 at least one side effect was recorded.; but this side effects was not severe as patients social lives was not impaired. It is possible to say, new generation direct acting antiviral agents are very effective and reliable drugs. Theese drugs are promising eradication of hepatitis C around the world.

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

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit C Virüsü	3
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Bulaş Yolları	7
2.4. Doğal Seyir ve Klinik	10
2.5. Tanı	13
2.6. Tedavi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	44

Sayfa

KAYNAKLAR 45

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	Alfa-fetoprotein
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Transaminaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisyarlı Tomografi
CTP	Child-Turcotte-Pugh
DEA	Direkt Etkili Antiviral
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GGT	Gama-glutamil Transferaz
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSK	Hepatosellüler Kanser
HVR-L	Çok Değişken Bölge
IV	İntravenöz
KHC	Kronik Hepatit C
KVY	Kalıcı Viral Yanıt
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir
MPGN	Membranoproliferatif Glomerulonefrit
MR	Manyetik Rezonans
PZR	Polimerize Zincir Reaksiyonu
PEG-IFN	Pegile İnterferon
PrOD	Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir

RBV	Ribavirin
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. HCV genom yapısı	4
2.2. HCV enfeksiyonunun doğal seyri	11
2.3. DEA'lar ve özellikleri	18
4.1. Değişik hasta gruplarında KVY12 oranları	35
4.2. Değişik hasta gruplarında KVY12 oranları	36
4.3. Değişik hasta gruplarında KVY12 oranları	36

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Hepatit C virüsü enfeksiyonunun seyrini etkileyen faktörler 13

2.2. Karaciğer biyopsi bulguları ve çeşitli sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması 16

2.3. Child-Turcotte-Pugh sınıflaması 16

3.1. SUT kurallarına göre tedavi deneyimi olmayan kronik hepatit C hastalarında tedavi 23

3.2. SUT kurallarına göre tedavi deneyimli kronik hepatit C hastalarında tedavi 24

4.1. Hastaların ek hastalıkları 27

4.2. HCV genotiplerine göre karaciğer fibrozis skorları 27

4.3. HCV genotiplerine göre karaciğer hastalık durumu ve evresi 28

4.4. Tedavi deneyimli hastaların daha önce aldıkları tedavileri 28

4.5. Tedavi deneyimli ve naiv hastalara başlanan DEA ajanlar 29

4.6. Hastalara verilen DEA tedaviler ve tedavi süreleri 29

4.7. LDV/SOF tedavisinde gelişen yan etkiler 30

4.8. LDV/SOF alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri 31

4.9. PrOD ve PrOD+RBV tedavisinde gelişen yanetkiler 32

4.10. PrOD tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri 33

4.11. PrOD ve RBV alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri 34

4.12. DEA tedavilerini tamamlayan hastaların HCV RNA negatifliği 34

1. GİRİŞ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir. Tüm dünyada HCV ile enfekte kişi sayısının yaklaşık 185 milyon olduğu ve bunların büyük çoğunluğunun enfekte olduğunun farkında olmadığı düşünülmektedir (1). Türkiye'de erişkin toplumun %1'i enfektedir (2). HCV akut ve kronik hepatit, akut ve kronik karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatoselluler kansere (HSK) yol açması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak karşımızda durmaktadır. Hastalığı seyri boyunca enfekte hastaların %70'i kronik hepatit oluştururken, hastaların yaklaşık %20'si 20 ile 50 yıl içinde siroz ve komplikasyonlarını geliştirmektedir (3). Hepatit C virüsünün oluşturduğu kronik enfeksiyona bağlı olarak %40-70 oranında kriyoglobulinemi, glomerulonefrit, lenfoma, vaskülit, korneal ülser gibi ekstrahepatik bulgular görülebilir. Bu bulgular özellikle yaşlılarda, kadın hastalarda, karaciğerde yoğun fibrozisin olduğu hastalarda ve enfeksiyon süresinin fazla olduğu hastalarda görülür (4).

HCV'nin 6 genotipi ve 50'den fazla subtipi belirlenmiştir. Dünya genelinde genotip 1, 2, 3 yaygın olmakla birlikte, genotip 1 tüm dünyadaki enfeksiyonların %40 ile %80'inden sorumludur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada en sık genotip 1 (%99.2) görülüp bunun da büyük çoğunluğu (%92.5) 1b subgenotipi olduğu tespit edilmiştir, bunu sırasıyla genotip 2a (%0.4) ve genotip 4 (%0.2) izlemektedir (5).

Dünya çapında HCV'nin bulaşmasında en etkili yolun güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları olduğu ve tüm HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %40'ının bu yolla kazanıldığı tahmin edilmektedir (6). Perinatal yol ve cinsel yolla bulaş daha nadir olarak görülen bulaş yollarıdır.

HCV tedavisi sonrası, tedavi bitiminden 12 hafta sonrasında HCV RNA'nın kanda ölçülemeyen değerlere düşmesi kalıcı viral yanıt (KVY) olarak tanımlanmaktadır. KVY gelişen hastaların en az 5 yıllık takiplerinde KVY'nin %99'dan fazla oranda devam ettiği tespit edilmiştir (7). Poynard ve ark. (8)'nın yaptığı bir çalışmada HCV enfeksiyonu tedavi edildiğinde, karaciğer inflamasyonunda azalma, çoğu vakada fibroziste gerileme, yarısında da sirozun gerilediği görülmüştür. Sirozu gerilemiş vakalarda ileri karaciğer hastalığının bulgularından portal hipertansiyon, splenomegali ve diğer bulgular da düzelme saptanmıştır.

Kronik hepatit C (KHC) tedavisinin geçmişi 1991 yılında standart alfa interferon monoterapisi ile başlamıştır. Bu tedavinin 24 hafta uygulanması ile KVY oranı yaklaşık %6 civarındaydı. Tedavi 48 haftaya uzatıldığı takdirde ise bu oran %16'ya yükselmiştir. 1997 yılında ribavirinin interferon ile 24 haftalık tedavide kombine kullanılması soncunda KVY oranları %34'e, 48 haftalık tedavi uygulandığında ise %42'ye yükselmiştir (9). 2001 yılında interferonun pegilasyon ile yarılanma ömrü uzatılarak KVY oranları arttırılmaya çalışılmıştır. Peg-interferon ve ribavirinin kombine 48 haftalık tedavisi ile KVY oranları %56'ya yükselmiştir; fakat tedavide yeterli başarı sağlanamamış ve yan etki sıklığı azaltılamamıştır (10).

Zamanla HCV'nin yapısı, yaşam siklusu ve patogenezi ile ilgili bilgiler arttıkça doğrudan virüsü hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Direkt etkili antiviral (DEA) ajanların ilk umut vaat edeni proteaz inhibitörleridir (telaprevir ve boseprevir). Bu ilaçlar NS3/4A proteazını inhibe ederek virüsün RNA sentezini belirgin olarak engeller; fakat tekli tedavide proteaz inhibitörlerine karşı direnç gözlendiğinden 2011'de peg-interferon ve ribavirin ile beraber kullanılmaya başlanmıştır. Proteaz inhibitörlerinin peg-interferon ve ribavirin ile kombinasyonuyla KVY oranı %80 civarına yükselmiştir (11). Yeni ilaç arayışları ile genotip 1 hastalarında kullanılmak üzere geliştirilen 3 yeni DEA 2014 yılında kullanıma girmiştir. Bunlar proteaz inhibitörü olan simeprevir, RNA polimeraz inhibitörü olan sofosbuvir ve NS5A inhibitörü olan daclatasvirdir. 2015 yılında farklı DEA ilaçları kullanıma girmiş ve HCV tedavisinde son derece yüz güldürücü KVY oranlarına ulaşılmıştır (12).

Biz bu çalışmada HCV ile kronik enfekte hastaların demografik özelliklerini, yeni geliştirilen DEA'ların etkinliğini, yan etki profilini ve hastaların klinik durumlarının tedavi cevabına etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Virüsü

1960'lı yıllarda hepatit B virüsü, 1970'li yıllarda da hepatit A virüsü bulunup bunlara özgü antijenik yapılar tanımlandıktan sonra transfüzyon yoluyla bulaşan bazı tip hepatitlerin olabileceği ve bunların kuluçka sürelerinin daha uzun olduğu fark edilmişti. İlk olarak bu virüse non-A non-B hepatiti adı verilmişti. Prince ve ark. (13) 1974 yılında post-transfüzyon hepatiti gelişmiş olan 51 hastanın 36'sında hepatit B virüsüne ait hiçbir antijen ya da antikor bulamayıp bu hastalık için hepatit C adını önermiş ancak taraftar bulamamıştır. Choo ve ark. (14) 1989 yılında kontamine faktör-VIII konsantresi ile deneysel olarak enfekte edilmiş şempanzelerden rekombinant cDNA tekniği kullanarak bir viral genom klonladılar ve buna hepatit C virüsü adını verdiler.

HCV, Flaviviridae familyasında Hepacivirüs genusundaki tek üyedir ve 10 kilobazlık, lineer, tek sarmallı 9600 nükleotidli, sferik yapıda, zarflı bir RNA virüsüdür. HCV'nin dolaşımda 10^3-10^7 virion/mL gibi düşük titrelerde bulunma eğiliminden dolayı, çapı 40-60 nm olarak tahmin edilen virüs partiküllerinin görülmesi zor olmaktadır. Replikasyon hızı 10^{12} virion/gün gibi oldukça yüksek ve yarılanma ömrü de 2.7 saattir (15). HCV viral replikaz kompleksi içinde yer alan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin hata düzeltme yeteneği olmaması nedeniyle bu yüksek replikasyon hızı sonucunda HCV genetik olarak çok yüksek çeşitlilik göstermektedir. HCV izolatları genotipler ve subgenotipler olarak sınıflandırılmaktadır. Nükleotid dizilimlerinde %30-35 farklılık gösteren 6 adet HCV genotipi ve bir HCV genotipi içinde nükleotid dizilimlerinde %15'den fazla (genellikle %20-25) farklılık gösteren 80'den fazla subgenotip tanımlanmıştır. Genotipler rakamlarla ve subgenotipler küçük harfle gösterilmektedir (1a, 2b vb. gibi) (16). Farklı genotipler arasında hastalığın şiddeti, tedaviye cevap oranları ve virüs konak ilişkisi açısından farklılıklar vardır. Genotip 1b'li hastalarda ilerlemiş karaciğer hastalığı daha sık görülmektedir ve HSK gelişme sıklığı daha yüksektir (17,18). Genotip 1b, 2a, 2c ve 4'de meydana gelen HCV RNA konsantrasyonları genotip 1a ve 3a'ya göre daha yüksektir (17). Genotip 3a genç bireylerde ve intravenöz uyuşturucu kullanımı olanlarda daha sık görülür. KHC hastalarında aynı anda birkaç genotip bir

arada bulunabilir ve genotip 1a/1b birlikteliği en sıktır. Yapılan çalışmalarda genotip ile alanin transaminaz (ALT), serum albümin, gama glutamil transferaz (GGT) gibi biyokimyasal parametreler ve karaciğer histolojisi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (19).

HCV'nin genomu 3020 aminoasitlik büyük tek bir polipeptid kodlayan açık okuma bölgesi içerir. Bu bölge, yüksek oranda korunan 5' ve 3' ucunda yer alan iki translasyon olmayan bölge arasında yer alır (Şekil 2.1). Bu bölge tarafından kodlanan poliprotein işlem gördükten sonra en az 10 protein meydana gelir. Bu proteinler; üç yapısal protein [nükleokapsid protein (kor protein) ve 2 zarf proteini E1 ve E2] viral replikasyonda ihtiyaç olmayan ve virüsün birleşmesinde rolleri kesin olmayan iki protein (p7ve NS2) ve viral replikaz kompleksini oluşturan beş yapısal olmayan proteinlerdir (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).

5'UTR	**C**	**E1**	**E2**	**P7**	**NS2**	**NS3**	**NS 4A**	**NS4B**	**NS5A**	**NS5B**	**3'UTR**

Şekil 2.1. HCV genom yapısı (20).

C geni p22 isimli, çok immunojenik olan bir kor proteini kodlar, HCV ile enfekte kişiler bu proteine karşı antikor geliştirirler. Bu proteine ait olduğu düşünülen biyolojik etkiler: HBV replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve hücresel protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler yapılması, apoptozun indüksiyonu ya da baskılanması şeklinde sıralanabilir. E1 ve E2 genleri, virüs partikülünün lipid kılıfı içine gömülü ve konak hücreye tutunmaya yarayan gp35 ve gp70 isimli iki zarf glikoproteini kodlarlar (20). P7 proteininin işlevi bilinmemektedir. NS2 ve NS3, yapısal olmayan bölgelerin oluşumunda rol oynayan proteazları kodlar. NS4A'nın ürünü, NS3 proteaz için kofaktördür. NS4B ve NS5A'nın ürünlerinin işlevi bilinmemektedir. NS5A'nın interferona direnci belirlediği saptanmıştır. NS5B'nin ürünü RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görür (21). E2 bölgesinin aminoterminal ucuna yakın yaklaşık 30 aminoasidlik ileri derecede değişkenlik gösteren bölge 'çok değişken bölge 1 (HVR-1)' olarak adlandırılır. Replikasyon sırasında gelişen hatalar sonucu HCV'nin farklı genetik sekanslarından

(quasispecies) heterojen bir grup oluşur. Bu çok değişken bölgede meydana gelen mutasyonlar etkenin immun sistemden kaçışını sağlar (22). HCV başlıca karaciğerde replike olmakla birlikte kanda ve dendritik hücerelerde de replikasyon gösterilmiştir (23).

