



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C HASTALARININ TEDAVİ
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Seda KEÇELİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Elif ŞAHİN HORASAN

MERSİN – 2018



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C HASTALARININ TEDAVİ
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma Seda KEÇELİ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Elif ŞAHİN HORASAN

MERSİN – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	4
ÖZET.....	5
ABSTRACT.....	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. Epidemiyoloji	12
2.2. Bulaş Yolları	13
2.3. Doğal seyir ve Klinik	15
2.4. Tanı	16
2.5. Tedavi	22
3. ARAÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışmaya dahil edilecek hastaların Belirlenmesi ve Uygulama.....	28
3.2. Etik Kurul Onayı.....	29
3.3. Dahil edilme kriterleri	29
3.4. Dışlanma kriterleri	29
3.5. İstatiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	37
6. KAYNAKLAR	44
EK-1	56
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	62
TABLolar DİZİNİ.....	63
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	64

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerini bize aktararak iyi bir klinisyen olmamıza katkıda bulunan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ali KAYA'ya,

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlığım süresince bilgi, yardım ve desteğini esirgemeyen, çok değerli katkılarını aldığım tez danışman hocam Prof. Dr. Elif ŞAHİN HORASAN'a ve diğer hocalarım Prof. Dr. Özlem KANDEMİR'e, Prof. Dr. Gülden ERSÖZ'e ve Uzm. Dr. Güliz EVİK'e,

Tez çalışmamda istatistik konusunda katkılarından dolayı Doç. Dr. Gülhan ÖREKİCİ TEMEL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince zor günleri beraber atlattığımız, birlikte çalışmaktan zevk aldığım Uzm. Dr. Neslihan YÜCEL DEMİR'e, Dr. Süleyman DENİZ'e ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan ve maddi manevi desteğini hiç bir zaman benden esirgemeyen sevgili anneme ve babama, varlıklarına her zaman şükrettiğim canım ablam ve kızkardeşime,

Hayatımın her aşamasında katkısı olan, her zaman desteğiyle ve sevgisiyle yanımda olan, bana güç veren kıymetli eşim Gökhan KEÇELİ'ye ve onsuz bir hayat düşünemediğim, en değerli varlığım canım oğlum Aras'a en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Seda KEÇELİ

ÖZET

Amaç: Kronik Hepatit C (KHC) tedavisinde kullanılan direkt etkili antiviral ilaçların (DEA) etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak.

Method: Çalışmaya, Ocak 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran Kronik Hepatit C tanısı ile DEA tedavi başlanılan 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Hastaların, sosyodemografik özellikleri, kullandığı DEA rejimi ve süresi, tedavi deneyimli olup olmaması, HCV genotipi ve karaciğer biyopsi sonucu retrospektif olarak incelendi. Hastaların tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek parametreleri, HCV RNA, ALT'nin tedavi başlangıcında, tedavi sırasında 4. haftada, tedavi sonunda ve tedavi sonrası 12. ve 24. haftadaki değerleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 113 olgu dahil edildi. Yaş ortalaması 52 idi, 58 tanesi (%51,3) kadın, 55 tanesi (%48,7) erkekti. Hastaların 105 tanesi(% 92,9) nonsirotik, 8 tanesi(% 7,1) kompanse sirotikti. Çalışma grubumuzdaki 60 hasta (% 53,1) naivdi, 53 hasta önceden tedavi deneyimli olup; bunların 45 tanesi (% 39,8) relaps, 8 tanesi (% 7,1) yanıtsızdı. Hastaların% 21,4'ünde komorbidite saptandı. Hastaların genotip dağılımları şu şekildedeydi; genotip 1b 54 hasta (% 47.8), genotip 1a 39 hasta(% 34.5), genotip 2 8 hasta(% 7,1), genotip 3 7 hasta(% 6,2) ve genotip 4 5 hasta(% 4,4). Hastaların 41 tanesi(% 36,3) ombitasvir / paritaprevir / ritonavir ± dasabuvir (OPrD) ± ribavirin, 57 tanesi (% 50,4) sofosbuvir/ ledipasvir (SOF / LDV) ± ribavirin, 15 tanesi (%13,3) sofosbuvir ± ribavirin ile güncel tedavi aldı. Ribavirin kullanan 42 hasta (% 37,2) vardı. Hastaların 87'sinde (% 77) hızlı virolojik yanıt(HVY) gelişmişti, 113'ünde (% 100) tedavi sonu yanıt (TSY), 113'ünde (% 100) kalıcı virolojik yanıt(KVY12 ve KVY24) elde edildi. Hastanın genotipi, siroz durumu, aldığı tedavi rejimi ve süresi, ribavirin kullanımı ile HVY arasında ilişki olmadığı saptandı. Erkek cinsiyet ve hastanın naiv olmasıyla HVY arasında pozitif ilişkili saptandı (sırasıyla p= 0,037 ve p=0,031). Sadece 4 hastada yan etki geliştiği gözlemlendi.

Sonuç: DEA'in, tüm HCV genotip türlerinde gösterdiği yüksek virolojik yanıt yüzdeleri ile etkili ve başarılı olduğu saptandı. Tüm tedavi rejimlerinin iyi tolere edildiği ve hastaların uyumunun oldukça yüksek olduğu görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELEER: Kronik hepatit C, direkt etkili antiviraller(DEA), hızlı virolojik yanıt(HVY), kalıcı virolojik yanıt(KVY), paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir (PrOD), sofosbuvir/ ledipasvir (SOF/LDV)



ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the efficacy and safety of direct antiviral drugs (DAA) used in the treatment of Chronic Hepatitis C (CHC).

Methods: The study included patients with chronic hepatitis C who were admitted to the Mersin University Hospital Infection Diseases and Clinical Microbiology Policlinic between January 2016 and December 2017 and patients 18 years of age or older who were treated with DAA. The sociodemographic characteristics of the patients, treatment experience, the HCV genotype, liver biopsy results, treatment regimen and duration were retrospectively reviewed. Values of HCV RNA, ALT at the beginning of treatment, at 4th week of treatment, at the end of treatment and at 12th and 24th week after treatment were recorded.

Results: A total of 113 cases were included in the study. The mean age was 52, 58 (51.3%) were female and 55 (48.7%) were male. 105 patients (92.9%) were nonsirotic and 8 patients (7.1%) were compensated cirrhotic. In our study group sixty patients (53.1%) were naive and 53 patients were experienced in previous treatment; 45 of them (39.8%) were relapsed, and 8 (7.1%) were unanswered. Comorbidity was found in 21.4% of the patients. The genotype distributions of the patients were as follows; Genotype 1b 54 patients (47.8%), genotype 1a 39 patients (34.5%), genotype 2 8 patients (7.1%), genotype 3 7 patients (6.2%) and genotype 4 5 patients (4.4%). Of the patients, 41 (36.3%) were received current treatment with ombitasvir / paritaprevir / ritonavir ± dasabuvir (OPrD) ± ribavirin, 57 (50,4%) were sofosbuvir/ ledipasvir (SOF / LDV) ± ribavirin and 15 (13.3%) were with sofosbuvir ± ribavirin. There were 42 patients (37.2%) using ribavirin. 87 (77%) of the patients had developed rapid virologic response (RPR), 113 (100%) had end of treatment (EOT), 113 (100%) had sustained virologic response(SVR12 and SVR24). The patient's genotype, presence of cirrhosis, treatment regimen and duration, using ribavirin and RPR were not related. There was a positive associated between male sex and to being naive and RPR.(p = 0.037 and p = 0.031, respectively). Only 4 patients developed side effects.

Conclusion: DEA was found to be effective and successful with high percentages of virological response in all HCV genotype strains. All treatment regimens were well tolerated and patients' compliance was found to be quite high.

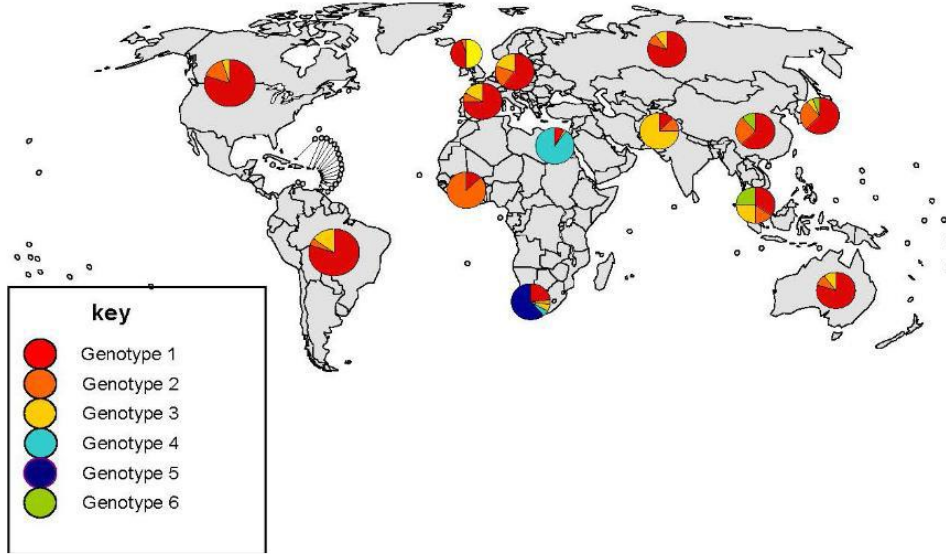
KEYWORDS: Chronic hepatitis C, direct-acting antivirals(DAA), rapid virologic response(RVR), sustained virologic response(SVR), paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir(PrOD), sofosbuvir/ ledipasvir (SOF/LDV).