2.2. Epidemiyoloji

HCV, neden olduğu enfeksiyonun %60-80 oranında kronikleşmesi, siroz etyolojisinde önemli bir yere sahip olması, HSK'nın en önemli nedeni olması, yüksek oranda mutasyona uğramasından dolayı tam bağışıklığın sağlanamaması, sağlık çalışanlarının risk grubunda olması, vakaların yaklaşık yarısında parenteral bulaş öyküsünün olmamasından dolayı nonparenteral bulaşın giderek önem kazanması, etkin bir hiperimmünglobülin ve aşının henüz bulunmamış olması nedeniyle tüm dünyada ve Türkiye'de giderek daha büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Kronik HCV enfeksiyonu en sık karşılaşılan kronik karaciğer hastalıklarından biridir ve her yıl 350000 kişi kronik hepatit C ile ilişkili siroz ve HSK gibi komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir (1). 2005 yılında dünya nüfusunun %2.8'i virüs ile enfekte ve 185 milyondan fazla insanın HCV antikoru taşıdığı tahmin edilmektedir. HCV ile enfekte olan kişilerin büyük bir kısmı enfekte olduklarını bilmemekte, tanı alanların ise çoğu halen tedaviye ulaşamamaktadır (1). Orta ve Doğu Aysa, Kuzey Afrika ve Orta Doğu prevalansın yüksek (>%3.5) olduğu bölgelerdir. Güney ve Güneydoğu Asya, Orta ve Güney Latin Amerika, Karayipler, Avustralya, Batı, Orta ve Doğu Avrupa'nın prevalansı %1.5-%3.5 ile orta düzeydedir. Prevalansın en düşük (<%1.5) olduğu bölgeler; Asya Pasifik, Kuzey Amerika ve Tropikal Latin Amerika'dır (24). Gelişmekte olan ülkeler arasında prevelans oranları açısından anlamlı farklılıklar bulunur. Örneğin dünya nüfusunun beşte birini oluşturan Çin'de prevelans %3.2 iken bir diğer nüfusu fazla olan ülke olan Hindistan'da %0.9'dur. En düşük prevelans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (%1'in altında), en yüksek prevelans ise nüfusu 70 milyon olan Mısır'dan (%15-20) bildirilmiştir (25). Mısır'da 1960-87 yılları arasında ulusal şistozomiyazis tedavi kampanyası kapsamında cam şırıngaların tekrar kullanımı sonucunda yaşanan çok büyük bir HCV epidemisinin bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir (26). Ülkemiz dünya haritasında prevelansı %1-1.9 arasında olan ülkeler içinde yer almaktadır (25). Ülkemizde 2000 yılından sonra yapılan

çalışmalara bakıldığında toplam 16160 kişideki anti-HCV pozitiflik oranı %1.15 olarak bulunmuş olup 700.000 HCV olgusu olduğu bilinmektedir. Prevelansın en yüksek olduğu illere baktığımızda Afyon'da %1.03-1.75 arasında, Erzurum'da %1.2, İzmir'de %1.3 ve Tokat'ta %2.1 olduğu görülmektedir. Ülkemizde yaşa göre prevelansın araştırıldığı çalışmalarda özellikle 50 yaşından sonra prevelansın arttığı görülmüştür (27). Karadeniz Bölgesi'nde yapılmış ve bütün Tokat ilini temsil edecek geniş bir örneklem üzerinde yapılan bir çalışmada 1095 sağlıklı kişi anti-HCV yönünden incelenmiş olup genel prevelans %2.1, 50-59 yaş grubunda %4.2, 60-69 yaş grubunda %3.4 ve 70-79 yaş grubunda %7.1 ile en yüksek değere çıktığı belirlenmiştir (28).

HCV'nin 6 genotipi ve 80'den fazla subgenotiplerinden bazıları tüm dünyaya dağılmış iken bazı genotipler belirli coğrafi bölgelerde sınırlı kalmıştır. Dünyada en sık rastlanan HCV genotipi, genotip 1'dir ve tüm enfeksiyonların %46'sından sorumludur. HCV genotip 3 tüm dünyadaki olguların %30'ndan sorumlu iken genotip 2, 4 ve 6 dünya genelinde %23 oranında görülür. Kalan %1'lik kısımdan ise HCV genotip 5 enfeksiyonu sorumludur. HCV genotip 1 Avustralya, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'da baskın genotip iken HCV genotip 3 Asya'daki tüm HCV enfeksiyonlarının %40'ndan sorumludur. Genotip 4 ise en sık Kuzey Afrika ve Ortadoğu'da görülmektedir. Genotip 5 ve 6 sınırlı alanda görülmektedir. Ülkemizde HCV genotip dağılımını inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde en baskın genotip olarak HCV genotip 1 (%91.8-93.3) karşımıza çıkmaktadır. Diğer genotipler sıklık sırasına göre HCV genotip 3 (%3.7-4.9), HCV genotip 2 (%1.5-2.2) ve HCV genotip 4 (%1.1-2.5) şeklinde sıralanmaktadır. HCV genotip 1 olgularının büyük çoğunluğunu (%80) genotip 1b oluşturmaktadır (29).

Dünyada tüm siroz olgularının %27'sinden, HSK olgularının %25'nden HCV sorumludur (30). Ülkemizde son yıllarda HCV'nin kronik hepatitlerin etyolojisindeki payı giderek artmıştır. Ökten ve ark.'nın (31) yaptığı çalışmada hepatit B virüs enfeksiyonu etyolojide hala önemini korumasına rağmen son on yılda HCV'nin kronik hepatit etyolojisindeki yeri %23'den %38.1'e ve sirozun etyolojisindeki yeri de %25.2'den %45.9'a yükselmiştir (32). Kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar enfeksiyonun alımından yıllar sonra ortaya çıktığı için geçmişteki insidans gelecekteki HCV'ye bağlı komplikasyonların oranlarını belirleyen en önemli

göstergedir. Türkiye'de HCV enfeksiyonu için tanı ve tedaviye erişim oranları oldukça düşüktür. Yapılan uluslararası bir çalışmada HCV enfeksiyonu için ülkemizde tahmini tanı oranı %16, tahmini tedavi oranı ise %0.8 olarak tespit edilmiştir (33).

2.3. Bulaş Yolları

HCV yalnızca insan ve şempanzede enfeksiyona neden olmaktadır. Şempanzeler üzerinde yapılan bir çalışmada HCV'nin alıcıya bulaşabilmesi için yaklaşık 20 kopya HVC RNA'nın yeterli olduğu gösterilmiştir (34). Kohort çalışmaları ve akut vakalarla ilgili vaka kontrol çalışmaları neticesinde HCV bulaşı ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır (35).

Riskli davranışlar;

- İntravenöz (I.V.) ilaç ve madde kullanımı
- I.V. olmayan madde bağımlıları
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar
    - Eşcinsel erkekler
    - Çoklu partneri olanlar
    - Seks işçileri

Riskli temaslar;

- Hemodiyaliz hastaları
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berberler, beden işçileri, kuaförler, güzellik merkezleri çalışanları vb.)
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları
- Dövme, piercing, toplu sünnet olanlar, güvenli olmayan şartlarda manikür pedikür yaptıranlar
- Ortak "kişisel hijyenik eşya" kullanım öyküsü olanlar
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim öyküsü olanlar
- Aile içi temas riski olanlar
- Organ nakli olan hastalar
- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü alanlar

- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.)

Diğer durumlar;

- Koenfeksiyon varlığı (Hepatit B Virüsü, Human Immunodeficiency Virus)
- İmmunsüpresif kişiler ve kemoterapi alan hastalar
- Açıklanamayan karaciğer hastalığı ve açıklanamayan ALT yüksekliği olanlar

HCV parenteral ve non-parenteral yolla bulaşabilmektedir. Amerika ve Avrupa'da başlıca bulaş yolu damar içi uyuşturucu kullanımı ve kan transfüzyonu iken, 1990 yılında kan donörlerinde HCV testlerinin yapılmaya başlaması ile kan transfüzyonu ile bulaş oldukça nadir görülmeye başlamıştır (36). Ülkemizde I.V. uyuşturucu kullanımı yoluyla HCV bulaşı nadir olup yapılan bir çalışmada kronik hepatit C hastalarında I.V. uyuşturucu kullanım oranı %3.1 bulunmuştur (37). Ülkemizde kan donörlerine yönelik testler 1996 yılında kullanılmaya başlamış ve günümüzde HCV'nin tarama yapılan kan örnekleriyle bulaş riski 1/100.000 olarak belirlenmiştir. Bu düşük oranın da muhtemel nedeni donörde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınması olarak düşünülebilir.

Eşcinsel erkekler, çoklu partneri olanlar ve seks işçilerinde HCV prevelansı nispeten yüksektir. Buna karşılık uzun süreli tek eşlilikte HCV ile enfekte kişiden eşine bulaşma riski %5'in altındadır. Cinsel yolla bulaş riski akut enfeksiyon sırasında daha yüksektir. "Human Immunodeficiency Virüs" (HIV) koenfeksiyonu durumunda HCV'nin seksüel ve vertikal bulaşma riski, HCV RNA düzeyleri yüksek olduğundan dolayı daha fazladır (38).

Hemodiyaliz ünitelerindeki nozokomiyal HCV bulaşından yüzeylerin kontaminasyonu, el hijyenine uyulmaması ve eldiven kullanılmaması sorumlu tutulabilir. Ülkemizde 1990-1998 yılları arasında yapılan farklı çalışmaların derlemesinde 3610 hemodiyaliz hastasında anti-HCV pozitifliği %41.5 tespit edilmiştir (39).

Plazma içerisindeki HCV'nin oda ısısında kuruyan kanda 16 saat canlı kalabildiği tespit edilmiştir (40). Bu nedenle kanla kontamine olmuş eşyaların ve araç gereçlerin özellikle hastanede bulaşta önemli rol oynayabilecekleri unutulmamalıdır. İspanya'da yapılan bir çalışmada 109 akut hepatit C vakasının 73'ünden (%67) hospitalizasyon sorumlu tutulmuştur, bu oran damar içi uyuşturucu kullanımı (%8), iğne ucu ile yaralanma (%6) ve cinsel yolla (%5) bulaştan daha fazladır (41). İspanya'da yapılan başka bir çalışmada hastanenin hepatoloji bölümünde 10 günden uzun süren yatış artmış HCV enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur (özellikle aynı odada kalanlarda) (42).

HCV-pozitif donörden organ alan transplant alıcıları HCV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığı açısından yüksek risk altındadır. Yapılan bir çalışmada 13 anti-HCV pozitif donörden organ alan 29 hastada (19 böbrek, 6 kalp, 4 karaciğer) %75'inin anti-HCV ya da HCV RNA pozitif olduğu tespit edilmiştir (43). Ancak DEA'lar ile HCV enfeksiyonunun başarılı tedavi potansiyeli oluşması sonrası HCV ile enfekte donörlerden organ alma yaklaşımı değişmektedir.

Perinatal bulaş, HCV'nin non-parenteral bulaş yollarından biridir. HCV ile enfekte anneden doğan bebeklerin yaklaşık %5-7'si enfekte olmaktadır (vertikal bulaş), bu oran eğer anne HIV ile koenfekte ise muhtemelen HCV RNA düzeylerinin yüksek olması nedeniyle %13-22'lere çıkmaktadır (44). Bunların %30-50'sinin intrauterin yolla, geri kalanının da doğum sırasında enfekte olduğu tahmin edilmektedir (45). Membran rüptürünün süresinin 6 saati geçmesi ve fetusun monitörizasyonu için saçlı deri elektrotları kullanılması vertikal bulaş riskini arttırmaktadır. Doğumun vajinal ya da sezeryanla olması, doğum anındaki gestasyonel yaş ve koryoamniyonit varlığı vertikal geçişi etkilemez. HCV enfeksiyon riski, enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde artmamaktadır; ancak meme ucunda çatlak, kanama ya da travma varlığı bulaş riskini arttıtrabilir (46).

Sağlık çalışanlarının yaşadığı tüm iğne kazalarının yalnızca %1-2 kadarı HCV ile enfekte hastalara aittir. Bu kazalarda HCV bulaş oranı yaklaşık %3 olarak bulunmuştur. İğne kazalarında HCV bulaşlarından çoğunlukla lümenli iğneler sorumlu olmakla birlikte, konjonktivaya sıçramış kanla ve lümensiz iğneyle de bulaş riski

vardır. Tüm bu risklere rağmen diş hekimleri de dahil olmak üzere sağlık çalışanlarında HCV enfeksiyon prevelansı genel toplumdakinden fazla değildir (47).

Riskli davranışlar grubunda yer alan kişilere yılda bir kez anti-HCV bakılması; anti-HCV pozitif saptanan kişilere HCV RNA bakılması önerilir. Riskli temasta bulunan kişilere maruziyet sonrasında 6 ay içinde anti-HCV saptanamayan durumlarda bir kez HCV RNA bakılması; immünsüpresif hastalarda anti-HCV negatif bile olsa yılda bir kez HCV RNA bakılması önerilir (35).

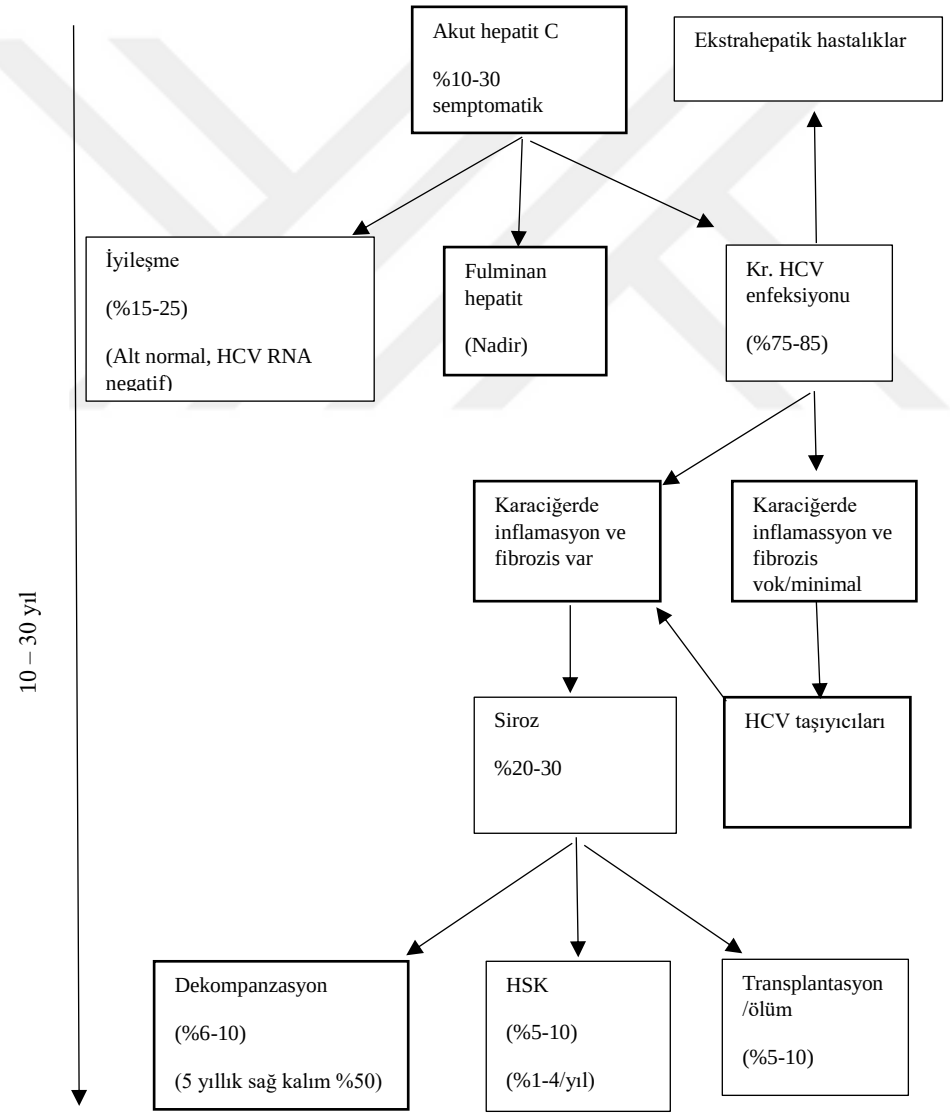
2.4. Doğal Seyir ve Klinik

HCV enfeksiyonu ilk 6 ay akut enfeksiyon, 6 aydan uzun sürerse kronik enfeksiyon olarak tanımlanır. HCV virüs enfeksiyonunun doğal seyri Şekil 2'de gösterilmiştir. 6 aydan kısa süren enfeksiyonlarda vakaların %15-25'i spontan gerilerken, uzun yıllar süren enfeksiyonlarda spontan gerileyen vakalar %5'den azdır (48). Semptomatik seyreden özellikle sarılık gelişen vakalarda kronikleşme oranı daha düşük olup bu durum daha şiddetli bir immün yanıtla HCV'nin ortadan kaldırılması ile açıklanmaktadır (49). Fulminan seyir ise son derece nadir gözlenir (50). Akut hepatitin klinik belirtileri temastan 2-12. haftalar içerisinde ortaya çıkar ve yaklaşık 2-12 hafta sürer (51). Klinik belirtiler hafif seyretmekle birlikte sarılık %20-30 olguda görülür ve hafif ateş, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı gibi semptomlar sarılıklı döneme eşlik edebilir ya da öncesinde ortaya çıkabilir (52). Serum bilirubin seviyeleri çok fazla yükselmez, nadiren 10 mg/dl'yi aşar ve 1 aydan kısa sürede normal seviyelerine döner. Serum aminotransferaz seviyeleri kronik enfeksiyondakinden daha fazla yükselir, normalin 4 katı hatta bazı olgularda 10 katına kadar yükselebilir (53).