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır [1]. Dünyada HCV ile enfekte kişi sayısının 210 milyon civarında olduğu düşünülmektedir [2]. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmada ise bu oranın %1 civarında olduğu belirtilmiştir [3]. HCV akut ve kronik hepatit, akut ve kronik karaciğer yetmezliğine ve hepatosellüler kansere (HSK) yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Akut hepatit olgularının yaklaşık %50-85'inde kronik hepatit gelişmekte ve son dönem karaciğer yetmezliği tablosuna ilerlemektedir. HCV'ye bağlı kronik karaciğer yetmezliği batı toplumunda ve ülkemizde karaciğer nakil endikasyonlarının en sık sebeplerinden birini oluşturmaktadır. HCV enfeksiyonu hepatit dışında kriyoglobulinemi, glomerulonefrit, lenfoma, vaskülit, korneal ülser gibi karaciğer dışı organlarda da hastalığa yol açabilmekte, bu şekilde prezente olabilmekte ya da bu bulgulara eşlik edebilmektedir.

HCV, Flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarf taşıyan pozitif sarmallı tek zincirli RNA'ya sahip bir mikroorganizmadır. HCV'nin bilinen 6 major genotipi mevcut olup subtipleri ile birlikte 16 tipi gösterilmiştir. Genotip 1,2,3 dünya genelinde yaygın olmakla birlikte; genotip 1 tüm dünyadaki mevcut genotiplerin %40 ile %80'i oluşturmaktadır. Diğer genotiplerden genotip 4 orta doğuda, genotip 5 güney Afrika'da, genotip 6 da uzak doğuda yaygın görülmektedir [4]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, genotip 1'in (%99,2) en sık görülen genotip olduğu, subtip olarak da genotip 1b (%92,5) olduğu belirlenmiştir[5].



Şekil 1. HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı

HCV esas olarak kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu veya kontamine iğnelerin kullanılması ile bulaşır. Perinatal yol ve cinsel yolla bulaş daha nadir olarak görülen bulaş şekilleri olmakla beraber görülebilme ihtimali vardır. Başarılı HCV tedavisi, tedavi altında ve tedavi sonrası en az 12 hafta süresince HCV RNA'nın ölçülemeyen değerlerde olduğu kalıcı viral yanıt (KVY) olarak tanımlanmıştır. KVY olan hastaların en az 5 yıl takibinde KVY'nin >%99 oranında devam ettiği tespit edilmiştir [6]. KVY, hastalık seyrini önemli ölçüde düzeltmekte, HSK gelişim riskini, karaciğer kaynaklı morbidite ve mortaliteyi ve karaciğer transplantasyon ihtiyacını azaltmaktadır [7]. KVY gelişmesinin aynı zamanda kriyoglobulinemik vaskülit gibi ekstrahepatik belirtilerde de azalma sağladığı gözlemlenmiştir.

Kronik hepatit C'de (KHC) ilk tedavi 1991'de standart alfa interferon(IFN) monoterapisi ile başlamıştır. 24 haftalık tedavi ile KVY oranları yaklaşık %6 oranında gözlemlenmiştir. Tedavi 48 haftaya uzatıldığında ise KVY oranları %16'ya yükselmiştir. 1997'de IFN'nin yanına ribavirin (RBV) tedavisi eklenmiş olup 24 haftalık tedavide KVY oranları %34'e, 48 haftalık tedavide ise %42'ye yükselmiştir [8]. 2001'de IFN'nun yarı ömrü pegilasyon ile uzatılarak virolojik yanıt oranları arttırılmaya çalışılmış. Peg-IFN+RBV'nin 48 haftalık tedavisi ile KVY oranları %56'ya yükselmesine rağmen yeterli tedavi oranına ulaşılamamış ve yan etki oranları azaltılamamıştır [9].

Zaman içerisinde HCV'nin yapısı ile yaşam döngüsü ve patogenezi hakkındaki bilgiler arttıkça virüsün direk kendisini hedef alan tedaviler geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu noktada umut vaadeden ilk direk etkili antiviral ajanlar (DEA); proteaz inhibitörleri (telaprevir ve boseprevir) olmuştur. Proteaz inhibitörleri NS3/4A proteazını inhibe ederek HCV RNA sentezini dramatik olarak bloke etmiştir. Ancak monoterapide direnç gelişimi gözlemlendiği için proteaz inhibitörleri 2011'de Peg-IFN ve RBV ile birlikte kullanılmak üzere onay almıştır. Bu tedavi ile KVV oranları %80 civarına yükselmiştir [10]. 2014 yılında genotip 1 hastalarında kullanılmak üzere 3 yeni DEA ilaç lisans almıştır. Bunlar proteaz inhibitörü simeprevir, RNA polimeraz inhibitörü sofosbuvir (SOF) ve NS5A inhibitörü daclatasvir'dir. 2015 yılında yeni farklı DEA ilaçların tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde devrim niteliğinde değişiklikler yaşanmış olup KVV oranı yaklaşık %99'lara çıkmıştır [11]. Ülkemizde 2016 yılında geri ödeme kapsamına girmesiyle ,polikliniğimizde de hastalarımıza kullanılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda, KHC tanısı ile polikliniğimizde takip edilen ve DEA ajan tedavisi alan hastaların, sosyodemografik klinik özelliklerini, tedavi sonuçlarını, ve tedavi yanıtıyla ilişkili parametreleri, tedavi öncesi ve sonrası bazı biyokimyasal testlerin karşılaştırarak tedavi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Ek olarak hastaların tedavi sırasında görülen olası yan etkiler açısından değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

KHC hastalığı karmaşık olarak değerlendirilebilecek bir hastalıktır. Prognozunu tahmin etmek oldukça zordur. KHC'nin doğal seyirinde virüs ile karşılaşıldıktan 30 sene sonrasında %30 hastanın minimal karaciğer hasarı, %40 hastada fibrozis, %30 hastada ise siroz saptanmaktadır. İleri fibrozis ve sirozu olan hastalarda ise HSK gelişme ihtimali belirgin artmıştır.

Hastalığın seyri farklılık gösterebilmektedir. Sirozu olan hastalarda hastalık progresyonu hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Ancak siroz gelişimi olduktan sonra hastalarda yıllık %1-5 oranında HSK, %3-6 hepatik dekompanzasyon ve hepatik dekompanzasyon sonrasında 1 yıl içerisinde %15-20 oranında ölüm saptanmaktadır. Hastalık seyirinde ensefalopati, varis kanaması ve asit gelişimi kötü prognostik faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır [14].

2.1. Epidemiyoloji

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Enfeksiyonun yaygınlığı daha çok kan bağışçılarının rutin taramaları ve aralıklı yapılan toplum taramaları ile araştırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü virüs ile enfektir ve 210 milyondan fazla insan kronik taşıyıcıdır. Bulaştaki bölgesel risk faktörleri ve HCV'nin genomik farklılıklarından dolayı her coğrafyadaki prevalansı farklı olarak tespit edilmektedir, aynı ülkede farklı bölgelerdeki prevalansı aynı değildir. Batı Avrupa'da prevalans %0,4 ile %3 arasında değişmektedir. Mısır'da ortalama %9 olmakla birlikte bazı kırsal kesimlerde %50'ye varan oranlarda görüldüğü tahmin edilmektedir [15]. Tahmini prevalansın en düşük olduğu Kuzey Avrupa'da HCV prevalansı % 1'den düşük olarak saptanmıştır. Prevalansın yüksek olduğu ülkeler ise Asya ve Afrika'da yer almaktadır. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (% 1'in altında), en yüksek prevalans ise Mısır'dan (% 15-20) bildirilmiştir [16]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) yeni vakaların insidansının 38000/yıl olduğu düşünülmektedir. Farklı yaş gruplarında prevalans değişmekle beraber 50 yaşından sonra prevalansın belirgin şekilde arttığı izlenmiştir [17].

Ülkemizde 2000-2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen anti-HCV pozitiflik oranı ortalama %0,54 olarak belirlenmiştir. Bu verilere bakıldığında donörlerde anti-HCV pozitiflik oranı % 1'in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun olarak belirlenmiştir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda ise anti-HCV pozitiflik oranı daha yüksek çıktığı belirlenmiştir. Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1,15'tir [18]. Erişkinlerdeki bu prevalans oranlarının 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 [19].

Tablo 1. Türkiye'de iller bazında anti-HCV prevalansı

İller	Yıllar	Anti – Hcv (%)
Aydın	1993-2000	0,16
Trabzon	1997-2000	0,74
Mersin	1999-2000	0,26
Van	1998-2001	0,22
İzmir	2002-2006	0,54
Diyarbakır	2004-2006	0,55
Denizli	2007-2008	0,5
İstanbul	1998-2008	0,04
Ankara	2008-2009	0,6
Kastamonu	2010	0,36

2.2. Bulaş Yolları

HCV' nin bulaş yolları parenteral ve nonparenteral olarak ikiye ayrılabilir. Parenteral bulaş HCV hastalarının %30-60'ından sorumludur [20]. 1990 yılından önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde kan ve kan ürünleri ile sık bulaş meydana gelmiştir. HCV 1970'li yılların sonları ile 1980'li yılların başlarında transfüzyon ile nakledilen en önemli viral patojen olmuş ve bu yıllarda yapılan transfüzyonlarda olguların yaklaşık %7-10'unda virusun bulaştığı tespit edilmiştir.

HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların %90'ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişmektedir. Talasemi veya hemofili gibi çoklu transfüzyon yapılan

hastalarda HCV infeksiyon sıklığının daha yüksek olarak bulunması şaşırtıcı bir sonuç değildir. Kan ve organ donörlerinde 1990'lı yılların başlarından itibaren (ülkemizde 1996 yılı) duyarlı tarama testlerinin kullanımı ile bu yollarla virusun bulaşması önlenmeye çalışılmış ve önemli ölçüde başarıya ulaşılmıştır. HCV'nin tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000 olarak belirlenmiştir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikoru oluşmadan kan alınması olarak gösterilebilir.

Hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni HCV infeksiyonudur. Bu hasta grubunda prevalans yaklaşık %8 olduğu gösterilmiştir [20]. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ise bu oran %21,3'tür [21]. Dünyada ayaktan periton diyalizi yapan hastalarda anti-HCV pozitiflik oranı %6,8 saptanmıştır. Hemodiyaliz hastalarında HCV infeksiyonu için risk faktörleri kan transfüzyonu, transfüze edilen kan miktarı ve hemodiyaliz süresidir [22].

Organ transplantasyonu olan hastalarda HCV infeksiyonu; transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyon sırasında yapılan transfüzyon veya vericide var olan infeksiyon sonucu gelişebilir [22]. Yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımı ile birlikte nozokomiyal bulaş, virüsün bulaş yollarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde HCV infeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu kullanımınıdır. Yeni tanı konmuş HCV infeksiyonlu olguların çoğunda damar içi uyuşturucu kullanımı saptanmakta birlikte bu yolun virus bulaşının yaklaşık %60'ını oluşturduğu düşünülmektedir. 30 yaş üzerinde damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı bulaş ABD'de %68, Norveç'te %67, İtalya'da %60 ve Avusturalya'da %80'dir. Uyuşturucu kullanımına başladıktan yaklaşık bir yıl sonra olguların %65'inin HCV ile infekte olduğu saptanmıştır [23].

Dövme ile de HCV bulaşı olabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada dövme yaptıran ve başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin %12,6'sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %2,4'tür [24].

HCV ile enfekte hastalardan sağlık personeline bulaş bilinmektedir. Genel popölasyona göre kıyaslandığında sağlık alışanlarında artmış risk bulunmaktadır [25]. Seroprevalans alışmaları hastanede çalışanlarda anti- HCV sıklığını yaklaşık % 1 oranında göstermektedir. Bu oranın genel popölasyondan farklı olmadığı görölmüştür. İğnenin tipi ile bulaş arasında yakın ilişki vardır. İçi delikli olmayan iğnelerin batması ile oluşan riske göre içi delik veya kanöl batması sonucu oluşan risk daha yüksek saptanmıştır [26]. Konjuktivaya kan sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair vaka raporları olmasına karşın sağlam deri ve mukoz membran varlığında HCV bulaşı gelişmediği bilinmektedir.

Anti-HCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık %5'inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV ile koenfeksiyon ve üçüncü trimesterde yüksek HCV viremisi varlığında bebeğe geçiş riski 2-4 kat daha fazla olmaktadır. Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde, HCV enfeksiyon riski artmamaktadır [27].

Semen ve tükürükte HCV-RNA pozitifliği saptanmasına rağmen HCV'nin cinsel temas ile bulaş riski oldukça düşüktür. Tüm HCV'li olguların ancak %5'inde cinsel yol bulaştan sorumlu olarak gösterilebilir. Türkiye'de ise şüpheli cinsel öykü oranı %1,5 bulunmuştur [28]. Cinsel partnerin etkenin bulaşı açısından yüksek risk grubunda olması (homoseksüel veya biseksüel yönelim, damar içi uyuşturucu kullanımı), partner sayısının fazla olması, cinsel ilişki ile bulaşan başka hastalıkların varlığı HCV'nin bulaşma ihtimalini artırır [20, 28].

2.3. Doğal seyir ve Klinik

Akut olarak enfekte olan hastaların çoğunluğu (%70-80'i) asemptomatik olduğundan, akut HCV enfeksiyonu seyrek olarak teşhis edilebilen bir durumdur [29]. Akut HCV enfeksiyonu olan yetişkinlerin %20-30'unda ise kırgınlık, halsizlik, iştahsızlık gibi spesifik olmayan semptomlar ve sarılık gelişebilmektedir [30, 31]. Hepatosellüler hasarı gösteren serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri maruziyetten 2-8 hafta sonra yükselmeye başlar ve sıklıkla normalin üst sınırının 10 katına kadar ulaştığı saptanabilir.

HCV RNA ise maruziyetten 1-2 hafta sonra serumda tespit edilmektedir [31-33]. HCVRNA ilk haftalarda hızla yükselir ve serum aminotransferaz düzeylerinin en yüksek değerlerine ulaşmasından ve semptomların başlamasından kısa bir süre önce pik yapmaktadır. Akut HCV enfeksiyonu ciddi seyirli olabilir, ancak fulminan karaciğer yetmezliği nadir olarak karşımıza çıkan bir durumdur [32].

En az altı ay boyunca serumda HCV RNA'nın saptanması KHC olarak tanımlanmaktadır[34]. KHC hastalarında HCV RNA'nın negatifleşerek spontan iyileşme oranı her yıl için % 0,5'tir. KHC hastalarının büyük kısmında herhangi bir yakınma olmayıp, % 70'i asemptomatik seyretmektedir. Olguların çok az bir bölümünde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi yakınmalar görülebilir. Genellikle siroz, karaciğer yetmezliği veya karaciğer kanseri ortaya çıkana kadar asemptomatik seyretmekte ve hastalığa tanı koyulamamaktadır. Bazı hastalar karaciğer dışı bulgular ile prezente olabilir. HCV RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak değişiklikler gösterir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez[20]. KHC'nin istenmeyen en önemli sonucu hepatik fibrozis oluşması ve bunun sonucunda da siroz veya HSK gelişmesidir. Hastaların %20'sinde 20 yıl içerisinde siroz gelişimi gözlemlenmektedir[35]. Bununla birlikte hızlı ilerleyen olgular da gözlemlenebilmektedir. Fibrozisin ilerlemesi; enfeksiyonun süresi, yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV koenfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklar da fibrozis oluşumunda etkili faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır[36, 37]. HSK, HCV ilişkili siroz hastalarında, non-viral sebepli kronik karaciğer hastalığı olanlara oranla daha yüksek prevalansda görülmektedir[38]. HCV ilişkili siroz tanısı konulduktan sonra, yıllık HSK gelişme oranı %1-4 arasındadır[39]. Sadece birkaç vakada non-sirozik karaciğer zemininde HCV-ilişkili HSK bildirilmiştir. Bu durum virusun mutajenik etkiye sahip olduğunu gösteren kanıtlardan biridir[40].

2.4. Tanı

HCV enfeksiyonunun en güvenilir tanısı vücutta virusun varlığının gösterilmesi ile konur. Bunun için en sık viral RNA gösterilmesine dayanan nükleik asit testleri kullanılmaktadır. Ancak pratikliği nedeni ile serolojik testler de sık kullanılan

metodlardan biridir [33]. HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır.

Tarama testlerindeki gelişmeler ile kan donörlerinin taraması sonucu, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu oranı nerede ise sıfırlanmıştır. Virus alındıktan 4-10 hafta sonra antikorlar kanda tespit edilebilmektedir. İmmüsuprese kişilerde, HIV enfeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında kanda antikor varlığı belirlenemeyebilir. Otoimmün hepatiti olan hastalarda ve HCV prevalansının düşük olduğu toplumlarda yalancı pozitiflik oranı artmaktadır [41]. Böyle durumlarda RIBA (rekombinant immunoblot assay) testleri ile doğrulama yapılması önerilmiştir. Ancak ELISA'ya göre duyarlılığı daha azdır. RIBA'da kullanılan antijenlerden en az iki tanesine karşı pozitiflik oluşması, testin doğrulanması için yeterli kabul edilir. Tek bir antijen pozitifliği "indetermine" denilen doğrulanamama durumunu oluşturmaktadır [42]. RIBA'nın özgüllüğünün yüksek, ancak duyarlılığının düşük olması sebebiyle, günümüzde ELISA sonuçlarının RIBA ile kontrol edilmesinin doğru bir yaklaşım olmadığı görüşü ağır basmıştır. Bu nedenle artık RIBA, doğrulama testi olarak çok fazla kullanılmamaktadır [43].

Rutin olarak anti-HCV taramasına gerek yoktur, tanımlanmış risk faktörü saptanan olgular taranmalıdır. EIA ile anti-HCV testi yapılması önerilenler:

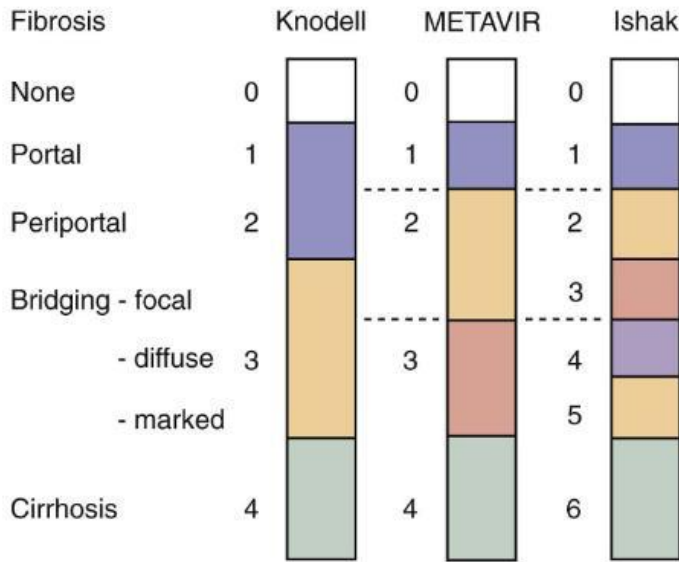
- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)
- Human immunodeficiency virus (HIV) ve HBV enfeksiyonu olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Kan, organ veya doku vericileri
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- İntravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
- HCV ile enfekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra)
- HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları [44].