6 aydan uzun süre anti-HCV ve HCV RNA'nın kanda tespit edilmesi durumu KHC olarak tanımlanır. KHC hastaları çoğunlukla asemptomatik ya da hafif nonspesifik semptomları olmakla birlikte en sık görülen semptom halsizliktir. Diğer daha az görülen semptomlar; bulantı, iştahsızlık, artralji, güçsüzlük ve kilo kaybıdır (54).

Kronik HCV enfeksiyonu ile bir takım ekstrahepatik bulgular ilişkili bulunmuştur. KHC hastalarında %15-35 oranında dolaşımda kriyoglobulinler tespit edilir; bunların da %5-15'nde mikst esansiyel kriyoglobulinemi, sistemik vaskülit,

periferik nöropati, Raynaud fenomeni ve membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) gibi aktif klinik tablolar ortaya çıkabilir. KHC hastalarında uzun süreli B hücre stimülasyonuna bağlı olarak B hücreli Hodgkin lenfoma riskinin de arttığı bildirilmiştir. Bunlardan başka troidit ve otoantikor varlığı gibi otoimmun bozukluklar; porfiria kutenea tarda ve liken planus gibi dermatolojik durumlar, diabetes mellitus, fibromiyalji görülebilir (55). Cacoub ve ark.'nın (56) 321 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada en az bir tane ekstrahepatik bulgu görülme oranı %38 saptanmıştır.



Şekil 2.2. HCV enfeksiyonunun doğal seyri (57).

KHC hastalarının üçte birinden fazlasında ALT seviyesi normaldir, hastaların yaklaşık %25'inde ALT normalin 2 katı kadardır, nadiren normalin 10 katına kadar yükselir (58). Genellikle serum ALT seviyesi ile karaciğer histolojisi arasında zayıf bir korelasyon vardır. Kronik HCV enfeksiyonu sırasında HCV RNA düzeyleri genellikle sabit kalır, başka bir virüs (HIV, HBV gibi) ile koenfeksiyon geliştiğinde HCV RNA düzeyinde yükselmeler olabilir (59).

KHC hastalarının yaklaşık %5-30'unda 20-30 yıllık bir zaman diliminde siroz gelişir. Siroz gelişen hastalar sadece kronik hepatiti olan hastalara kıyasla daha semptomatik oldukları halde tanıyı koyduracak spesifik bir laboratuvar bulgusu veya fizik muayene bulgusu ve klinik yoktur; ancak serum bilirubin konsantrasyonunda artma, hipoalbuminemi ya da trombosit sayısında azalma fikir verebilir (60). Serum alfa fetoprotein (AFP) seviyesi net bir şekilde HSK veya siroz varlığını göstermese de HSK olmadan siroz olan hastaların %43'nde 10-100 nanogram/mL olduğu gösterilmiştir (61).

Kronik karaciğer hastalarında asit, varis kanaması ve ensefalopati gelişmesi hepatik dekompansasyon olarak tanımlanır. HCV'ye bağlı kompanse sirozu olan 384 hastada yapılan bir çalışmada hepatik dekompansasyon oranı her yıl için %3.9 bulunmuştur (61). En sık dekompansasyon formu asit gelişimidir.

Amerika'da HSK vakalarının üçte birinden HCV sorumludur. Sirozu olan hastada HSK gelişme riski farklı çalışmalarda her yıl için %0-3 arasında değişmektedir (61). Başka faktörler de etkili olmakla birlikte bu risk genotip 2'ye kıyasla genotip 1b'de daha fazladır (62). HCV genotip 3a ile enfekte olan hastalarda karaciğer yağlanması ve sonrasında hızla siroz gelişmesi oldukça sıktır (63).

Kompanse sirozu olan 384 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 3, 5 ve 10 yıllık sağ kalım süresi sırasıyla %96, %91 ve %79 bulunmuştur. Bir kez dekompansasyon geliştiğinde 5 yıllık sağ kalım %50'ye düşmektedir (61).

Hastalık progresyonunu gösteren en iyi klinik belirteç karaciğer biyopsisi veya noninvaziv ölçümle yapılan inflamasyon ve fibrozis düzeyidir (64). Hepatositlerde demir birikimi de progresyonu gösteren bulgulardır (65).

HCV ile enfekte hastalarda fibrozis gelişmesini etkileyen birçok faktör bulunmuştur (Tablo 2.1). Bunlar; yaş, etnik köken, cinsiyet, alkol kullanımı, diabetes mellitus, insülin direnci, obezite ve viral koenfeksiyon gibi komorbiditeler, HCV spesifik hücresel immun cevaptır (66). Erkek cinsiyet fibrozis progresyonu için risk olmakla birlikte kadın cinsiyet için de menopoz ve postmenopoz durum daha risklidir (67). HCV enfeksiyonunu 40-55 yaşından sonra alan hastalarda karaciğer hasarında daha hızlı bir progresyon olur (68). Progresyon siyah ırkta daha yavaş olur (69). Yapılan tüm çalışmalarda doğrulanmamakla birlikte, HCV enfeksiyonunu kan transfüzyonu sırasında alan hastalar, diğer bulaş yolları ile alan hastalara göre hastalık progresyonu açısından daha yüksek risk altındadır (61). 7 çalışmanın bir meta-analizinde vitamin D düzeyinin 10ng/mL'nin altında olması ileri evre fibrozis ile ilişkili bulunmuştur (70).

Tablo 2.1. Hepatit C virüsu enfeksiyonunun doğal seyrini etkileyen faktörler (57).

Konak Faktörleri	**Viral Faktörler**	**Çevresel Faktörler**
Enfekte olunan yaş	İnokulum miktarı	Alkol kullanımı
Enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi	Viral yük	Sigara kullanımı
Cinsiyet/ırk	Viral genotip	Uyuşturucu kullanımı
HIV ve HBV koenfeksiyonu		Kafein tüketimi
Alkol ve sigara kullanımı		
Hemokromatoz		
Nonalkolik steatohepatit ve obezite		
Şistozomiyaz		
Genetik faktörler (IL-28B gen polimorfizmi, MHC haplotipi)		

2.5. Tanı

HCV enfeksiyonu tanısı için başlangıç testi HCV antikorlarının tespitidir. Daha sonra HCV RNA testi yapılır. Ancak şiddetli immün yetmezlik durumunda,

hemodiyaliz hastalarında ve akut hepatit geçirdiği düşünülen hastalarda her iki test aynı anda yapılmalıdır. Bu hastalarda anti-HCV negatif bile olsa HCV RNA tespit edilirse HCV enfeksiyonu tanısı konulur (71). Anti-HCV pozitif iken HCV RNA negatif tespit edilirse spontan gerileyen bir enfeksiyon, başarılı tedavi edilmiş bir enfeksiyon ya da teknik nedenlerle yanlış pozitiflikten söz edilebilir (72). HCV'ye karşı gelişen antikorlar; laboratuvarlarda kullanılan standart immunassey, sağlık merkezlerinde kullanılan hızlı immunassey ve hastanın kendi aldığı örnek ile çalışılan ev testleri gibi birtakım ölçümlerle tespit edilir. Anti-HCV testi maruziyetten 8 hafta sonra pozitif olur (73).

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların tanı ve takibinde HCV RNA testi kullanılır. HCV RNA tetkiki enfeksiyonun olup olmadığını belirlemede ve HCV RNA miktarının tespit edilmesi de verilecek tedavinin süresinin belirlenmesinde kullanılır. HCV RNA'nın tespitinde kullanılan nükleik asit testleri genel olarak 2 kategoriye ayrılır; kalitatif ve kantitatif testler. Bu testler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından HCV RNA genotip 1'in kantitatif analizine dayanılarak standardize edilmiştir. Farklı değerlendirmeler arasında özellikle genotip 1 dışı HCV örneklerinde farklılık olabilir (74). Sonuç olarak tedavi sırasında HCV RNA'nın seri ölçümleri ideal olarak aynı tetkik kullanılarak yapılmalıdır. HCV RNA'nın ölçümü polimerize zincir reaksiyonu (PZR) bazlı metodlar, ''Transcription-Mediated Amplification'' ve ''branched'' DNA testi ile yapılabilmektedir. En hassas standart PZR bazlı metodlar hasta serumunda 25 IU/mL konsantrasyondaki HCV RNA'yı tespit eder. Ancak real-time PZR yöntemi birçok laboratuvarda standart PZR yönteminin yerini almaktadır ve yaklaşık 15 IU/mL konsantrasyondaki HCV RNA'yı tespit eder. Viral partiküllerin bir komponenti olan HCV core proteininin tespitine yönelik testler geliştirilmektedir (75) ve DSÖ nükleik asit testlerinin yapılamadığı yerlerde viremiyi doğrulamak için HCV core antijeni testi yapılmasını önermektedir (76). HCV core antijeni testlerinin doğruluğunun değerlendirildiği çalşılmaların bir derlemesinde HCV viremisinin tespitinde %93 sensitif ve %99 spesifik bulunmuşlardır (75).

KHC tanısı alan hastaların ayrıntılı anamnezleri alınmalı ve fizik muayeneleri yapılmalıdır. Alkol kullanımı, karaciğer yağlanması ile ilişkili metabolik durum, hasta kadın ise menopoz durumu gibi hastalık progresyonunu etkileyecek durumlar sorgulanmalı, altta yatan sirozu düşündüren bulgular tespit edilmeli ve antiviral

tedaviye aday olup olmamasını etkileyecek durumlar gözden geçirilmelidir. Benzer şekilde altta yatan karaciğer hastalığının şiddetini belirlemek, extrahepatik komplikasyonların değerlendirilmesi ve tedavi için aday olup olmadığının değerlendirilmesi için başlangıç laboratuvar testleri olarak; serum aminotransferaz düzeyi, karaciğer sentez fonksiyon ölçütleri (bilirubin, protrombin zamanı ve albümin), tam kan sayımı, renal fonkisyonlar, glukoz, idrar tetkiki, 25-hidroksi vitamin D, doğurganlık potansiyeli olan kadınlar için gebelik testi yapılmalıdır. Mixed kriyoglobulinemi, MPGN gibi renal hastalıklar ile HCV arasında ilişki bulunduğundan HCV ile enfekte hastalar, proteinüri, hematüri, hipertansiyon ve renal fonksiyonları açısından da incelenmelidirler.

Verilecek tedavi rejimi, tedavinin dozu ve süresinin belirlenmesi ve tedaviye cevap olasılığının belirlenmesi açısından HCV genotip tayini önemlidir. Genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların ELISA ile gösterilmesi yöntemiyle HCV genotipi serolojik olarak tespit edilmektedir. HCV genotip tayininde kullanılan diğer yöntemler, direkt sekans analizleri ve revers hibridizasyon yöntemleridir.

KHC hastalığının progresyonunda fibrozis varlığı ve derecesi önemli belirteçlerdendir. Karaciğerde fibrozis (stage/evre) ve nekroinflamasyonun (grade/derece) şiddetinin belirlenmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir (77). Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi Knodell, METAVIR ve Ishak gibi skorlama sistemleri ile derecelendirilmiştir. Skorlama sistemlerinin karşılaştırılması tablo 2.2'de gösterilmiştir. Ancak yeterli miktarda örnek alınamaması, farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerin görülebilmesi ve biyopsiye bağlı komplikasyonlar gibi nedenlerden dolayı alternatif non-invaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (77). Buna yönelik fibrozisi ortaya koyacak serum belirteçleri gruplarından oluşan paneller geliştirilmiştir. Bu panellerden biri Fibrotest-ActiTest olup haptoglobulin, alfa-2-makroglobulin, gama-glutamil transpeptidaz, total bilirubin, apolipoprotein A1 ve ALT olmak üzere altı parametrenin kantitatif sonuçlarını içermektedir (78). Diğer bir yöntem pulse-eko ultrasonografi ile karaciğerin sertliğini ölçmeye yarayan transient elastografi (FibroScan; Echosens)'dir. Bir klinik çalışmada FibroScan ve Fibrotest-ActiTest kombinasyonunun KHC enfeksiyonu olan hastaların karaciğer biyopsi sonuçları ile yüksek oranda uyumlu olduğu gösterilmiştir (79).

Tablo 2.2. Karaciğer biyopsisi bulguları ve çeşitli sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması.

Geleneksel Tanım	**METAVIR**	**Knodell**	**ISHAK**
Fibroz yok	F0	0	0
Bazı alanlarda portal fibroz	F1	1	1
Çoğu alanlarda portal fibroz	F1	1	2
Az sayıda köprüleşme fibrozu	F2	3	3
Çok sayıda köprüleşme fibrozu	F3	3	4
İnkomplet siroz	F4	4	5
Siroz	F4	4	6

Karaciğer ultrasonografisi (USG), manyetik rezonans görüntülemesi (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) KHC'nin bir komplikasyonu olan HSK varlığını saptamada başvurulacak tanısal yöntemlerdir.

Sirozu olan hastalarda verilecek tedavi rejimi hastalığın evresine göre yapıldığından sirotik hastalar tedavi öncesinde Child-Turcotte-Pugh (CTP) evreleme sistemine göre sınıflandırılmalıdır. CTP sınıflandırması Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması.

	1 puan	2 puan	3 puan
Total bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı uzama (sn) (INR)	<4 (<1.7)	4-6 (1.7-2.3)	>6 (>2.3)
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

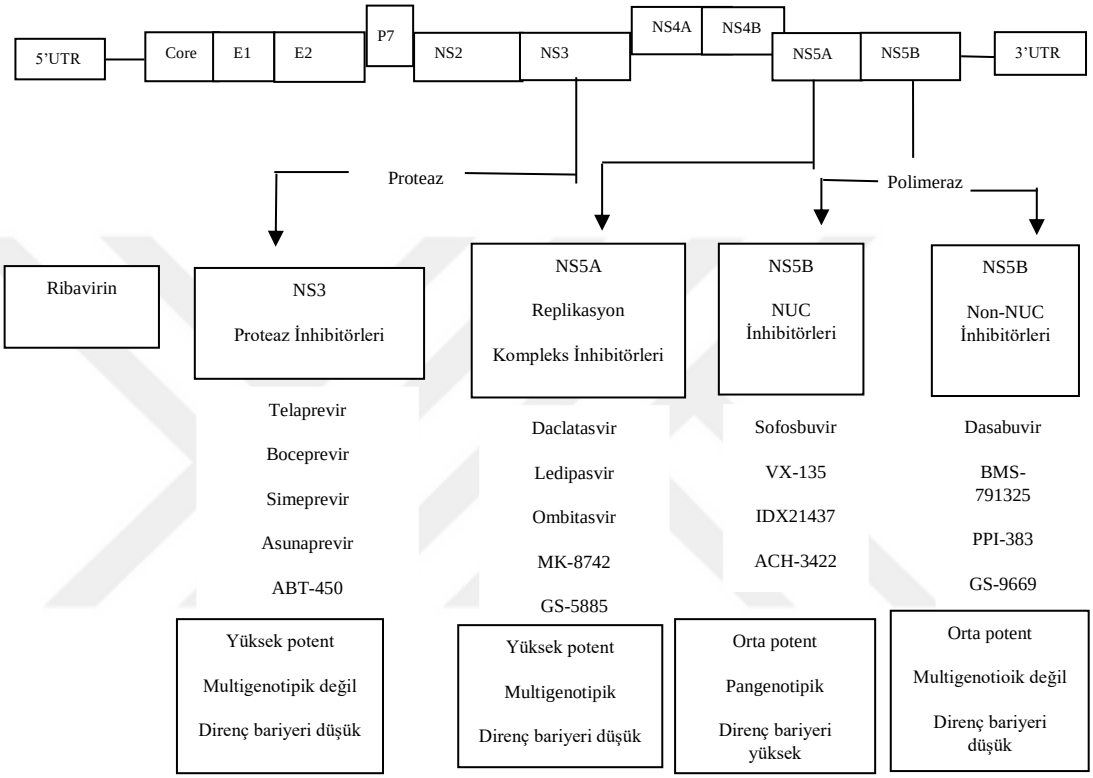
A:5-6 (iyi kompanse hastalık) B:7-9 (ciddi fonksiyonel bozukluk) C:10-15 (dekompanse siroz)

2.6. Tedavi

Son zamanlarda geliştirilen yeni tedavilerle HCV enfeksiyonunda azalma olmasına karşın son dönem karaciğer hastalığı nedeniyle maliyetlerde artış olmaktadır. KHC enfeksiyonunda toplam tedavi maliyetinin önümüzdeki 20 yılda en az 30 milyar dolar veya 85 milyar dolar olması öngörülmektedir (80). HCV hem akut hem de kronik hepatite neden olabilir. Akut süreç kendini sınırlar, nadiren karaciğer yetmezliğine neden olur ve genellikle kronik enfeksiyona (%75-85) ilerler. KHC enfeksiyonu yıllar içinde ilerler, hastaların bir kısmında siroz, HSK ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacı doğurur. Tedavinin hedefi; (i) hepatit nekroinflamasyon, fibrozis, siroz, dekompanse siroz, HSK, şiddetli extrahepatik bulgular ve ölüm gibi HCV ilişkili karaciğer komplikasyonları ve extrahepatik hastalıkları engellemek; (ii) yaşam kalitesini arttırmak ve damgalanmayı gidermek; (iii) bulaşı engellemek amacıyla KVY'a ulaşmak olarak tanımlanabilecek HCV RNA'nın eradike edilmesidir. KVY'a ulaşmak klinik iyileşme ile ilişkilidir. Bu nedenle başka bir nedenden dolayı beklenen yaşam süresi 12 aydan kısa olan hastalar hariç viral pozitifliği olan tüm kronik HCV enfeksiyonu bulunan hastalar tedavi açısından değerlendirilmelidir.

HCV enfeksiyonu tedavisinde yıllar içinde belirgin değişiklikler olmuştur. İlk olarak klasik interferon tedavide kullanılmış ancak tedavi başarısı düşük (%20) olmakla birlikte yan etkileri oldukça fazla olmuştur. Daha sonra ribavirin ile kombine edildiğinde başarı şansı bir miktar artmış (%40) ancak yan etki sıklığı devam etmiştir. Pegilasyon ile interferon yarı ömrü uzatılıp (PEG-IFN) ribavirin ile kombine edildiğinde başarı oranı %66'ya kadar yükselmiştir (81). 2011 yılında ilk kuşak direkt etkili NS3/NS4A proteaz inhibitörü oral ajanlar kullanıma girmiş ancak başarı oranları yüksek olmasına rağmen olumsuz birçok etkileri nedeniyle uzun ömürlü olamamışlardır. Bu olumsuz yan etkiler; etkilerinin kısıtlı, yan etki profillerinin kötü, tedavi sürelerinin uzun, ilaç etkileşimlerinin fazla olması ve ileri evre hastalıkta riskli olmalarıdır (82). KHC enfeksiyonu tedavisinde ideal ilaçlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu tedavilerde en önde gelen beklentiler; KVY oranının %90'ın üzerinde olması, toksisitesinin olmaması ve iyi tolere edilebilmesidir. Bunlara ek olarak kısa tedavi süresi, yüksek direnç bariyeri ve tek ilaçla pangenotipik etki olması tedaviyi daha ideal kılmakla birlikte ilaç-ilaç etkileşimi olmaması ve günde tek tabletle tedavi imkanı da ek kazanımlar sağlayabilmektedir. Yeni kuşak DEA'ların kullanıma

girmesiyle daha kabul edilebilir yan etkilere sahip, çok yüksek KVY oranlarına ulaşabilen, kullanım kolaylığı olan ve önceki tedavilere kıyasla daha kısa süren tedavi imkanı doğmuştur. DEA'ların HCV genomu üzerindeki etki alanları Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. DEA'lar ve özellikleri.

DEA'ların kontrendikasyonları ve kullanımında dikkat edilmesi gereken durumlar azdır. Dikkat edilmesi gereken en önemli durum ilaç etkileşimleridir. Bunun dışında; ileri renal yetmezliği olan (kreatinin klirensi <30 ml/dakika) hastalarda sofosbuvir içeren rejimlerden kaçınılmalı, eğer başka seçenek yoksa nefroloji uzmanı tarafından yakın takip edilmeli ve tedaviye ribavirin eklenecekse dozu 200 mg/gün olmalıdır. Sofosbuvir, amiyodaron kullanmak zorunda olan hastalarda ilaç etkileşimi nedeniyle kontrendikedir. Child-Pugh B veya C dekompanse sirozu olan hastalarda simeprevir, elbasvir-grazoprevir ve ombitasvir-paritaprevir-ritonavir gibi NS3-4A

protez inhibitörlerinden kaçınılmalıdır; çünkü bu hastalarda ilaçların kan düzeyleri değişerek karaciğer toksisitesine neden olabilmektedirler (83).

Tedavi seçeneklerini değerlendirirken HCV genotipi/subtipi, karaciğer hastalığının şiddeti ve/veya önceden aldığı tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bir HCV NS5B nükleotid inhibitörü olan sofosbuvir bir ön ilaçtır ve intrasellüler fosforilasyonla farmakolojik olarak aktif metaboliti olan GS-461203'e dönüştürülür. Günlük 400 mg dozda tek tablet olarak yemeklerle veya aç karına alınır. %80'i renal yolla ve %15 gayta yoluyla atılır. İdrarda sofobuvirin defosforilasyonu sonucunda ortaya çıkan inaktif olan GS-331007 nükleozid metaboliti %78 oranında iken %3.5 oranında sofosbuvir tespit edilmiştir. GS-331007 metaboliti büyük oranda böbrekten aktif sekresyon yoluyla atılır. Bundan dolayı günümüzde ağır renal hasarı olan (eGFR<30ml/dk/1.73m^2) veya son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için GS-331007'nin ciddi maruziyet riski nedeniyle bu grup hastalarda güvenilirliği ve uygun dozu belirlenmemiştir (84). Sofosbuvirin en sık yan etkisi (≥%20) ribavirin ile kombinasyonunda gözlenir ve halsizlik ile baş ağrısıdır. Klinik önemi olmayan hafif kreatinin kinaz, amilaz, lipaz yüksekliği de gözlenebilir. Sofosbuvir sitokrom p450 ile metabolize edilen bir ilaç olmamakla birlikte P-gp tarafından taşınır. Rifampisin, karbamazepin, fenitoin veya sarı kantoron otu gibi güçlü P-gp indükleyicileri sofosbuvirin plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürerek tedavi edici etkinliğinin azalmasına neden olabilirler. Antiaritmik ilaçlarla birlikte kullanımında kardiyak toksisite görülmekle birlikte özellikle amiyodaron ile birlikte kullanımında sıklıkla tedavinin ikinci haftasından sonra olmak üzere saatler veya günler sonra bile görülebilen ciddi bradikardi gelişebilmektedir. Amiyodaron yarı ömrü uzun bir ilaç olduğu için kalp pili olmayan hastalarda amiyodaron kesilerek sofosbuvir içeren bir tedavi rejimi başlanacaksa üç ay beklenmesi önerilmektedir (85).

Sofosbuvir ve ledipasvir (LDV/SOF) tek bir tablet içinde 400 mg sofosbuvir ve 90 mg ledipasvir sabit dozlarında kombine halde bulunur, yemeklerle birlikte veya aç karına günde tek doz alınır. Ledipasvirin yüksek potent özelliği sayesinde sofosbuvir ile kombinasyonunda tedavi etkinliği artmaktadır. Ledipasvir temel olarak değişmeden safra ile atılır, çok az bir kısmı (yaklaşık %1) renal yolla atılır. Ledipasvir plazma konsantrasyonu şiddetli karaciğer yetmezliği olan ve normal karaciğer

fonksiyonlarına sahip hastalar arasında farklılık göstermez. Bu kombinasyonun en sık yan etkileri halsizlik ve baş ağrısıdır. Ledipasvirin hepatik organik anyon taşıyan proteini (OATP) inhibe ettiği düşünüldüğünden rosuvastatin başta olmak üzere statin grubu antilipemik ilaçlarla birlikte kullanımı önerilmez. Ledipasvirin çözünürlüğü pH arttıkça azaldığı için H2 reseptör antagonistleri, antasidler, proton pompa inhibitörleri gibi gastrik pH'yı arttıran ilaçlar ile birlikte kullanıldığında serum konsantrasyonu düşebilir. Birlikte kullanılmaları gerekiyorsa eşzamanlı olarak ya da 12 saat ara ile verilmelidirler (85).

Paritaprevir primer olarak CYP3A4 ile metabolize edilen bir proteaz inhibitörüdür ve farmakokinetik etki güçlendirici olarak CYP3A4 inhibitörü olan düşük doz ritonavir ile birlikte verilir. Ombitasvir bir NS5A inhibitörüdür ve paritaprevir/ritonavir ile kombine bulunur. Bu kombinasyonun önerilen dozu 50 mg ritonavir/75 mg paritaprevir/12.5 mg ombitasvir içeren tabletten günde tek sefer yemekle birlikte 2 adettir. Dasabuvir non-nükleozid HCV RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür, 250 mg dozdaki tabletten günde 2 kez alınır ve genotip 1 hastalarında ritonavir/paritaprevir/ombitasvir ile kombine edilir. Paritaprevir ve ombitasvir gayta ile atılır, dasabuvir karaciğerde metabolize edilir ve temel olarak safra ile atılır. Karaciğer yetmezliğinde ilaçların farmakokinetiğinin araştırıldığı çalışmalarda şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh C) paritaprevir düzeyinin 9.5 kat, dasabuvir düzeyinin 3.3 kat arttığı ve ombitasvir düzeyinin %54 azaldığı gösterilmiştir. Child-Pugh evre B'de paritaprevir düzeyi %62 artar ve ombitasvir düzeyi %30 azalır. Bu nedenle orta ve şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh B-C) dasabuvir kombinasyonu olsun olmasın paritaprevir/ritonavir/ombitasvir kombinasyonu kullanılmamalıdır. Şiddetli renal yetmezlikte (kreatinin klirensi 15-29 ml/dk) paritaprevir %45, ritonavir %114 ve dasabuvir %50 oranında artar. Ancak bu ilaçların şiddetli renal yetmezlikte ve hatta hemodiyaliz uygulanan hastalarda doz ayarlamasına ihtiyaç yoktur. En sık karşılaşılan yan etkiler, halsizlik ve bulantıdır. Ritonavir güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olduğundan dolayı bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçlarla (alfuzosin, simvastatin, atorvastatin, amiyodaron, ergot türevleri, sildenafil) birlikte kullanıldığında plazma konsantrasyonu artabilir, bu nedenle birlikte kullanımları kontrendikedir (85).

Ribavirin, DEA ilaç grubundan değildir, hücre içi guanozin trifosfat azalması ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu yaparak viral replikasyonu baskılar. 200 mg tablet formunda bulunur ve kiloya göre doz ayarı yapılır. Başlıca yan etkileri; öksürük, döküntü ve hemolitik anemi olup yan etki yönetimi doz azaltılarak yapılır. Deneysel hayvan çalışmalarında belirgin teratojenik ve embriyotoksik etkileri olduğu gösterilmiştir; bu nedenle ribavirin tedavisi alacak olan hastalar tedavi süresince ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar etkin bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Ribavirin ilaç-ilaç etkileşimi fazla olmayan bir ilaçtır ve ileri evre böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılmalıdır (85).

Verilen tedaviye tanıt değerlendirmesi HCV RNA ölçümleriyle yapılır. Tedavinin 2. ve 4. haftasında (opsiyonel), tedavi bitiminde, tedaviden 12 hafta ve 24 hafta sonra (KVY12 ve KVY24) HCV RNA bakılmalıdır. Sonuçların tutarlı olması için HCV RNA düzeylerinin aralıklı ölçümü aynı yöntemle yapılmalıdır.

İleri evre fibrozisi (METAVIR F3) ve sirozu olan hastalar, tedavi sonrası KVY sağlansa bile HSK'e yönelik 6 ayda bir ultrason ile ve siroz komplikasyonlarına yönelik belli aralıklarla takibe devam edilmelidir (85).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, viral pozitifliği olan HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalarının Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) (Tablo 3.1 ve Tablo 3.2) kurallarına göre aldıkları direkt etkili antiviral ajanların etkinliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla, 01.06.2015 ile 14.02.2018 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalına başvuran 180 kronik viral hepatit C hastası dahil edildi. 24 Mayıs 2018 tarih ve 2018/10 karar sayılı Etik Kurul onayı alındı.

Çalışmamız retrospektif olup hasta dosyaları incelenerek veriler toplanmıştır; ancak anlatım dilinin kolay anlaşılabilir olması amacıyla çalışma metninde fiillerde görülen geçmiş zaman kullanılmıştır.

Çalışmayla ilgili olarak hastaların tedavi süresince yapılan Gastroenteroloji poliklinik takipleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların ilk poliklinik başvurusunda kaydedilen HCV pozitifliğini ne kadar zamandır bildikleri, komorbid hastalıkları, alkol kullanımı, boy ve kilo ölçümleri bilgilerini içeren dosyalar incelendi. Tedavi başlandıktan sonra aylık poliklinik kontrollerine çağırılan hastaların çalışılan sodyum, kreatinin, ALT, aspartataminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, albümin, hemostaz, tam kan sayımı ve HCV RNA sonuçları kaydedildi, herhangi bir yan etki gelişip gelişmediği dosyalardan ve hastalara telefon ile ulaşılarak öğrenildi.

HCV RNA, alt sınırı 15 IU/mL olan real-time PZR yöntemi ile çalışıldı. Tam kan sayımı laser optik yöntemi ile ''Beckman Coulter LH 750'' cihazında, hemostaz ''Siemens BCS XP'' cihazında, biyokimya tetkikleri ''Roche modular'' cihazında çalışıldı.