Diğer bir tanı yöntemi moleküler tekniklerle HCV RNA'nın dolayısıyla vireminin tespit edilmesidir. HCV RNA tayini HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir [45]. Akut hepatit C'de (AHC) aminotransferazların yükselmesi ve anti-HCV pozitifleşmesinden önce serumda tespit edilebilmektedir. Kronik enfeksiyonu olan hastaların çoğunda viremi sürekli, bir kısmında aralıktır. Aminotransferazları normal asemptomatik taşıyıcıda HCV RNA pozitif bulunabilir[45]. HCV RNA tespitinde kalitatif ya da kantitatif testler kullanılır. Kalitatif HCV RNA testleri klasik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time (RT) PCR ya da "Transcription-Mediated Amplification" (TMA) tekniğine dayanmaktadır [46]. Kalitatif PCR özellikle transaminazların normal olduğu durumlarda, karaciğer hastalığına yol açabilecek diğer nedenlerin ve HIV enfeksiyonu gibi immünsupresyonun varlığında veya antikorun henüz oluşmadığı AHC olgularında yararlı olmaktadır. Viral yükün tespit edilmesinde kantitatif PCR (kompetatif PCR veya RT-PCR) ya da branched-DNA teknikleri kullanılmaktadır. Standartizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün internasyonal ünite (IU) olarak verilmesi önerilir. Viral yük, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddetini direkt olarak göstermez [47]. Klinikte HCVRNA, akut enfeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturamayan kronik hepatitli hastaların ve yenidoğan enfeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında ve antiviral tedavinin izlenmesinde birincil olarak kullanılmaktadır [48].

HCV genotipi ELİSA ile genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların gösterilmesi ile de serolojik olarak tespit edilmektedir. Ticari olarak (Murex; 1-6 HCO2, Abbott Lab. North Chicago, Illinois) kitlerde kronik enfekte hastaların yaklaşık % 90'ında yorumlanabilir sonuçlar elde edilir. Bu ticari kitler genotip 1-6 ayrımını yapabilir, ancak alt tip ayrımını yapamamaktadır [49]. HCV genotipleri direkt sekans analizleri veya revers hibridizasyon yöntemleri ile de saptanabilir. Günümüzde onay almış kitlerde hatalı tiplendirme nadirdir. Yüzde bir ile dört oranında karışık genotipler klinik tablodan sorumlu olabilmektedir. HCV enfeksiyonunda tedaviye yanıt olasılığını tedavi süresini ve RBV dozunu belirlemek için tedavi öncesi genotip tayini yapılması güncel pratikteki yerini almıştır [50].

Karaciğer biyopsisi, karaciğerde fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir [47, 49]. Fibrozis ve

nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skorlama sistemleriyle derecelendirilmiştir. Fibrozis derecesinin belirlenmesi tedavi açısından önem arz etmektedir. ALT'si normal hastalarda da karaciğer histolojisine bakılması önerilir. Çünkü bu hastalarda ilerlemiş fibrozisin gelişebileceği gösterilmiştir [45]. Karaciğer biyopsisi hastalığın şiddeti, ilerlemesi ve prognozu hakkında en güvenilir bilgileri veren bir tanı yöntemidir. Biyopsi klinik tanının doğrulanmasının yanında eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının tanısı, nekroinflamasyonun derecelendirilmesi fibrozisin evrelendirilmesi ve izlem-tedavi kararı için son derece önemlidir. Karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozisi değerlendiren değişik skorlama sistemleri kullanılmaktadır [51].



Şekil 2. Karaciğer biyopsisi bulguları ve çeşitli sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması

Ancak biyopsi sonuçlarının değerlendirilmesinde bazı kısıtlamalar vardır. En önemlileri, yeterli miktarda örnek alınamaması, farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerinin görülebilmesi ve biyopsiye bağlı komplikasyonlar olarak sayılabilir [47]. Bu nedenle nekroinflamasyon ve fibrozisi gösteren biyopsiye alternatif non-invaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla fibrozisi gösteren serum belirteçlerini içeren paneller oluşturulmuştur. Fibrotest-ActiTest bu panellerden biri olup haptoglobulin, alfa2-makroglobulin, gama-glutamil transpeptidaz, total bilirubin,

apolipoprotein A1 ve ALT olmak üzere altı serum belirleyicisinin kantitatif sonuçlarını içermektedir[52]. Fibrozis ve inflamasyon derecesini sonuçları rakamlarla skorlayarak kantitatif olarak verir. Fibrozis F0'dan F4'e (F4: siroz), nekroinflamasyon A0'dan A3'e (A3: şiddetli aktivite) kadar skorlanmaktadır [53]. Diğer bir panel FibroSpectII, hiyalüronik asit konsantrasyonu, metalloproteinaz doku inhibitörlerinin düzeyleri ve alfa2-makroglobulin seviyesini içeren bir kombinasyondur [54]. Başka bir non-invaziv yöntem ise transient elastografi (FibroScan; Echosens)'dir. Pulse-eko ultrasonografi ile karaciğerin sertliğini ölçer [55]. Yapılan bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda FibroScan ve FibroTestActitest kombinasyonunun karaciğer biyopsi sonuçlarıyla yüksek oranda uyumlu sonuçlar verdiği belirlenmiştir [56]. Bu testler ile ileride biyopsi ihtiyacının ortadan kalkabileceği düşünülmektedir [47].

Hepatik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi görüntüleme yöntemleri ile ciddi karaciğer hastalığı bulguları ve HSK tespit etmekte kullanılan yöntemlerdendir [57].

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneğinin 2014 yılındaki HCV kılavuzunda, tedavi öncesinde karaciğer hastalığı şiddetini değerlendirmede non-invaziv modellerin karaciğer biyopsisi yerine kullanılabileceğini bildirmiştir [60]

Kronik hepatiti olan hastalarda karaciğer hasarının derecesini göstermek amacıyla bazı noninvazif tetkikler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Geleneksel olarak kullanılan AST/ALT oranı uzun yıllar boyunca karaciğer fibrozunun takibinde klinisyenlere yol göstermiştir [58]. Karaciğer fibrozunu tahmin etmede kullanılan yeni biyokimyasal yöntemler arasında 'AST/platelet ratio index'i (APRI) duyarlılığı yüksek bir yöntem olarak dikkati çekmiştir [59]. APRI karaciğer hastalarında uygulaması kolay, basit olan ve ucuz bir fibroz değerlendirme yöntemidir. Günümüzde APRI duyarlılığının AST/ALT düzeyinden daha yüksek duyarlılıkla karaciğer fibrozu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir[59].

$$APRI = ((AST/AST \text{ normal üst sınırı}) / \text{tombosit sayısı}(109 / L)) \times 100$$

APRI skoru ile yapılan çalışmalarda genelde APRI skorunun 0, 5'in altında olan grupta belirgin fibrozis yok saptanırken 1.5 değerinin üzerinde olan grupta belirgin fibrozis olabileceği belirtilmiştir. [59]

Hepatit C virüsü enfeksiyonu olan hastalarda non-invaziv fibrozis modeli olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada MPV(mean platelet volume) ve NLR(nötrofil lenfosit rate)'nin anlamlı fibrozisi ayırmadaki tanısal performansı değerlendirilip etkinlikleri APRI ve FIB-4 ile karşılaştırılmış. Bu 4 non-invaziv metodun karşılaştırılmasında NLR'nun diğer metotlara göre tanısal performansının oldukça zayıf olduğu görülmüş.Diğer 3 model değerlendirildiğinde MPV'nin daha önceki çalışmalarda tanımlanmış olan APRI ve FIB-4 metodları gibi anlamlı fibrozisin ($F \geq 2$) ayırımında kullanılabileceği görülmüş.Ek olarak bu 3 modelin hepsi hem HAI hem de İshak fibrozis skorlaması ile korelasyonu mevcut ve AUC değerleri arasında istatistiksel açıdan fark yokmuş. Sonuç olarak; ek bir maliyet getirmeyen ve kolay ulaşılabilen MPV'nin, KHC'li hastalarda anlamlı fibrozisi öngörmeye non-invaziv bir model olarak kullanılabileceği görülmüş[61].

40 çalışmanın bulunduğu bir meta-analizde araştırmacılar, 1.0'dan büyük bir APRI skorunun, sirozu öngörmek için %76 duyarlılık ve %72 özgüllüğe sahip olduğu sonucuna varmışlardır[62]. Sirozun saptanması için, cut of skorunun 2.0 alınması daha spesifik(%91) fakat daha az duyarlı(%46) idi. APRI skoru ne kadar düşükse (0,5'ten az) negatif prediktif değeri artıyor ve değer ne kadar yüksekse (1.5'ten büyükse) pozitif prediktif değer artıyor; ortadaki değerler daha az yardımcıdır. Sadece APRI, önemli hastalıkları dışlamak için yeterince duyarlı değildir. Bazı kanıtlar, çoklu indekslerin kombinasyon halinde kullanılmasının (APRI artı FibroTest gibi) ya da algoritmik bir yaklaşımın tek başına APRI kullanılmasından daha yüksek tanısal doğruluğa neden olabileceğini düşündürmektedir[63].