Hastalara yapılan karın görüntülemesi (USG, BT, MR) sonuçları incelenerek hepatosteatoz, asit, siroz bulguları ve karaciğerde kitle olup olmadığı tespit edildi. Laboratuvar ve radyolojik olarak siroz tespit edilen, trombosit değeri 80.000/mm^3' den düşük, protrombin zamanında 3 saniyeden fazla uzama, kanama eğilimini arttıran hastalık varlığı, kronik böbrek yetmezliği/böbrek nakli, biyopsiye engel teşkil edecek bir yer kaplayıcı lezyon varlığı veya tedavi deneyimli hastalar dışındaki tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. Yapılan karaciğer biyopsisi raporları incelenerek ISHAK

skorlama sistemi ile nekroinflamatuar düzey ve fibrozis düzeyi tespit edildi. Hastanın fibrozis skoru 4-5-6 olması, trombosit sayısının 100.000/mm^3'den az olması ve protrombin zamanında 3 saniyeden fazla uzama olması kompanse siroz olarak kabul edildi. Asit varlığı, hepatik ensefalopati ve varis kanaması olması dekompanse siroz olarak kabul edildi. CTP evreleme sistemine göre evre A kompanse siroz, evre B dekompanse siroz olarak değerlendirildi.

Tablo 3.1. SUT* kurallarına göre tedavi deneyimi olmayan kronik hepatit C hastalarında tedavi.

Genotip 1	Nonsirotik	Gp 1a	PrOD + RBV, 12 hafta
		Gp 1b	PrOD, 12 hafta
	Sirotik	Gp 1a, Child A	PrOD + RBV, 24 hafta
		Gp1b, Child A	PrOD, 12 hafta
		Gp1a/1b, Child B/C	LDV/SOF, 24 hafta
		Gp1a/1b, Child B/C	LDV/SOF + RBV, 12 hafta
Genotip 2	Nonsirotik	Child A	SOF + RBV, 12 hafta
	Sirotik		
Genotip 3	Nonsirotik sirotik	Child A	SOF + RBV, 24 hafta
	Sirotik	Child A	LDV/SOF + RBV, 24 hafta
Genotip 4	Nonsirotik		PrO + RBV, 12 hafta
	Sirotik	Child A	PrO + RBV, 12 hafta
		Child B/C	LDV/SOF + RBV, 12 hafta
			LDV/SOF, 24 hafta

*: 25.03.2017 tarihli 30018 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ
Gp: genotip, PrO: paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, D: dasabuvir, LDV/SOF: ledipasvir + sofosbuvir, RBV:ribavirin.

Tablo 3.2. SUT* kurallarına göre tedavi deneyimli kronik hepatit C hastalarında tedavi.

Genotip 1	Nonsirotik	Gp 1a	PrOD + RBV, 12 hafta
		Gp 1b	PrOD, 12 hafta
		Gp 1a/1b	LDV/SOF + RBV, 12 hafta
			LDV/SOF, 24 hafta
	Sirotik	Gp 1a, Child A	PrOD + RBV, 24 hafta
		Gp 1b, Child A	PrOD, 12 hafta
		Gp 1a/1b, Child A/B/C	LDV/SOF + RBV, 12 hafta
			LDV/SOF, 24 hafta
Genotip 2	Nonsirotik		SOF + RBV, 12 hafta
	Sirotik, Child A		SOF + RBV, 12 hafta
Genotip 3	Nonsirotik		SOF + RBV, 24 hafta
	Sirotik, Child A		SOF + RBV, 24 hafta
	Sirotik, Child A		LDV/SOF + RBV, 24 hafta
Genotip 4	Nonsirotik		PrO + RBV, 12 hafta
			LDV/SOF + RBV, 12 hafta
			LDV/SOF + RBV, 24 hafta
	Sirotik, Child A		PrO + RBV, 12 hafta
			LDV/SOF + RBV, 12 hafta
			LDV/SOF + RBV, 24 hafta
	Sirotik, Child B/C		LDV/SOF + RBV, 12 hafta
			LDV/SOF + RBV, 24 hafta

*: 25.03.2017 tarihli 30018 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ
Gp: genotip, PrO: paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, D: dasabuvir, LDV/SOF: ledipasvir + sofosbuvir, RBV:ribavirin.

Hastaların tedavi öncesi Child-Turcotte-Pugh sınıflaması ile karaciğer hastalık evresi belirlendi. İleri karaciğer hastalığı olan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MELD skorları Formül 3.1 veya Formül 3.2 ile hesaplandı.

MELD skoru = 0.957 × log e (Cre mg/dl) + 0.378 × log e (Bil mg/dl) + 1.120 × log e (INR) + 0.643 (3.1).

MELD skoru = (9.6 × Cre mg/dl) + (3.8 × Bil mg/dl) + (11.2 × INR) (3.2).

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Nicel değişkenlere ait özet değerler ortalama +/- standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak, nitel değişkenlere ait özet değerler ise frekans ve yüzde olarak gösterildi. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan bağımlı örneklerin karşılaştırılması bağımlı örneklerde t testi ile, normal dağılmayan durumda ise Wilcoxon testi ile yapıldı. Bağımsız iki gruba ait oranların karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. $P<0.05$ olarak elde edilen sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza kronik viral hepatit C hastalığı olan 180 hasta alındı. Hastaların 15 tanesi takiplerine devam etmediği için demografik verileri ve karaciğer hastalık durumu ile ilgili veriler analiz edildi; ancak antiviral tedavi ile ilgili veriler analiz edilirken bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Demografik veriler incelendiğinde hastaların yaş ortalamaları 63.3±11.1 yıldı. Hastaların altmış altısı (%36.7) erkek ve yüz on dördü (%63.3) kadındı. Hastalar ortalama 7.9±7.6 yıldır hastalıklarını biliyorlardı. Hastaların tedavi öncesi ortalama HCV RNA düzeyleri 3.142.260 IU/mL idi. Hastaların kırk dördü (%24.4) HCV genotip 1a, yüz yirmi dokuzu (%71.7) HCV genotip 1b, dördü (%2.2) HCV genotip 3 ve üçü (%1.7) HCV genotip 4 ile enfekteydi. Karaciğer hastalığı progresyonu için risk faktörleri açısından bakıldığında altmış altısında (%36.7) erkek cinsiyet, dördünde (%2.2) alkol kullanımı, dördünde (%2.2) HBV koenfeksiyonu, altmış sekizinde (%37.8) abdominal USG ile tespit edilmiş steatohepatit ve otuzunda (%16.7) obezite mevcuttu. Hastaların bazılarında birden fazla risk faktörü mevcuttu. Hastaların beşinde (%2.8) HSK gelişmişti ve altı (%3.3) hastanın karaciğer transplantasyonu öyküsü mevcuttu.

Hastalarda ek hastalık olarak en sık hipertansiyon ve ikinci sıklıkta diyabetes mellitus bulunmaktaydı (Tablo 4.1).

Hastaların elli dokuzuna (%32.6) karaciğer biyopsisi yapıldı, kalan yüz yirmi bir hastaya klinik olarak tespit edilmiş olan siroz varlığı (%42.9), tedavi deneyimi (%40.4), kronik renal yetmezlik (%18.1), koagülopati (%9), karaciğerde biyopsiye engel teşkil edecek yer kaplayan oluşum (%2.4), renal transplantasyon (%6.6) ve karaciğer transplantasyonu öyküsü (%1.6) nedeniyle biyopsi yapılamadı. Bazı hastalarda biyopsiye engel teşkil edecek birden fazla neden mevcuttu, örneğin tedavi deneyimi ve kronik renal yetmezlik olması gibi. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların HCV genotiplerine göre fibrozis skorları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Hastaların klinik, laboratuvar ve biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde doksan sekiz hasta (%54.4) kronik hepatit ve seksen iki hasta (%45.5) sirozdu. Sirozu olan hastaların elli dokuzu (%71.9) kompanse siroz ve yirmi üçü (%28.04) dekompanse

sirozdu. En sık dekompansasyon bulgusu asitti (%86.9). HCV genotiplerine göre karaciğer hastalık durumu ve evresi Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların ek hastalıkları.

Ek hastalık	n (%)
Hipertansiyon	72 (40)
Diyabetes mellitus	50 (27.7)
Kronik renal yetmezlik/ Renal transplant	29 (16.1)
Astım	26 (14.4)
Hipotroidi	21 (11.6)
Malignite (HSK, mide, kolon, meme, endometriyum, hematolojik)	18 (10)
Koroner arter hastalığı	10 (5.5)
Diğer (faktör eksikliği, romatoid artrit, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, osteoporoz, Ailevi Akdeniz Ateşi)	25 (13.8)

Tablo 4.2. HCV genotiplerine göre karaciğer fibrozis skorları.

Fibrozis skoru	HCV genotip				Total
	1a	1b	3	4	
0	2	0	0	0	2
1	0	6	0	0	6
2	1	10	0	1	12
3	4	14	2	0	20
4	1	2	0	0	3
5	1	8	0	0	9
6	0	6	0	1	7
Biyopsi yapılmayıp klinik olarak siroz	13	49	1	0	63

Hastaların elli yedisi (%31.6) daha önce en az bir tedavi almıştı. Hastaların elli dördü bir kez, ikisi iki kez ve biri üç kez tedavi almıştı (Tablo 4.4 ve Tablo 4.5). Bu tedavilerin tamamı interferon içeriyordu. Üç hasta interferon ve ribavirine ek olarak bir proteaz inhibitörü almıştı. Daha önce tedavi alan hastaların on beşi nüks olmuş, kırk ikisi ise tedaviye yanıtsızdı.

Tablo 4.3. HCV genotiplerine göre karaciğer hastalık durumu ve evresi.

	HCV genotip				Total
	1a	1b	3	4	
Hepatit	29	64	3	2	98
Kompanse siroz	9	48	1	1	59
Dekompanse siroz	6	17	0	0	23
Child-Pugh evre A	9	48	1	1	59
Child-Pugh evre B	5	16	0	0	21
Child-Pugh evre C	1	1	0	0	2

Tablo 4.4. Tedavi deneyimli hastaların daha önce aldıkları tedaviler.

	IFN	PEG-IFN	PEG-IFN+RBV	PEG-IFN+RBV+Boc/Tel
LDV/SOF	2	4	33	3
LDV/SOF+RBV			5	
PrOD	1		6	
PrOD+RBV		2	1	

Tablo 4.5. Tedavi deneyimli ve naiv hastalara başlanan DEA ajanlar.

	LDV/SOF		PrOD		SOF		PrO	
	+RBV	-RBV	+RBV	-RBV	+RBV	-RBV	+RBV	-RBV
Tedavi deneyimli	5	42	3	7	-	-	-	-
Naiv	3	28	17	56	3	-	1	-

Çalışmaya dahil edilen yüz seksen hastaya SUT kuralları gereği tedavi başlanmasına rağmen hastaların on beş tanesi poliklinik kontrollerine devam etmediği için antiviral tedavi ile ilgili verileri çalışmaya dahil edilmedi. Kalan yüz altmış beş hastanın yedisine on iki hafta süreyle LDV/SOF ile RBV; bir hastaya yirmi dört hafta süreyle LDV/SOF ve RBV; yetmiş hastaya yirmi dört hafta süreyle LDV/SOF tedavisi verilmesi planlandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastalara verilen DEA tedaviler ve tedavi süreleri.

	LDV/SOF		PrOD		SOF		PrO	
	+RBV	-RBV	+RBV	-RBV	+RBV	-RBV	+RBV	-RBV
12 hafta	7	-	18	63	-	-	1	-
24 hafta	1	70	2	-	3	-	-	-

LDV/SOF tedavisi başlanan hastalardan; MELD skoru dokuz olan bir hasta tedavinin on yedinci haftasında hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit ve hepatorenal sendrom nedeniyle eksitus oldu. Bir hastada tedavinin onuncu gününde kognitif fonksiyonlarda bozulma gelişmesi üzerine ve başka bir hastada ilk tabletten sonra nefes darlığı, hipotansiyon ve döküntü gelişmesi üzerine tedavi sonlandırıldı. Böylelikle LDV/SOF tedavisi alan yetmiş hastadan biri tedavi sırasında eksitus oldu, ikisinde (%2.8) yan etki nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Tedaviye devam edebilen altmış yedi hastanın onunda (%14.2) en az bir yan etki görüldü. En sık görülen yan etkiler; bulantı (%5.7) ve halsizlikti (%4.2). LDV/SOF + RBV tedavisi alan sekiz

hastadan üçünde (%37.5) en az bir yan etki gelişti; en sık gelişen yan etki dispepsiydi (%25). LDV/SOF tedavi rejiminde gelişen yan etkiler Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

LDV/SOF tedavisi sırasında eksitus olan hasta siroz komplikasyonları nedeniyle eksitus olduğundan eksitusun ilaca bağlı olduğu düşünülmedi ve çalışma dışı bırakıldı. Tedavisini tamamlayan altmış dokuz hastanın tedavi sonu HCV RNA negatiflik oranı %95.6 (66/69) idi. Üç hastadan ikisi yan etki nedeniyle tedavinin kesildiği hastalardı. Diğeri yirmi dört hafta tedaviyi tamamlayıp tedavi sonu HCV RNA pozitif olan bir hasta idi; ancak bu hastanın tedavi bitiminden on iki hafta ve yirmi dört hafta sonra bakılan HCV RNA düzeyi negatifti. Buna karşılık; tedavi sonu HCV RNA düzeyi negatif olan bir hastanın tedavi bitiminden on iki hafta sonra bakılan HCV RNA düzeyi pozitif olarak ölçüldü ve sonraki takiplerinde de pozitiflik devam etti. LDV/SOF tedavisini tamamlayan altmış dokuz hastadan on iki tanesi tedaviden sonra takiplerine devam etmedi. Takiplerine devam eden elli yedi hastanın tedaviden on iki hafta ve yirmi dört hafta sonra bakılan kalıcı cevap oranı %94.7 (54/57) idi.

Tablo 4.7. LDV/SOF tedavisinde gelişen yan etkiler.

	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV
	n (%)	n (%)
Bulantı	4 (5.7)	1 (12.5)
Halsizlik	3 (4.2)	0
Baş ağrısı	2 (2.8)	0
Uyku hali	2 (2.8)	0
Dispepsi	1 (1.4)	2 (25)
Karın ağrısı	1 (1.4)	1 (12.5)
Baş dönmesi	1 (1.4)	0
Dil ve dudakta uyuşma	1 (1.4)	0

LDV/SOF alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri ve MELD skorları karşılaştırıldığında ALT, AST, total bilirübin, direkt bilirübin

değerlerinde anlamlı olarak düşme, albümin değerinde anlamlı olarak yükselme ve MELD skorlarında anlamlı olarak düşme olduğu görüldü. Trombosit, beyaz küre ve hemoglobin değerlerinde anlamlı değişiklik görülmedi (Tablo 4.8).

LDV/SOF + RBV tedavisini on iki hafta süreyle alan sekiz hastanın tamamında tedavi sonu HCV RNA'sı negatifti. Tedaviden sonra üç hasta takiplerine devam etmedi. Tedavi sonrası takiplerine devam edilen beş hastanın tamamında tedavi bitiminden on iki ve yirmi dördüncü hafta HCV RNA'ları negatifti. LDV/SOF + RBV alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri ve MELD skorları karşılaştırıldığında sadece AST değerlerinde anlamlı olarak düşüş olduğu görüldü, diğer değerlerde anlamlı değişiklik görülmedi.

Tablo 4.8. LDV/SOF alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p*
ALT (U/L)	46	18	<0.005
AST (U/L)	51	25.5	<0.005
Total bilirübin (mg/dL)	0.82	0.76	0.021
Direkt bilirübin (mg/dL)	0.39	0.27	<0.005
Albümin (g/dL)	3.9	4	0.005
MELD	9	8	0.045

*: $p<0.05$ anlamlı

Hastaların on sekizine on iki hafta süreyle Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir (PrOD) ve RBV; iki hastaya yirmi dört hafta süreyle PrOD ve RBV; altmış üç hastaya on iki hafta süreyle PrOD tedavileri verilmesi planlandı. PrOD tedavisi başlanan MELD skoru dokuz olan bir hasta tedavinin üçüncü haftasında pnömoni nedenli eksitus oldu. Bir hastada hiperbilirübinemi gelişmesi ve başka bir hastada da iki tabletten sonra hipoksi, taşikardi, nefes darlığı, çarpıntı gelişmesi üzerine tedavi sonlandırıldı.

PrOD tedavisi alan toplam altmış üç hastadan biri tedavi sırasında eksitus oldu, ikisinde (%3.1) yan etki gelişmesi üzerine tedavi sonlandırıldı. Kalan altmış hastanın on beşinde (%25) en az bir yan etki gözlendi. En sık görülen yan etkiler; kaşıntı (%13.3) ve halsizlikti (%8.3). PrOD + RBV alan hastaların sekizinde (%40) en az bir yan etki gözlendi. En sık görülen yan etkiler; kaşıntı (%10), halsizlik (%10) ve bulantıydı (%10). Gelişen yan etkiler Tablo 4.9'te gösterilmiştir.

PrOD tedavisi alıp tedavi sırasında eksitus olan hastada ölüm nedeni pnömoniydi. Bu nedenle ilaca bağlı mortalite düşünülmediğinden hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan altmış iki hastanın tedavi sonu HCV RNA negatiflik oranı %90.3 (56/62) idi. Tedavisini tamamlayıp tedavi bitiminde HCV RNA pozitif olan dört hasta vardı. Bunlardan üçünün tedavi bitiminden on iki hafta sonra bakılan HCV RNA düzeyi negatifti. Dördüncü hastanın HCV RNA düzeyi 16 IU/mL idi ve eşik değer olan 15 IU/mL üst sınıra çok yakındı; ancak hasta takiplerine devam etmedi. Bir hasta tedavi bitiminden bir ay sonra eksitus oldu ve dokuz hasta tedavi bittikten sonra takiplerine devam etmedi, takiplerine devam eden elli iki hastanın tedaviden on iki hafta ve yirmi dört hafta sonraki kalıcı cevap oranı %96.1 (50/52) idi.

Tablo 4.9. PrOD ve PrOD+RBV tedavisinde gelişen yan etkiler.

	PrOD	PrOD+RBV
	n (%)	n (%)
Kaşıntı	8 (13.3)	2 (10)
Halsizlik	5 (8.3)	2 (10)
Bulantı	4 (6.6)	2 (10)
Baş dönmesi	2 (3.3)	1 (5)
Döküntü	1 (1.6)	1 (5)
Baş ağrısı	1 (1.6)	0
Uykusuzluk	0	1 (5)
Kabızlık	0	1 (5)
Saç dökülmesi	0	1 (5)

PrOD alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar ve MELD skorları karşılaştırıldığında ALT, AST ve hemoglobin değerlerinde anlamlı düşme, trombosit değerlerinde anlamlı yükselme ve MELD skorlarında anlamlı bir düşüş olduğu görüldü. Total bilirübin, direkt bilirübin, albümin ve beyaz küre değerlerinde anlamlı değişiklik görülmedi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. PrOD tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
ALT (U/L)	32	13	<0.005
AST (U/L)	32	17	<0.005
Trombosit (10^3/uL)	185	207	0.043
Hemoglobin (g/dL)	13.3	12.6	0.008
MELD	8	7	0.003

PrOD + RBV tedavisi alan toplam yirmi hastanın tamamı tedaviyi tamamladı ve bu hastaların tedavi bitimi HCV RNA negatiflik oranı %85 (17/20) idi. Tedavi sonu HCV RNA pozitifliği olan üç hastadan ikisinin tedaviden on iki hafta sonraki HCV RNA düzeyi negatifti. Takiplerine devam eden hastaların tedavi bitiminden on iki hafta sonraki kalıcı cevap oranı %95 (19/20) idi.

PrOD + RBV alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar ve MELD skorları karşılaştırıldığında ALT, AST ve hemoglobin değerlerinde anlamlı düşme ve albümin değerinde anlamlı yükselme olduğu görüldü. Total bilirübin, direkt bilirübin, trombosit, beyaz küre ve MELD skorlarında anlamlı değişiklik olmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. PrOD ve RBV alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
ALT (U/L)	29	10	<0.005
AST (U/L)	29	13.5	<0.005
Albümin (g/dL)	4	4.2	0.020
Hemoglobin (g/dL)	13	11.2	0.001

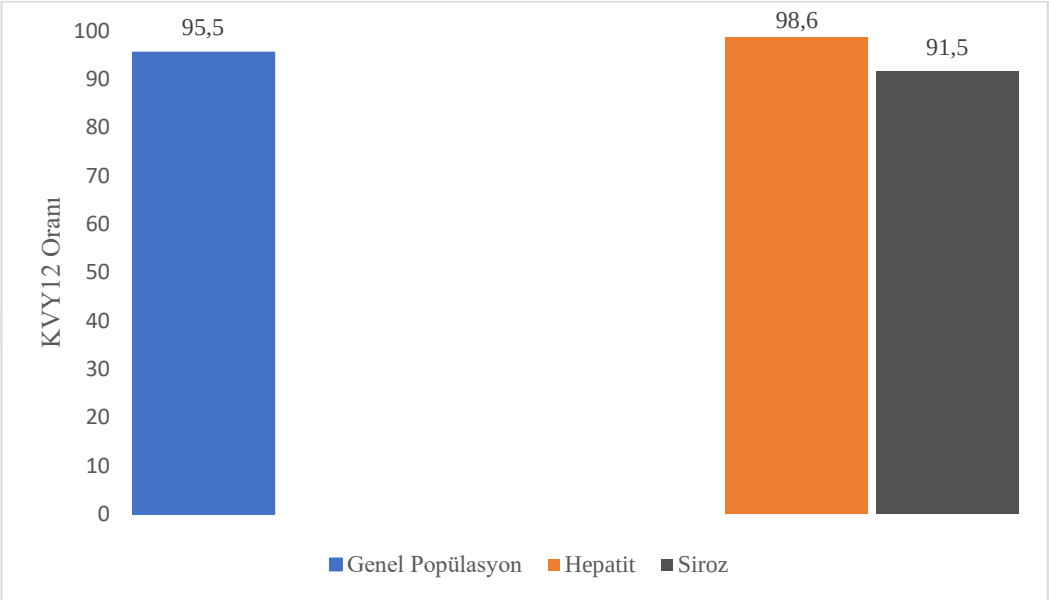
HCV genotip 3 ile enfekte olan üç hastaya yirmi dört hafta süreyle SOF ile RBV verildi. Bu üç hastadan ikisinde kalıcı viral cevap sağlandı. Bir hasta tedavi bitiminden sonra takipsiz kaldı. HCV genotip 4 ile enfekte üç hastadan birine on iki hafta süreyle Paritaprevir, Ritonavir, Ombitasvir ile RBV tedavisi verildi. Diğer iki hastaya yirmi dört hafta süreyle LDV/SOF verildi. Tedavisini tamamlayan üç hastanın tamamında kalıcı viral cevap sağlandı. DEA tedavilerini tamamlayan hastaların tedavi sırasında ve sonrasındaki izlemlerinde HCV RNA negatifliği Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. DEA tedavilerini tamamlayan hastaların HCV RNA negatifliği.

		Tedaviyi tamamlayan (n)	Tedavinin 1. Ayı (n)	Tedavi sonu (n)	KVY12 (n)	KVY24 (n)
LDV/SOF	+RBV	8	4[1]	8	5[1]	5[1]
	-RBV	67	32[2]	64[3]	54°	43[w]
PrOD	+RBV	20	14[y]	17	19	16[ɤ]
	-RBV	60	35ˇ	54˜	50[ɣ]	36[x]

[1]: 3 hastanın bakılmamış. [2]: 12 hastanın bakılmamış. [3]: 4 hastanın bakılmamış.
°: 12 hastanın bakılmamış. [w]: 23 hastanın bakılmamış. [y]: 1 hastanın bakılmamış. [ɤ]: 4 hastanın bakılmamış. ˇ: 18 hastanın bakılmamış. ˜: 2 hastanın bakılmamış. [ɣ]: 10 hastanın bakılmamış. [x]: 24 hastanın bakılmamış.

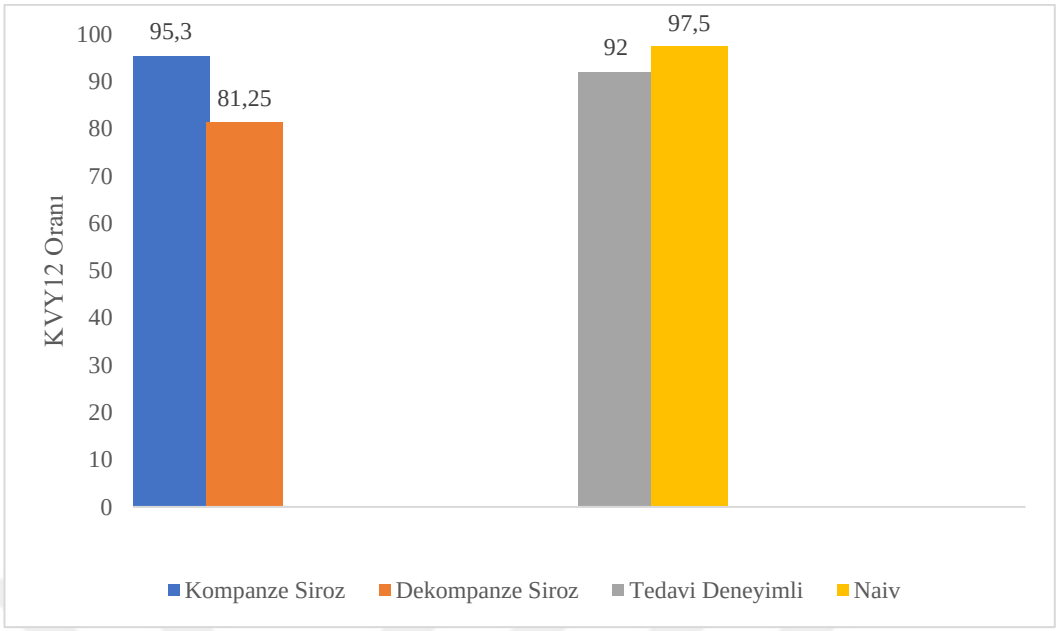
KVY12 oranı hepatit hastalarında siroz hastalarına göre daha yüksekti. Ancak istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. KVY12 oranının farklı hasta gruplarına göre yüzdeleri şekil 4.1'de gösterilmiştir.



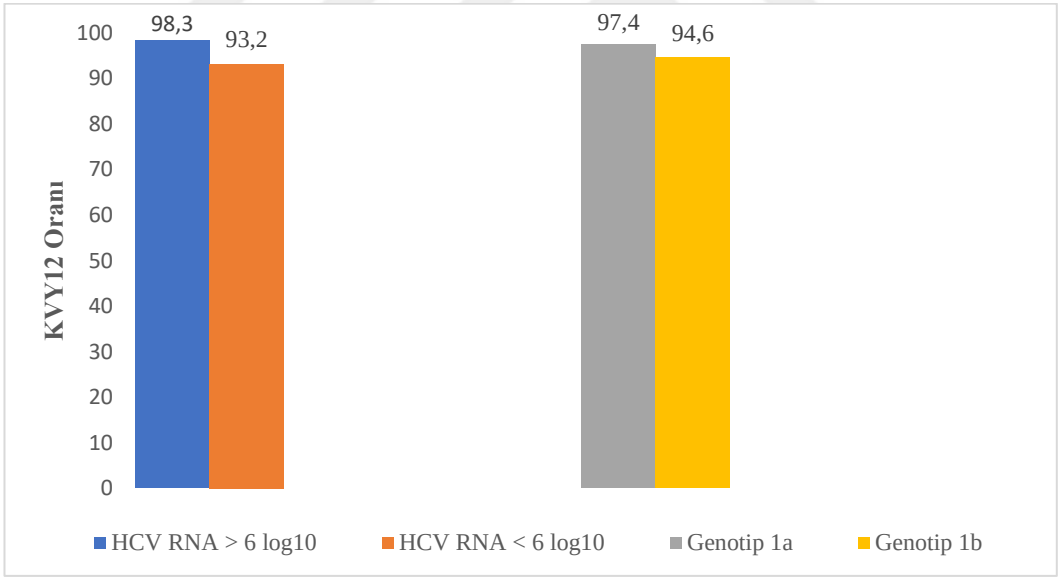
Şekil 4.1. Değişik hasta gruplarında KVY12 oranları.

KVY12 oranı dekompanze siroz hastalarında kompanze siroz hastalarına göre daha düşük saptandı. Tedavi deneyimi olmayan hastalar tedavi deneyimli hastalara göre daha yüksek KVY12 oranına sahipti. Ancak her iki grupta da istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu iki grup hastanın KVY12 oranları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

Genotip 1a ile 1b hastalarında ve HCV RNA düzeyi bir milyon IU/mL'den fazla olan ile az olan hastalar arasında KVY12 oranları bakımından anlamlı fark saptanmadı. Bu hastaların KVY12 oranları Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Değişik hasta gruplarında KVY12 oranları.



Şekil 4.3. Değişik hasta gruplarında KVY12 oranları.

5. TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu, dünya çapında bir sağlık problemidir, yıllık üç ila dört milyon arasında yeni enfeksiyon görülmekle birlikte bazı ülkelerde enfeksiyon oranları %5'e kadar çıkabilmektedir. Kronik enfeksiyon enfekte kişilerde büyük oranda değişik derecelerde karaciğer hastalığı, siroz veya karaciğer kanserine neden olmaktadır. Tüm karaciğer kanserlerinin %25'inden hepatit C sorumlu olup karaciğer nakli için başta gelen endikasyonlardan biridir (86). KHC tedavisinde ilk olarak antiviral etkileri olan konakçı genlerini uyararak HCV çoğalmasını inhibe eden konvansiyonel interferon kullanılmıştır. Bir süre konvansiyonel interferonun uzun etkili formu olan pegile edilmiş formu HCV tedavisinin temelini oluşturmuştur. Pegile interferon sonrasında ribavirin ile kombine edilmiştir; fakat çok sık yan etki gelişmiş ve istenilen tedavi başarısı elde edilememiştir. 2011 yılında birinci kuşak NS3/NS4A proteaz inhibitörü olan doğrudan etkili iki antiviralin (telaprevir, boceprevir) kullanıma girmesi ile tedavi başarısı artmış, ancak tedavideki kısıtlılıklar ve yan etki sıklığı nedeniyle yeni tedavi arayışları devam etmiştir. Yeni kuşak direkt etkili antiviraller olan ledipasvir, sofosbuvir, paritaprevir, ritonavir, ombitasvir ve dasabuvir daha tolere edilebilir, daha az yan etkisi olan ve tedavi başarısı yüksek bir tedavi imkanı sunmuştur. Çalışmamızda DEA tedavi verdiğimiz hastaların dosyaları retrosepktif incelenmiş olup kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların demografik özellikleri, karaciğer hastalık durumu, verilen tedavinin etkinliği ve tedavi yan etkileri ortaya konulmuştur.