2.5. Tedavi

Tedavinin temel amacı enfeksiyonun eradikasyonu yani KVY'a ulaşılması ile KHC komplikasyonlarının önlenmesi olarak hedeflenmiştir [58, 59]. IFN bazlı tedavilerden beri kullanılagelen bir terim olan KVY, tedavi sona erdikten 12 hafta (KVY12) veya 24 hafta sonrasında (KVY24) HCV RNA'nın ≤ 15 IU/ml olması ile tanımlanmaktadır [1, 64].

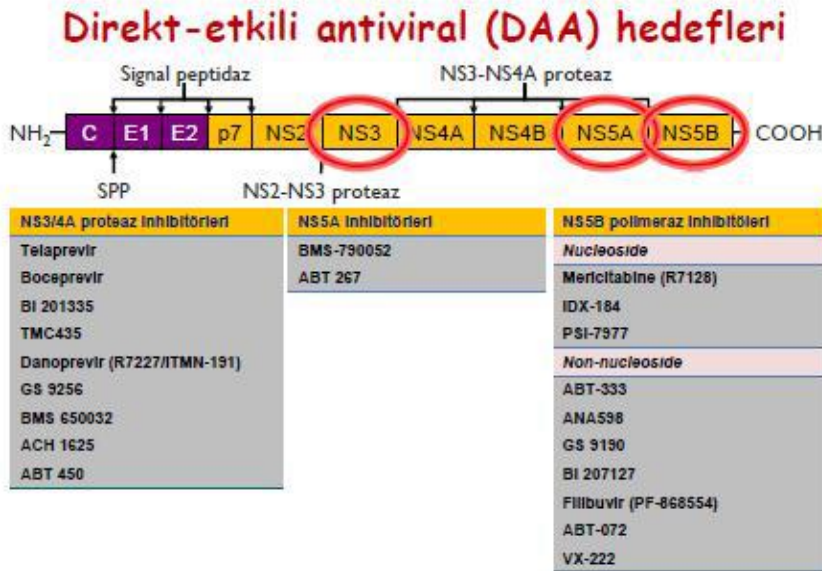
Hızlı virolojik yanıt , tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesidir. Erken virolojik yanıt , tedavinin onikinci haftasında HCV RNA düzeyinin negatifleşmesidir. Yavaş virolojik yanıt , HCV RNA'nın 12. haftada en az iki log düşmesi, ancak 24. haftada negatifleşmesidir. Tedavi bitiminde HCV RNA'nın saptanamaması tedavi sonu yanıt (TSY) olarak değerlendirilirken, HCV RNA'nın TSY elde edilen bir kişide tekrar tespit edilmesi ise relaps olarak tanımlanmaktadır. Tedavinin 24. haftasında HC VRNA değeri 2 log'dan daha az düşen kişiler tam yanıtı olarak kabul edilirken, HCV RNA'sı 2 logdan fazla düşmüş ancak hiç negatifleşmemiş kişiler kısmi yanıtı olarak kabul edilirler [66].

Son 30 yılda KHC tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmıştır. 1990'ların başında 6 aylık IFN- α monoterapisi kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde onay almış ilk tedavi olarak karşımıza çıkmış ve bu tedavi ile %6-12 KVY oranları elde edilmiştir. Tedavi süresinin 12 aya uzatılması ile %16-20 ve IFN- α tedavisine RBV'nin eklenmesi ile %35-40 KVY oranlarına ulaşılmıştır. Sonrasında IFN- α 'nın pegile formunun RBV ile kombine edilmesi ile KVY oranları %55-60'a kadar yükseltilmiştir [67]. Peg-IFN- α ve RBV tedavisine dayalı klinik araştırmalar ile genotip 2 ve 3'ün genotip 1 ile karşılaştırıldığında daha yüksek KVY oranları ile ilişkili olduğu belirlenmiş, genotip 2 ve 3 ile enfekte olgularda 48 hafta yerine 24 haftalık tedavi süresinin yeterli olduğu sonucuna varılmıştır [68,69].

HCV için bir hücre kültürü sisteminin geliştirilmesi ve sonrasında HCV yaşam döngüsünün detaylı değerlendirilmesi, HCV replikasyon döngüsündeki basamakları direkt olarak hedefleyen yeni tedaviler olan DEA geliştirilmesinin önünü açmıştır [70, 71]. 2008 yılında ilk DEA'ler olan NS3/4A proteaz inhibitörleri telaprevir veya boceprevir ortaya çıkmış ve test edilmiştir [72, 73]. 2011'de bu ajanlar peg-IFN α ve RBV ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere HCV genotip 1 tedavisi için onay

almış ve bu ajanlarla KVV oranları %75'lere kadar yükselmiştir [73, 74]. Ancak bu ajanların ciddi yan etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olması, karmaşık tedavi rejimleri ve sirotik hastalar ile önceki tedavisi başarısız hastalardaki KVV oranlarının daha düşük olması nedeniyle kullanımları belirgin oranda kısıtlanmıştır [73]. 2011'den sonra daha az yan etki ile %90'lara ulaşan KVV oranları elde edilebilen yeni DEA'ların geliştirilmesi ile IFN'siz rejimler gündeme gelmiş ve 2012'de NS3/4A proteaz inhibitörü Asunaprevir ve NS5A inhibitörü Daclatasvir'in birlikte kullanıldığı bir çalışma ilk adımlar atılmaya başlanmıştır [75, 76].

Günümüzde peg-IFN α ile RBV'yi içermeyen ve sadece oral antivirallerden oluşan kombine rejimler olan Ledipasvir (NS5A inhibitörü) ile SOF (NS5B inhibitörü) ve 3'lü Paritaprevir(NS3/4A), Ombitasvir(NS5A,) Ritonavir ile Dasabuvir(NS5B inhibitörü) kombinasyon tedavilerinin kullanımı ile %90'ların üzerinde KVV oranlarına ulaşılabilmektedir [77, 78]. Yeni DEA'lar ile tedavi edilen hastaların çoğunda kür sağlanabilse de, bu yeni tedaviler re-enfeksiyonlara karşı koruma sağlayamayacaktır. Buna ek olarak yüksek maliyet ve ilaca dirençli varyantların gelişme riski yeni DEA'ların kullanımını kısıtlayabilir [79].



Şekil 3. Direkt etkili antivirallerin HCV genomundaki hedef bölgeleri

2.5.1.Direkt Etkili Antiviraller

2.5.1.1.Birinci Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri

2011 yılında birinci kuşak NS3/4A proteaz inhibitörlerinin geliştirilmesi ile HCV tedavisinde direkt etkili antiviral (DEA) dönemi başlamıştır. Boseprevir (BOC) ve telaprevir (TVR) 2011 yılında KHC GT1 enfeksiyonu tedavisi için lisans almışlardır. HCV replikasyonunda ve viral poliproteinin kesilmesinde görev alan NS3/4A serin proteazı inhibe ederek viral klirens olanak tanırırlar. Viral direnci engellemek için her ikisi de PEG-IFN + RBV ile birlikte kullanılmıştır ve bu tedavi protokolü “üçlü tedavi” olarak adlandırılmıştır [80,81]. Boseprevir’li veya Telaprevir’li üçlü tedavi ile GT1 hastalarında KVV oranları %64 -%75 arasına yükselmiştir [82].

Bu tedavilerin çeşitli yan etkileri bulunmaktaydı. BOC+PEG-IFN+RBV üçlü tedavisinde yan etki olarak anemi ve tad bozukluğu daha sık görülürken TVR+ PEG-IFN+RBV üçlü tedavisinde yan etki olarak döküntü ve anemi daha sık görülmekteydi. Yan etki dışında da olumsuz özellikleri bulunmaktaydı. GT1 ile sınırlıydılar. Yan etkiler nedeni ile yüksek tedaviyi bırakma oranları vardı. Dozaj şemaları karışık. İlaç-ilaç etkileşimleri fazlaydı. İlerlemiş fibrozis ve siroz hastalarında KVV oranları düşüktü. Ciddi yan etkiler, tedavi deneyimli ve sirotik hastalarda daha çoktu. Sonuç olarak, daha tolere edilebilir ve daha etkili KHC tedavilerine açık bir ihtiyaç ortaya çıkmıştır [82].

2.5.1.2.İkinci Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri

İkinci kuşak Pİ’ler simeprevir (SMV), paritaprevir (PTV), grazoprevir (GZR) Asunaprevir (ASN), voxileprevir (VOX) ve glecaprevir (GLC)’dir [82]. İkinci kuşak Pİ’ler daha kolay tolere edilebilmelerinin yanı sıra, daha düşük sayıda tablet olarak kullanıma uygunlukları ve doz aralıklarının geniş olmasıyla farmakolojik olarak daha gelişmiş özelliklere sahiptirler. Pİ’lerin direnç gelişim bariyerleri düşük olmakla birlikte, diğer antiviral ajanlarla kombine kullanımları direnç mutasyonlarını en düşük düzeye indirmektedir. Özellikle genotip 1 HCV enfeksiyonunda etkili olsalar da, diğer genotiplere karşı da sınırlı etkililiğe sahiptirler. Diğer genotiplerde S3 proteazın aktif alanının yüksek oranda korunmuş olmaması ve proteaz alanındaki sekans farklılıkları, bu ilaç grubunun GT1 dışı genotiplerde sınırlı etkililiğinin nedenidir [83].