Altındiş ve ark. (87)'nın 2009-2014 yılları arasında İstanbul (2888), Kayseri (1550), Mersin (480), Trabzon (444), Zonguldak (359), Malatya (322), İzmir (308), Konya (291), Ankara (192), Diyarbakır (120) ve Van'dan (48) toplam 7002 HCV ile enfekte hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, en sık genotip 1b enfeksiyonu (%67.7) saptanmıştır. Bu çalışmada diğer genotipler sırasıyla subtiplendirme yapılamayan genotip 1 (%7.7), genotip 4 (%7.3), genotip 3 (%6.6), genotip 1a (%5.4), subgenotiplendirme yapılamayan genotip 2 (%3.5), genotip 2a/2c (%1.08), genotip 1a/1b (%0.15), mixt genotip (%0.12), genotip 2b (%0.05), genotip 5 (%0.05), genotip 6 (%0.02), tanımlanamayan genotip (%0.02) şeklindedir. 2009-2014 yılları arasında Eskişehir'de yapılan bir çalışmada HCV genotip dağılımı; %74.4 (subgenotiplendirme yapılamayan) genotip 1, %17.7 genotip 1b, %2.4 genotip 1a, %1.4 genotip 2, %1.9

genotip 3 ve %1.9 genotip 4 şeklinde bulunmuştur (88). Bizim çalışmamızda subgenotip tayini tüm hastalarda yapılmış olup, en çok genotip 1b (%71.7) saptanmıştır, genotip 2 hiçbir hastamızda bulunmazken diğer genotipler benzer oranlarda görülmüştür.

Hastaların enfekte oldukları HCV genotipleri ile karaciğer hastalık progresyonu karşılaştırıldığında yüz yirmi dokuz genotip 1b hastasından altmış beşi (%50.3), kırk dört genotip 1a hastasından on beşinin (%34.09) siroz olduğu görülmüştür. Genotip 3 ve genotip 4 ile ilgili istatistik yapabilmek için yeterli hasta sayısı yoktur. Genotip 1a ile enfekte hastaların hastalık yaşının ortalama 8.41 yıl iken genotip 1b ile efekte hastaların hastalık yaşının ortalama 7.96 yıl olduğu görülmüştür. Genotip 1b enfeksiyonunda siroz gelişme oranı daha yüksek olmasına rağmen siroz gelişmesinde etkili olan diğer faktörler (hastalık süresi, viremi düzeyi, obezite) ile birlikte değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Hastaların tedavi cevaplarına bakıldığında DEA rejimlerinin oldukça başarılı oldukları görülmüştür. Toplam yüz altmış beş hastaya SUT kurallarına uygun olarak DEA rejimlerinden biri başlanmış, iki hasta tedavi sırasında eksitus olmuş ve yirmi beş hasta tedavilerini tamamladıktan sonra takibi bırakmışlardır. Üç hastaya SOF+RBV ve bir hastaya PrO+RBV tedavisi verilmiştir. Takiplerine devam eden LDV/SOF±RBV ve PrOD±RBV tedavisi verilen yüz otuz dört hastadan yüz yirmi sekizinde (%95.5) kalıcı virolojik yanıt (KVY12) sağlanmıştır. Değişik hasta grupları değerlendirildiğinde; sirozu olan hastalarda %91.5 (54/59), hepatit evresindeki hastalarda %98.6 (74/75), kompanse sirozu olanlarda %95.3 (41/43), dekompanse sirozu olanlarda %81.25 (13/16) oranında KVY12 saptanmıştır. Tedavi deneyimli hastalarda %92 (46/50), naiv hastalarda %97.6 (82/84) oranında KVY12 saptanmıştır. Genotip 1a ile enfekte hastalarda %97.4 (38/39), genotip 1b ile enfekte hastalarda %94.6 (88/93), HCV RNA düzeyi 6 log IU/mL'den büyük olanlarda %98.3 (59/60) ve HCV RNA düzeyi 6 log IU/mL'den küçük olanlarda %93.2 (69/74) oranında KVY12 sağlanmıştır. Oransal olarak siroza göre hepatiti olanlarda, dekompanse siroza göre kompanse sirozu olanlarda, tedavi deneyimli olanlara göre naiv hastalarda, genotip 1b ile enfekte hastalara göre genotip1a ile enfekte hastalarda ve HCV RNA düzeyi 6 log'dan büyük olanlarda tedavi başarısı daha yüksek görülmesine rağmen hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Pham ve ark.

(89)'nın 2014-2016 yılları arasında dokuz yüz altı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada KVY12 ölçümlerinin üç yüz altmış sekiz hastada yapıldığı görülmüştür. Aynı çalışmada siroz varlığı tedavi başarısızlığı ile ilşkili bulunmuştur. Dekompanse sirozu olanlarda kompanse sirozu olanlara göre, kompanse sirozu olanlarda sirozu olmayanlara göre anlamlı derecede düşük başarı oranı bulunmuş ve KVY12 sağlanan hastalarda sağlanmayanlara göre HCV RNA düzeyi ortalaması daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da kalıcı viral yanıt oranları benzer şekilde sonuçlanmasına rağmen istatistiksel fark saptanmaması hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda LDV/SOF alan hastalarda KVY12 oranı %94.7 olarak tespit edilmesine rağmen yan etki nedeniyle tedavisi sonlandırılan iki hasta hariç tutulursa tedaviyi tamamlayan hastalarda KVY12 oranı %98.1 olduğu görülmüştür. Kalıcı viral yanıt sağlanamayan hastanın HCV genotip 1b ile enfekte olduğu, HSK geliştiği, dekompanse sirozu olduğu, daha önce IFN, PEG-IFN+RBV tedavilerine yanıtsız olduğu, bir kez telaprevir verilmiş olup tedavinin beşinci haftasında anemi ve trombositopeni nedeniyle tedavinin sonlandırıldığı görülmüştür. Bu hastanın HCV RNA düzeyi, tedavinin ikinci ayında negatifleşip tedavi bitimine kadar negatif olarak kalmıştır; ancak tedavi bitiminden on iki hafta sonraki HCV RNA düzeyi 187000 IU/mL ölçülmüş olup takiplerinde de pozitiflik devam etmiştir. Bu durum direnç ilişkili varyant varlığı ile açıklanabilir. Hepatit C virüsundaki yüksek replikasyon hızı ve RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin hata düzeltme yeteneğinin olmaması neticesinde virüs genomunun NS3, NS5A ve NS5B bölgelerinde meydana gelen mutasyonlar direnç ilişkili varyantların gelişmesine neden olmaktadırlar. Dirençli varyantların çoğu relatif olarak yavaş çoğalır ya da çoğalmazlar ve klinik olarak DEA ajanlara direnç gelişmi ve tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedirler. Hasta bireyde duyarlı ve dirençli virüs varyantları aynı anda bulunabilmektedir. DEA ajanlarla tedavi sonrası duyarlı virüsların yok olması neticesinde HCV RNA düzeyi ölçülemeyecek kadar düşebilmekte, sonrasında dirençli varyantların üremesi ile HCV RNA pozitif ölçülebilmektedir (90). Afdhal ve ark. (91)'nın yaptıkları çalışmada yirmi dört hafta süreyle LDV/SOF tedavisi alan yüz dokuz hastadan yüz sekizinde (%99) KVY12 sağlanmıştır. Bu grupta virolojik relaps görülmemiştir. Öte yandan on iki hafta süreyle LDV/SOF tedavisi verilen yüz dokuz hastadan yedisinde (%6) tedavi

bitiminden sonra virolojik relaps görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer tedavi başarısı çıkmış olmakla birlikte bizim hastamızda virolojik relaps yirmi dört haftalık tedavi sonrasında görülmüşken Afdhal ve ark (91)'nın yaptıkları çalışmada virolojik relaps on iki haftalık tedavi sonrası görülmüştür.

Çalışmamızda on iki hafta süreyle PrOD alan hastaların KVY12 oranı %96.1 (50/52) olarak tespit edilmesine rağmen yan etki nedeniyle tedavisi sonlandırılan iki hasta hariç tutulduğunda tedaviyi tamamlayan hastaların tamamında (%100) KVY12 sağlandığı görülmüştür. Ferenci ve ark. (92)'nın dört yüz on dört nonsirotik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada üç hasta tedaviyi erken sonladırmış, üç hasta takipsiz kalmış, on hastada virolojik relaps olmuş, altı hastada tedavi sırasında yanıtsızlık gelişmiş ve KVY12 oranı %94.6 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada tedaviyi erken sonlandıran ve takipsiz kalan hastalar hariç tutulduğunda KVY12 oranı %96 olarak tespit edilmiş olup bizim çalışmamızla benzerdir. Çalışmamızda on iki hafta süreyle PrOD ve RBV alan hastaların KVY12 oranı %95 (19/20) olarak tespit edilmiştir. Kalıcı viral yanıt sağlanamayan bir hastanın HCV genotip 1a ile enfekte olduğu, sirozu olmadığı ve daha önce üç ay PEG-IFN tedavisi aldığı ve IFN tedavisini tolere edemediği görülmüştür. Ferenci ve ark. (92)'nın üç yüz on nonsirotik hasta üzerine yaptıkları bir çalışmada iki hastada tedavi sırasında yanıtsızlık gelişmiş, bir hastada virolojik relaps olmuş, bir hasta takipsiz kalmış ve KVY12 oranı %98.7 olarak bildirilmiş olmasına rağmen takip dışı kalan hasta hariç tutulduğunda KVY12 oranı %99 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda başarı oranının daha düşük çıkması hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Ferenci ve ark. (92)'nın yaptıkları çalışmada kalıcı viral yanıt sağlanamayan hastalardan ikisinin HCV genotip 1a ile ve birinin HCV genotip 1b ile enfekte olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda LDV/SOF alan bir hasta, PrOD alan üç hasta ve PrOD+RBV alan iki hastada tedavi bitiminde HCV RNA pozitif olmasına rağmen tedavi bitiminden on iki hafta sonra bakılan HCV RNA'nın negatifleştiği görülmüştür. Bu hastalardan ikisinde (tedavi öncesi HCV RNA düzeyleri; 4830000 IU/mL ve 3630000 IU/mL) HCV RNA düzeyi tedavi boyunca azalmasına rağmen tedavi bitiminde hala pozitif (33.9 IU/mL ve 155 IU/mL) ölçülmüştür, diğer dört hastada ise (tedavi öncesi HCV RNA ortalamaları; 3988250 IU/mL) tedavinin ilk ayında HCV RNA negatifleşmesine rağmen tedavi bitiminde pozitif (56.4 IU/mL, 42.2 IU/mL, 34 IU/mL

ve 73.7 IU/mL) ölçülüp sonrasında tekrar negatifleştiği görülmüştür. Bu durum laboratuvar ile ilgili teknik bir problemden kaynaklanabileceği gibi tedavi bittikten sonra spontan klirensin gelişebildiği farklı mekanizmalar ile açıklanmıştır. Bir çalışmada 320 hastanın altısında spontan klirens gerçekleşmiş ancak bu altı hastanın beşinde HSK ve birinde kolon kanserinin karaciğer metastazı olduğu rapor edilmiştir (93). Bir çalışmada immünsüpresif tedavi alan renal transplant olan bir hastada immünsüpresif tedavi kesildikten sonra spontan klirens geliştiği bildirilmiştir (94). Başka bir çalışmada HCV-HIV koenfeksiyonu olan iki hastada antiretroviral tedaviye yanıt sonrası immün rezolusyon olmuş ve HCV eradikasyonu sağlandığı bildirilmiştir (95). Kronik HCV enfeksiyonu sonrası spontan klirens nadir görülen bir durum olup karaciğerde malignite ya da immün rezolüsyon gibi durumlarda görülebilir. Hepatositler tümoral hücreler tarafından infiltre olduğunda virüs kendine çoğalmak için uygun mikroçevre bulamayıp HCV eradikasyonu sağlandığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda spontan viral klirens gelişen altı hastanın ikisinde HSK tespit edilmiştir ve HSK gelişen hastalardaki spontan viral klirens bu görüş ile açıklanabilir. Bu durumu açıklayacak başka bir görüşte gecikmiş viral yanıt, antiviral tedavinin viremi düzeyini vücudun doğal bağışıklığının virüsü eradike edebileceği kadar düşürmesi ile açıklamıştır (96). Bu örnekler tedavi bitiminde HCV RNA pozitif bile olsa hastalarda DEA tedavi sonrası viral yük açısından takibe devam edilmesi gerektiğini göstermektedir.

DEA ajanların yan etkileri göz önüne alındığında güvenli ilaçlar oldukları söylenebilir. LDV/SOF alan hastalarda yan etki nedeniyle iki hastada (%2.8) tedavi sonlandırılmıştır. Hastalarda yalnızca %14.2'sinde en az bir yan etki görülmüştür. En sık görülen yan etkiler; bulantı, halsizlik ve baş ağrısı olmakla birlikte bu yan etkilerin hiçbirinin hastayı sosyal yaşamdan uzaklaştıracak kadar şiddetli olmadığı tespit edilmiştir. Alqahtani ve ark. (97)'nın hepatit ve kompanse sirozu olan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada en az bir yan etki görülme oranı %45 olarak bulunmuş olup bu oran bizim çalışmamızda bulunandan yüksek olduğu görülmüştür. En sık görülen yan etkiler bizim çalışmamızda olduğu gibi halsizlik, baş ağrısı ve bulantı olarak bulunmuştur. Alqahtani ve ark. (97)'nın yaptıkları çalışmada hiçbir hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmamasına karşı bizim çalışmamızda dekompanse sirozu olan iki hastada yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Bu

durum Alqahtani ve ark. (97)'nın çalışmasında dekompanse sirozu olan hastaların çalışma dışı bırakılmış olması ile açıklanabilir.

Yalnızca LDV/SOF alan hastaların biyokimyasal değerleri ve tam kan sayımlarında tedavi sırasında herhangi bozulma görülmezken RBV ile kombine tedavi alan sekiz hastadan birinde hemoglobin seviyesi 10gr/dL'nin altına düştüğü için RBV dozu azaltılmış, iki hastada da hemoglobin seviyesi en az 1gr/dL düşmüştür. PrOD ve RBV kombinasyonu alan hastalardan ikisinde hemoglobin seviyesinde düşme olması nedeniyle RBV dozu azaltılmış, bir hastada ise RBV kesilmiştir. Bu durum başka çalışmalarda da ortaya çıkmış olup RBV'nin eritroid proliferasyonu ve diferansiyasyonunu inhibe etmesi ve hemolize neden olması ile açıklanmıştır (92, 97).

Çalışmamızda PrOD alan hastaların on beşinde (%25) en az bir yan etki gözlenmiş olup en sık görülen yan etkilerin kaşıntı, halsizlik ve bulantı olduğu tespit edilmiştir. Dore ve ark. (98)'nın naiv hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların %49'unda en az bir yan etki görülmüş olup bu oranın bizim çalışmamızda bulunandan yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda hastalara telefon ile ulaşılıp yan etki ve semptomları sorgulanmıştır. Hastanın tedavi sürecini hatırlamasından kaynaklı nedenler ile yan etkilerin diğer çalışmalara oranla daha düşük saptanmış olması mümkündür. Dore ve ark. (98)'nın yaptıkları çalışmada en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı ve kaşıntı olup bizim çalışmamızla benzer olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda iki hastada yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Dore ve ark. (98)'nın yaptıkları çalışmada yan etki nedeniyle tedavisi sonlandırılan hasta olmadığı görülmüştür; ancak daha önce bahsedilen Ferenci ve ark. (92)'nın yaptığı çalışmada da yan etki nedeniyle tedavisi sonlandırılan iki hasta rapor edilmiştir.

Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde tüm tedavi gruplarında (LDV/SOF±RBV, PrOD±RBV) transaminaz düzeylerinde ve MELD skorlarında anlamlı iyileşme olması klinik olarak iyileşmenin önemli bir göstergesi sayılabilir. PrOD ve PrOD+RBV alan hasta gruplarında bilirübin düzeylerinde anlamlı düşüş olmaması, PrOD yan etkisi ve RBV'nin neden olduğu hemoliz nedeniyle bilirübin seviyelerinin ılımlı olarak yüksek kalması ile açıklanabilir.

Ülkemizde pahalı bir tedavi olarak görülen kronik hepatit C tedavisinin maliyeti farklı tedavi kombinasyonları ve tedavi süreleri göz önüne alındığında 110.000 TL ile 259.500 TL arasında değişmektedir.DEA ilaçlar kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde etkinlik oranları açısından yeni bir çağı başlatmışlardır. DEA ajanlar genel olarak her hasta grubunda etkili bir tedavi olarak görülmektedir. Bu ilaçların avantajları yüksek etkinlikli KVY12 oranları, düşük yan etki profili ve ayaktan tedavi ile alınabilen ilaçlar olmasıdır. Kronik HCV enfeksiyonunun komplikasyonları ve bunlara bağlı gelişen iş gücü, sosyal ve aile hayatının etkilenmesi göz önüne alındığında tedavi maliyetinin kabul edilebilir olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan hasta takibi tedavi başlangıcından itibaren yapılamamıştır. Bunun sonucu olarak takipsiz kalan hastaların akıbeti saptanamamıştır. Yine aynı neden ile HCV RNA düzeyleri DEA ile tedavi sırasında bazı hastalarda düzenli bakılamamıştır. Ancak yine de verilerimiz DEA tedavilerinin güvenilirliğini, yan etki profilinin tedavinin devamına sıklıkla engel teşkil etmediğini ve başarı oranlarının yüksek olduğunu güncel literatüre göre benzer şekilde ortaya koymuştur.

Kronik HCV enfeksiyonu tedavi edilmediği takdirde siroz, siroza bağlı komplikasyonlar, HSK, mortalite ve hastaneye yatışa bağlı iş gücü kaybına neden olmakla birlikte güncel tedaviler sayesinde yüksek oranda tedavi edilebilir bir enfeksiyon haline gelmiştir. Operasyon planlanan hastaların preoperatif yapılan tetkikleri gibi rutin taramalarda anti-HCV pozitifliği saptanan her hastanın viremi düzeyinin ölçülüp endikasyon dahilinde antiviral tedavi programına alınması kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedenini ortadan kaldırmak adına anlamlı olacaktır. Dünya üzerinde DEA tedavilerine erişimin kısıtlı olduğu bölgeler düşünüldüğünde HCV ile enfekte her hastanın dünyanın neresinde olursa olsun bu tedavilere ulaşımının sağlanması HCV'nin tüm dünyada eradike edilebilmesini sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. April 2014. Geneva:WHO, 2014.
2. Tozun, N, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virüs infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clinical Microbiology and Infection, 2015; 21(11): 1020-1026.
3. Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. BMJ 2006; 332(7548):1013-7.
4. Cacoub P, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virüs infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virüs de l'Hepatite C. Medicine (Baltimore) 2000; 79: 47-56.
5. Alagöz GK, et al. Hepatitis C virüs genotype distribution in Turkey remains unchanged after a decade: performance of phylogenetic analysis of the NS5B, E1 and 5'UTR regions in genotyping efficiency. Turk J Gastroenterol, 2014; 25: 405-410.
6. Hauri AM, et al. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. Int J STD AIDS 2004; 15:7.
7. Swain, MG, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. Gastroenterol 2010; 139:1593-1601.
8. Poynard T, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 122:1303-1313.
9. Linas BP, et al. Cost-effective screening for acute hepatitis C virüs infection in HIV-infected men who have sex with men. Clinical infectious diseases, 2012; 55:279-290.
10. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virüs infection. N Eng J Med 2002; 347:972-82.
11. Borba HH, et al. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: a multicenter longitudinal study. Therapeutics and clinical risk management, 2017; 13:59.

12. Flamm SL. Advences in the Treatment of Hepatitis C Virüs Infection From EASL 2015. Gastroenterology & Hepatology, 2015; 11 (6 Supplement 3).
13. Prince AM, Brotman B, Grady GF, et al. Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virüs. Lancet 1974; 2:241.
14. 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
15. Neumann AU, et al. Hepatitis C virüs viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-α therapy. Science 1998; 282:103.
16. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virüs-15 years on. J Gen Virol 2004; 85:3173.
17. Cobayashi M, Tanaka E, et al. The natural course of chronic hepatitis C: A comprasion between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C virüses. Hepatology 1996; 23:695.
18. Akkiz H, Colakoglu S, Koksal F, et al. Hepatitis C virıus genotypes in patients with hepatocellular carsinoma. J Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. 1996; 15:85
19. Zeuzem S, Franke A, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis C virüs isolates and their correlation to viremia, liver function tests and histology. Hepatology 1996;24:1003.
20. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit C virüsü İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1377-1396.
21. Türkoğlu S, Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 186-198.
22. Pawlotsky J. Hepatitis C virüs genetic variability: Pathogenic and clinical implications. Clin Liver Dis 2003;7:45-66.
23. Pham T, King D, et al. Hepatitis C virüs replicates in the same immune cell subsets in chronic hepatitis C and occult infection. Gastroenterology 2008; 134:812-822
24. Mohd Hanaflah K, et al. Global epidemiology of hepatitis C virüs infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 2013; 57:1333.

25. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virüs infection. Lancet Infect Dis. 2005;5(9):558-67
26. Frank C, Mohamed MK, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virüs in Egypt. Lancet. 2000; 355(9207):887-91.
27. Mıstık R, Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. Viral hepatit, 2007; 1:10-50.
28. Yildirim B, Barut S, Bulut Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virüses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. Turk J Gastroenterol. 2009;20(1):27-30.
29. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virüs infection. J Hepatol. 2014; 61(Suppl. 1):45-57.
30. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virüs infection. World J Gastroenterol. 2007;13(17):2436-41.
31. Okten A. Türkiye'de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom etyolojisi. Güncel Gastroenterol. 2003;7(3):187-91.
32. Tozun N. "HCV infeksiyonunun Türkiye açısından önemi" Epidemiyoloji ve projeler. In: Cakaloglu Y, ed. Hepatit C Güncelleme Toplantısı (11-13 Ocak 2008, İstanbul) Konuşma Metinleri. İstanbul: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği,2008:1-3.
33. Dore GJ, Ward J, et al. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden. J Viral Hepat. 2014;21(Suppl 1.):1-4.
34. Katayama K, et al. Titration of hepatitis C virüs in chimpanzees for determining the copy number requared for transmission. Intervirology 2004; 47:57.
35. Türkiye viral hepatitler tanı ve tedavi klavuzu 2017.
36. Frank C, et al. The rol of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virüs in Egypt. Lancet 2000; 355:887
37. Karaca C, Cakaloglu Y, Demir K, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virüs infection in the Turkish population. Dig Dis Sci. 2006;51(2):365-9
38. Van de Laar TJ, Matthews GV, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. AIDS. 2010;24(12):1799-812

39. Mıstık R, Balık I. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral Hepatit 2001, Kılıcturgay K, Badur S (ed.), 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2001; 10-55
40. Mamili S, et al. Infectivity of hepatitis C virüs in plasma after drying and storing at room temperature. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28:519.
41. Martinez-Bauer E, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virüs acquisition in Spain. J Hepatol 2008; 48:20.
42. Forns X, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. Hepatology 2005; 41:115.
43. Pereira BJ, et al. Transmission of hepatitis C virüs by organ transplantation. N Eng J Med 1991; 325:454.
44. Davison SM, et al. Perinatal hepatitis C virüs infection: diagnosis and management. Arc Dis Child 2006; 91:781.
45. Fischler B. Hepatitis C virüs infection. Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12:168.
46. Hepatitis C-global prevalence (update). Wkly Epidemiol Rec. 2000;75(3): 18-9.
47. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. In:Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Dougles and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2015: 1904-27.
48. Villano SA, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. Hepatology 1999; 29:908-914.
49. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, et al. Hepatitis C virüs-associated fulminant hepatic failure. N Engl J Med. 1996;335(9): 631-4.
50. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestationsof chronic hepatitis C. Arthritis Rheum. 1999;42(10): 2204-12.
51. Orland JR, et al. Acute hepatitis C. Hepatology 2001; 33:321.
52. Busch MP, et al. Acute phase hepatitis C virüs infection: implications for research, diagnosis and treatment. Clin Infect Dis 2005; 40:959.
53. El Gaafary MM, et al. Surveillance of acute hepatitis C in Cario, Egypt. J Med Virol 2005; 76:520.
54. Merican I, et al. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virüs infection. Q J Med 1993; 86:119.

55. Cacoub P, Comarmont C, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virüs infection. Ther Adv Infect Dis. 2016; 3(1):3-14.
56. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis virüs C infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recheche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virüs de l'Hepatite C. Medicine (Baltimore) 2000; 79:47
57. Alberti A, Vario A, et al. Review artcile: chronic hepatitis C-natural history and cofactors. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(Suppl.2):74-8.
58. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, et al. Routes of infeciton, viremia and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virüs infection. N Engl J Med 1996; 334:1691.
59. Daar ES, Lynn H, Donfield S, et al. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 26:466.
60. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. Br J Haematol 2001; 113:590
61. Fattoviche G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patienr. Gastroenterology 1997; 112:463.
62. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, et al. Hepatitis C virüs genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. Hepatology 2007; 46:1350.
63. Bouchud P-Y, Cai T, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2009;51(4):655-66.
64. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology 1996; 23:1334.
65. Lambrecht RW, Sterling RK, Naishadham D, et al. Iron levels in hepatocytes and portal tract cells predict progression and outcomes of patients with advanced chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011; 140:1449.
66. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globülin. Irısh Hepatology Research Group. N Engl J Med 1999; 340:1228.

67. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. Hepatology 2004; 40:1426.
68. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. Hepatology 1997; 26:21S.
69. Wiley TE, Brown J, Chan J. Hepatitis C infection in African Americans: its natural history and histological progression. Am J Gastroenterol 2002; 97:700.
70. Garcia-Alvarez M, Pineda-Tenor D, Jimenez-Sousa MA, et al. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virüs therapy: a meta-analysis. Hepatology 2014; 60:1541.
71. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virüs infection in dialysis and renal transplantation. Kidney Int 1997; 51:981.
72. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36:S35.
73. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. Clin Liver Dis 2010; 14:169.
74. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virüs RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based metod. Hepatology 2007; 46:22.
75. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, et al. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virüs infection: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2016; 165:345.
76. World Health Organization. WHO Guidelines on Hepatitis B and C Testing, 2017. (accessed on November 06, 2017).
77. Yan KK, et al. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. World J Gastroenterol, 2008; 14:3416-3420.
78. Pradat P, et al. Predictive value of ALT levels histological findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. Hepatology 2002; 36:973-977.
79. Bacon BR. Chronic hepatitis C and normal ALT: considerations for treatment. The American Journal of Gastroenterology 2004; 99:1706-1707.
80. Milliman, Inc. Consequences of HCV: costs of a baby boomer epidemic, 2009.
81. Sarasin-Filipowicz M. Interferon therapy of hepatitis C: molecular insights into success and failure. Swiss Med Wkly. 2010 Jan 9;140(1-2): 3-11.

82. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virüs infection and factors affecting efficacy. World J Gastroenterol. 2013 Dec 21;19(47): 8963-73.
83. American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing and Treating Hepatitis C. Alexandria and Arlington, VA: AASLD and IDSA.
84. Desnoyer A, Pospai D, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2016; 65:40-47.
85. Consensus statement: European Association fort he Study of the Liver Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of Hepatology 2018.
86. Ghany MG, Strader DB, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009; 49:1335-1374.
87. Altındiş M, et al. Six-year distribution of hepatitis C virüs in Turkey: a multicentre study. Biotechnology & Biotechnological Equipmant, 2016; 30(2):335-340.
88. Us T, Kaşifoğlu N, et al. The distribution of hepatitis C virüs genotypes of patients with chronic hepatitis C infection in the Eskisehir region of Turkey. J Clin Anal Med 2017; 8(2):88-91.
89. Pham TT, Keast SL, et al. Sustained Virologic Response and Costs Associated with Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection in Oklahoma Medicaid. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(7):664-76.
90. Zhanyi Li, Zhang Y, et al. Naturally Occuring Drug Resistance Associated Variants to Hepatitis C Virüs Direct-Acting Antiviral Agents in Treatment-Naive HCV Genotype 1b-Infected Patients in China. Med 2017;96:19(e6830).
91. Afdhal N, Reddy KR, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. N Eng J Med 2014; 370:1483-93.
92. Ferenci P, Bernstein D, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasbuvir with or without Ribavirin for HCV. N Eng J Med 2014; 370:1983-92.
93. Yokosuko O, Kojima H, et al. Spontaneous negativation of serum hepatitis C virüs RNA is a rare event in type C chronic liver diseases: analysis of HCV RNA in 320 patients who were followed for more than 3 years. J Hepatol 1999; 31:394-399.

94. Somsouk M, Lauer GM, et al. Spontaneous resolution of chronic hepatitis C virüs disease after withdrawal of immunosupptession. Gastroenterology 2003; 124:1946-1949.
95. Fialaire P, Payan C, et al. Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virüs infection. J Infect Dis 1999; 180:574-575.
96. Denis J, Rautou PE, et al. Chronic hepatitis C: viral clearance several months after discontinuation of therapy in two non-responders. Infection 2007; 35:197-200.
97. Alqahtani SA, Afdhal N, et al. Safety and Tolerability of Ledipasvir/Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Virüs Genotype 1 Infection: Analysis of Phase III ION Trials. Hepatology 2015; 62(1): 25-30.
98. Dore GJ, Conway B, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to IFN-containing regimens in genotype 1 HCV patients: The MALACHITE-I/II trials. Journal of Hepatology 2016; 64:19-28.