GT1A hastalarında NS3 Q80K polimorfizmi simeprevir duyarlılığını azaltmaktadır [84]. Asunaprevir günde iki kez alınmaktadır. Paritaprevir farmakolojik olarak *booster* etkisinden yararlanılmak için ritonavir (RTV) ile birlikte kullanılmaktadır. Grazoprevir pangenotipik etkili bir Pİ'dir. Pİ'ler genotip 1 HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılacak oral antiviral rejimlerin önemli bir bileşenidirler [82].

2.5.1.3.NS5A İnhibitörleri

Replikasyon kompleksinin montajını inhibe ederler. Daklatasvir (DCV) pangenotipik NS5A inhibitörüdür. Ledipasvir (LDV), elbasvir (EBR), ombitasvir (OBV), velpatasvir (VEL) ve odalasvir diğer NS5A inhibitörleridir ve özellikle GT1 ve GT4'te etkilidirler [82].

2.5.1.4.NS5B RNA Bağımlı RNA Polimeraz (RdRp) İnhibitörleri

2.5.1.4.1.Nükleot(s)id Polimeraz İnhibitörleri (NPI'ler)

Nükleot(s)id Polimeraz İnhibitörleri (NPI) aktif alana bağlanarak yeni oluşmaya başlayan RNA sarmalının uzamasını sonlandırırlar. Direnç bariyerleri yüksektir. HCV genotiplerinin hepsinde aktif alan yüksek düzeyde korunduğu için pangenotipik etkilidirler. Sofosbuvir (SOF) bu grupta yer almaktadır. Ağır böbrek yetmezliği olan, glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dakika ya da son dönem böbrek yetmezliğinde olan hastalarda kullanılmaz. Diyaliz gereksinimi olan böbrek yetmezlikli hastalarda güvenilirliği ve uygun dozu belirlenmemiştir [85].

2.5.1.4.1.2.Non-nükleozid Polimeraz İnhibitörleri (NNPI'ler)

NS5B NNPI'ler allosterik olarak aktif alan dışındaki diğer alanlara bağlanır ve yeni oluşan RNA zincirinin uzaması için gereken yapısal değişiklikleri yapacak enzimin işlevini önlerler. Sınıf olarak daha az potent, daha genotip spesifik etkiye sahiptirler. Direnç bariyerleri düşük-orta düzeydedir. Değişken toksisite profilleri vardır. Bu grupta yer alan dasabuvir (DSV)'nin günde iki kere alınması gereklidir [83]

2.5.2.Konak hedefli antiviral ajanlar

Bir diğer pangenotipik tedavi yöntemi, konak hedefli ajanlardır. DEA ilaçlar gibi doğrudan virüsü hedef almayı viral replikasyonda rol oynayan hücresel faktörleri hedef alırlar. Bu hedeflerden biri de HCV genomuna bağlanan ve viral replikasyonu arttıran hepatik mikroRNA-122 (miRNA122)'dir. Miravirsen ve RG-101, miRNA122 inhibitörleridir. DEA ile konak hedefli ajanların kombinasyonlarının direnç gelişimini engelleyebileceği ve tedavi sürelerini daha da kısaltabileceği düşünülmektedir [82,86].

2.5.3.Direkt Etkili Antiviral Kombinasyon Tedavileri

Direkt Etkili Antiviral ilaçlar tek başına kullanıldığında hızla direnç gelişmesi gözlenir. Bu nedenle IFN'siz tedavilerde en az iki farklı genom bölgesine etki eden DEA ilaç, kombine olarak kullanılmalıdır¹⁷⁷. Tedavi süreleri 8-24 hafta arasında değişmektedir ve KVY oranları %100'lere yaklaşmaktadır. DEA kombinasyon rejimleriyle başarısızlık, tedavi deneyimli ve genotip 1a ve genotip 3 HCV infeksiyonlu sirotik hastalarda, ilaca dirençli suşların ortaya çıkması nedeniyle görülmekteyken, sirotik olmayan hastalardaki başarısızlık daha çok 12 haftadan kısa tedavi süreleriyle ilişkilidir. Bu tedavilerle virolojik kırılma hemen hemen hiç görülmemekte olup, varsa tedavi uyumsuzluğu nedeniyle olmaktadır [87] .

Kombine tedaviler Sofosbuvir+Ledipasvir (SOF/LDV), Paritaprevir-Ritonavir/Ombitasvir±Dasabuvir (PTV-RTV/OBV ± DSV), Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL), Grazoprevir/Elbasvir (GRZ/EBR), Asunaprevir+Daklatasvir (ASV+DCV), Sofosbuvir+Daklatasvir (SOF+DCV), ve Sofosbuvir+Simeprevir (SOF+SMV)'i içermektedir.

DEA ilaç sınıfında olmayan, hücre içi guanozin trifosfat azalması ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu aracılığı ile viral replikasyonu baskılayan bir ilaç olan Ribavirin (RBV), DEA tedavilerine kılavuzlarda belirtilen durumlarda eklenmektedir¹⁷⁹. Bazı hasta gruplarında özellikle karaciğer nakil hastalarında ve dekompanse sirotik hastalarda yüksek KVY oranları, RBV içeren DEA kombinasyon rejimlerinde sağlanmıştır [83].

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL)'nin kılavuzu [88] ile Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD)'nin ortak kılavuzunda [89] güncel tedavi önerileri yer almaktadır.

Sirotik veya nonsirotik tüm genotiplerle enfekte hastalara güncel tedavi kılavuzlarında önerilen tedavi seçenekleri arasında yer alan tedavi rejimleri SOF/VEL ± RBV ile SOF+DCV ± RBV'dir.

Güncel tedavi kılavuzlarında DEA monoterapisi; SOF+RBV (posttransplant genotip 2 hastalar hariç); PEG-IFN+RBV; PEG-IFN+RBV tedavisine SOF, SMV, TVR veya BOC eklendiği üçlü tedavi kombinasyonları önerilmemektedir. Gebe olan veya kontrasepsiyona uymayan kadın hastalara RBV önerilmemektedir. RBV tedavisi alan veya eşi RBV tedavisi alan kadın hastalara tedavi sonrası 6 aya kadar gebe kalmamaları önerilmektedir. Child Turcotte Pugh B veya C (dekompanse) sirozu olan hastalara SMV, PTV veya EBR/GZV içeren tedavi rejimleri önerilmemektedir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) < 30 ml/dk olan veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara SOF içeren rejimlerin ya verilmemesi ya da çok dikkatli verilmesi ve RBV kullanılacaksa dozunu 200mg/gün olarak ayarlanması önerilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimleri açısından da çok dikkatli olunması gerekmektedir [89,91].

2.5.4.Ülkemizde Güncel Hepatit C Tedavisi

Ülkemizde güncel Hepatit C tedavisi kuralları, Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından 1 Mayıs 2013 tarihinde yürürlüğe giren Sağlık Uygulama Tebliğinde 25 Mart 2017 Tebliği ile yapılan değişikliğin işlendiği güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ta belirtilmiştir. (Bkz. EK-1)

Akut hepatit C hastalarına SUT'a göre 24 hafta süre ile PEG-IFN monoterapisi önerilmektedir. KHC tedavisinde daha önce tedavi deneyimsiz hastalardan ISHAK skoruna göre fibrozis 1 ve üzeri olan hastalarda tedaviye başlanır. Genotip 1 subtipi belirlenemediği olgular genotip 1a olarak kabul edilmektedir. Daha önce PEG-IFN veya PEG-IFN+RBV veya üçlü tedaviyi en az 12 hafta süre ile almış olan yanıtız veya nüks hastalara biyopsi yapılmadan tedavi başlanabilir. Ülkemizde geri ödeme kapsamındaki güncel DEA tedavi seçenekleri SOF ± RBV, SOF/LDV ± RBV, PTV-RTV/OBV + RBV ve PTV-RTV/OBV ± DSV'dir. Tedavi; HCV genotipine, siroz durumuna ve tedavi deneyimine göre değişen tedavi seçenekleri ile 12-24 hafta süre ile verilir. PTV-RTV/OBV ± DSV; Child B veya Child C sirotik hastaların, genotip 2 veya 3 ile enfekte hastaların ve daha önce proteaz inhibitörü deneyimi olan hastaların tedavi seçenekleri arasında bulunmamaktadır.

3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya dahil edilecek hastaların belirlenmesi ve uygulama

Retrospektif yapılan bu çalışmaya dahil edilecek hastalar 01/01/2016 ve 31/12/2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde kronik hepatit C tanısıyla takip edilen ve DEA ajan tedavisi başladığımız 200 hasta olarak belirlendi. Hasta dosyaları retrospektif şekilde taranarak hasta verilerine ulaşıldı. Ancak takiplerine düzenli devam etmeyen ve verilerine ulaşılamayan 87 hasta çalışma dışı bırakılarak , çalışmaya 113 hasta alındı.

Kronik HCV tanısı klinik, serolojik veya histopatolojik olarak konuldu. HCV RNA tayini için real-time (RT) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanıldı. HCV RNA altı aydan daha uzun süreli saptanan hastalar KHC tanısı almıştı. Daha önceden tedavi almamış hastalara karaciğer biyopsisi yapılmış, F1 ve üzeri fibrozisi saptanan hastalara tedavi başlanmıştı. Rejim seçimi virus genotipine ve hasta faktörlerine (siroz varlığı, daha önceki tedavi öyküsü gibi) göre SUT'a göre belirlenmişti. Çalışmaya alınan hastalarda cinsiyet ayrımı gözetilmedi.

Tedavi öncesi HCV-RNA, ALT, AST, AFP, INR, albumin, kreatin, total bilirubin HCV genotip tayini sonuçları ve karaciğer biyopsisi yapılmış ise patoloji raporlarındaki İshak skoruna göre hesaplanmış olan Grade (Derece) ve Stage (Evre) skorları elde edildi. Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin , platelet, MPV testleri, APRİ skorları değerlendirildi. Tedavi yanıtını değerlendirme amaçlı tedavinin 1. ve 3. Aylarında ve tedavisi 6 ay olan hastalarda 6. Ayında ve tedaviden sonraki 3. 6. ve 12. aylarda tekrarlanan HCV RNA ve ALT değerleri kaydedildi.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışmasına, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21/12/2017 tarihli ve 2017/364 sayılı onayı alınarak başlanmıştır.

3.3. Dahil edilme kriterleri

Kronik Hepatit C tanısı alması, 18 yaş ve üzerinde olması, 2016-2017 yıllarında Enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurmuş olmaları ,DEA ajan tedavisi alması dahil edilme kriterleri olarak belirlendi.

3.4. Dışlanma kriterleri

Akut Hepatit C tanısı alan, 18 yaş altında olan, DEA ajan tedavisi alamayacak olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Bütün istatistiksel yöntemler, "SPSS (Statistical Packages of Social Sciences, SPSS for Windows, Version 17,0 " istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum–maksimum) değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için de frekans (%) olarak verilmiştir. Dağılımı normal olmayan sürekli değişkenlerin istatistiksel anlamlılığı Wilcoxon ve Mann-Whitney testleri ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ olması istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 113 hastanın 58 tanesi (%51,3) kadın, 55 tanesi (%48,7) erkekti. Hastaların yaşları 18-85 arasındaydı, ortalama yaş 52'ydi, 35 tanesi 40 yaşın altındaydı.

Çalışmaya alınan hastaların 60'ı(%53,1) daha önceden tedavi deneyimsiz hastalar, 49 tanesi daha önceden ikili tedavi deneyimi olan hastalar (peg. IFN-RBV en az 12 hafta süre ile kullanmış), 4'ü ise 3'lü deneyimi olan hastalar (telepravir/bosepravir-RBV-peg. IFN) olarak saptandı. Tedavi deneyimli 53(%46,9) hastanın 8(%7,1)'i yanıtızsız , 45 (%39.8)'i nüks olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 113 hastanın 54(%47,8)'ü genotip 1b, 39 (%34,5)'u genotip 1a, 8 tanesi (%7,1) genotip 2, 7 tanesi (%6,2) ise genotip 3, 5 tanesi (%4,4) ise genotip 4 olan hastalardı. Hastaların 105(%92,9)'i non sirotik, 8(%7,1)'i child A sirozu hastalardı.

Tablo 2. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Temel özellikler	N (%)
Cins	
Kadın	58 (%51,3)
Erkek	55 (%48,7)
Yaş(ort)	51.9(15-85)
Genotip	
1a	39 (%34,5)
1b	54 (%47,8)
2	8 (%7,1)
3	7 (%6,2)
4	5 (%4,4)
Siroz	
Nonsirotik	105 (%92,9)
Kompanse sirotik child pugh A	8 (%7,1)
Tedavi deneyimli- Nüks	45 (%39,8)
Yanıtızsız	8 (%7,1)
Naiv	60 (%53,1)
Ribavirin kullanımı	42 (%37,2)
Tedavi süresi	
12 hafta	66 (%58,4)
24 hafta	47 (%41,6)
Komorbidite	25 (%21,4)
Ek ilaç kullanımı	14 (%12,4)

Koinfeksiyonu olan hasta yoktu. Hastaların 25'inde(%21,4) komorbidite vardı. Bu hastaların 14 tanesi ek ilaç kullanıyordu. Katılımcıların 1 tanesi karaciğer nakli olmuştu; 1 tanesi hemodiyaliz hastası olarak saptandı, tedavi sonrasında renal nakil planı vardı.

Tablo 3. Komorbidite

	N (%)
YOK	88 (%78,6)
HT	14 (%12,4)
DM	4 (%3,5)
KBH	4 (%3,5)
HEMATOLOJİK HASTALIK	2 (%1,8)
KAH	1 (%0,9)
HİPOTİROİDİ	1 (%0,9)
OSTEOPOROZ	1 (%0,9)

Tedavi alan hastaların 70 tanesinin(%61,9) tanı anında HCV RNA düzeyi 600.000 IU/ml' nin altında iken diğer 43 tanesinin(%38,1) 600.000 IU/ml'nin üzerindedi. Tanı anında ALT değeri 75 hastamızda normalken, 38 hastada yüksek; AST değeri 44 hastada normalken, 69 hastada yüksek saptandı. Çalışmamızda normal ALT değeri 0-55 U/L, AST değeri erkekte 0-38 U/L kadında 0-32 U/L olarak kabul edildi.

Tablo 4. Çalışma grubunun laboratuvar değerleri

Temel özellikler	N (%)
HCV RNA (ort)	1661716 (605-29360000)
600000>	70 (%61,9)
600000<	43 (%38,1)
APRİ(ort)	0,8 (0,05-9,5)
0,5>	61 (%54)
0,5<	52 (%46)
Platelet(x10 ³ / µL)(ort)	222 (14-626)
100000>	6 (%6,9)
100000<	107 (%93,1)
MPV(ort)	10,5 (7,9-13,3)
AST(U/L) (ort)	57 (10-605)
ALT(U/L) (ort)	65 (11-508)
AFP(IU/mL)(ort)	4,5(0,7-76)
Total bilirubin(mg/dl) (ort)	0,6 (0,2-2,2)
INR(ort)	1,0 (0,8-4,2)
Hemoglobin(g/dL)(ort)	13,4 (8,2-18,3)
Albümin(g/dl) (ort)	4,1 (2,7-6,0)
Kreatinin(mg/dl)(ort)	0,6 (0,2-2,1)

Hastaların 22'sine (%19,5) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV) 12 hafta süreyle verildi. Hastaların 17'sine(%15) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV) +RBV 12 hafta süreyle verildi. Genotip 4 olan 2 hastaya(%1,8) OBV/PTV/r +RBV 12 haftalık tedavi verildi. Hastaların 42'sine (%37,2) SOF/ledipasvir 24 hafta, 15'ine (%13,3) SOF/ledipasvir+RBV 12 hafta verildi. Genotip 2 olan 8 hastaya (%7,1) SOF-RBV 12 hafta verildi. Genotip 3 olan 7 hastaya(%6,2) SOF 24 hafta verildi. Toplamda 42 hastanın(%37,2) tedavisinde ribavirin vardı.

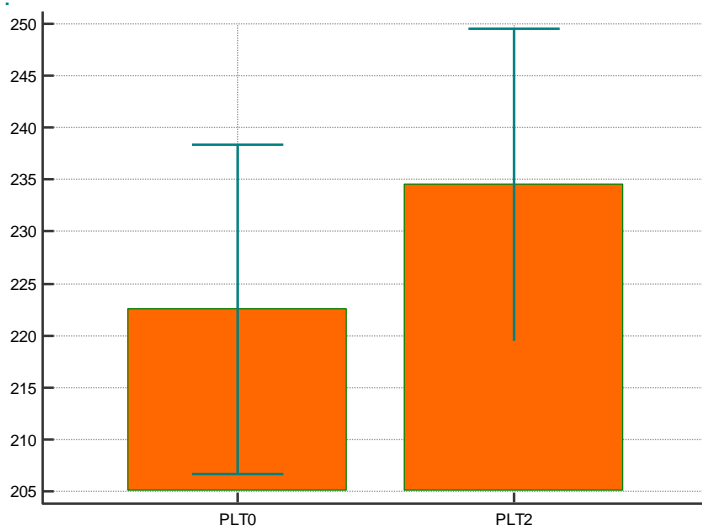
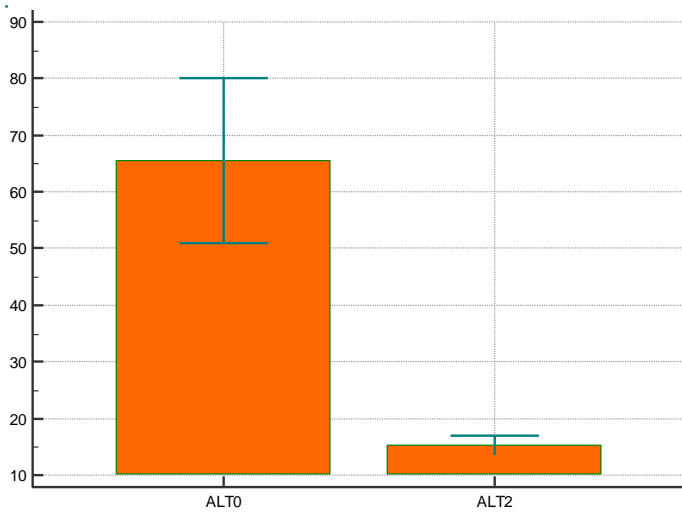
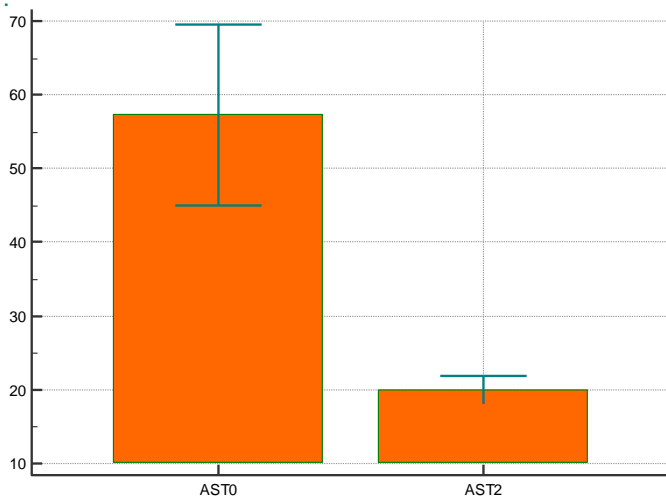
Hastaların 3 tanesi tedavisini tamamlayamamıştır. Bunların ikisinde düzensiz kullanımdan dolayı rapor süreleri 4. ve 5.ayda dolmuş, HCV RNA negatifleştiği için tedavi kesilmiş. Diğerinde ise ribavirin yan etkisinden dolayı 2,5 aylıkken sadece ribavirin kesilmiştir. Geri kalan 110 hasta tedavilerini tamamlamıştır. Toplam 4 hastada yan etki saptandı. SOF/ledipasvir+RBV kullanan 2 hastada anemi, SOF/ledipasvir kullanan 1 hastada halsizlik, SOF kullanan 1 hastada kaşıntı saptandı.

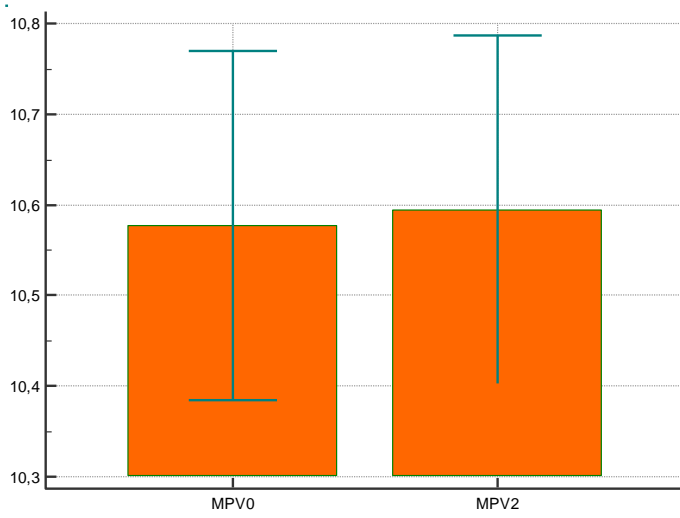
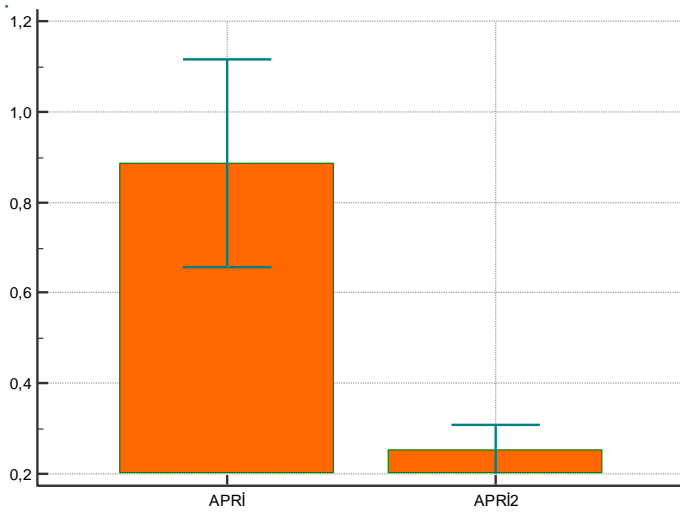
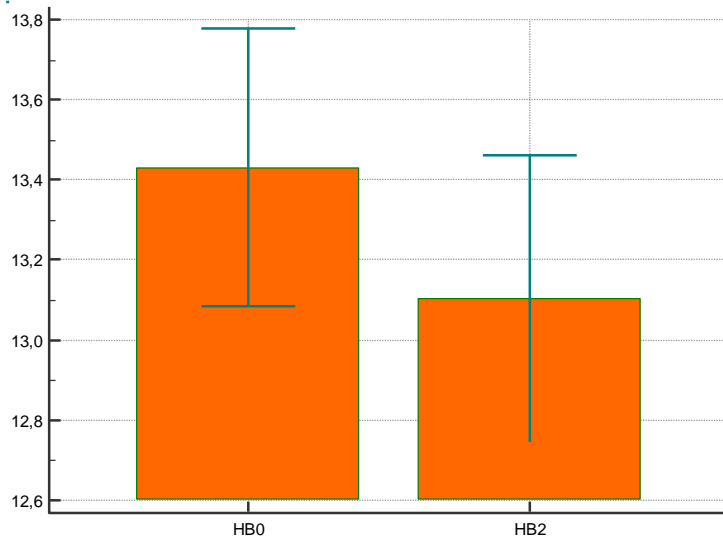
Tablo 5. Tedavi

	N (%)
Tedavi deneyimi	
Naiv	60 (%53,1)
Tedavi deneyimli	
Peg IFN+ RBV	49 (%43,4)
Peg IFN + RBV + BOC/TVR	4 (%3,5)
Tedavi deneyimli	
Nüks	45 (%39,8)
Yanıtız	8 (%7,1)
Ribavirin kullanımı	42 (%37,2)
Tedavi rejimi	
Genotip 1A	
SOF/ledipasvir ± RBV	24 (%21,2)
OBV/PTV/r/DSV ± RBV	15 (%13,3)
Genotip 1B	
SOF/ledipasvir ± RBV	30 (%26,5)
OBV/PTV/r/DSV ± RBV	24 (%21,2)
Genotip 2	SOF+RBV 8 (%7,1)
Genotip 3	SOF 7 (%6,2)
Genotip 4	
OBV/PTV/r +RBV	2 (%1,8)
SOF/ledipasvir ± RBV	3 (%2,7)
Tedavi süresi	
12 hafta	66 (%58,4)
24 hafta	47 (%41,6)

Tablo 6. Hızlı virolojik yanıt üzerine etkili faktörler

	HVY veren	HVY vermeyen	P değeri
Cins			
Kadın	40(%46)	18(%69,2)	0,037
Erkek	47(%54)	8(%30,8)	
Genotip			
1a	31(%35,6)	8(%30,8)	0,893
1b	40(%44)	14(%53,8)	
2	7(%8)	1(%3,8)	
3	5(%5,7)	2(%7,7)	
4	4(%4,6)	1(%3,8)	
HCV RNA			
600000>	58(%66,7)	12(%46,2)	0,059
600000<	29(%33,3)	14(%53,8)	
Tedavi deneyimi			
Naiv	51(%58,6)	9(%34,6)	0,031
Deneyimli	36(%41,4)	17(%65,4)	
Tedavi deneyimli/nüks	29(%80,6)	16(%94,1)	0,167
Tedavi deneyimli/yanıtsız	7(%19,4)	1(%5,9)	
Sirotik			
Nonsirotik	81(%93,1)	24(%92,3)	0,891
Kompanse sirotik child pugh A	6(%6,9)	2(%7,7)	
Tedavi rejimi			
SOF/ledipasvir ± RBV	42(%48,3)	15(%57,7)	0,636
OBV/PTV/r/DSV± RBV	32(%36,8)	7(%26,9)	
OBV/PTV/r +RBV	1(%1,1)	1(%3,8)	
SOF ± RBV	12(%13,8)	3(%11,5)	
Tedavi süresi			
12 hafta	53(%60,9)	13(%50)	0,322
24 hafta	34(%39,1)	13(%50)	
Ribavirin kullanan	35(%40,2)	7(%26,9)	0,218
Ribavirin kullanmayan	52(%59,8)	19(%73,1)	





Şekil 4. Başlangıç ve tedavi sonu karşılaştırmalı grafikler

Tablo 7. Başlangıç ve tedavi sonu karşılaştırma

	Başlangıç (ort)	Tedavi sonu (ort)	P değeri
AST(U/L)	57	19	0,000
ALT(U/L)	65	15	0,000
Platelet($\times 10^3/\mu\text{L}$)	222	234	0,064
Hemoglobin(g/dL)	13,4	13,1	0,012
MPV	10,5	10,5	0,813
APRİ	0,8	0,2	0,000

Tablo 8. Tedavi yanıtı ve takibinin değerlendirilmesi
(HCV RNA düzeyi ölçülebilir düzeyin altında olanların yüzdeleri)

	HVY	TSY	KVY12	RELAPS	YANITSIZ
SOF/ledipasvir \pm RBV	%74	%100	%100	0	0
OBV/PTV/r/DSV \pm RBV	%82	%100	%100	0	0
SOF \pm RBV	%80	%100	%100	0	0
OBV/PTV/r+RBV	%50	%100	%100	0	0

5.TARTIŞMA

HCV genotip dağılımında bazı genotiplerin bazı coğrafik alanlarda veya bazı insan gruplarında daha yaygın olduğu belirtilmektedir. Genel olarak genotip 1 Kuzey Amerika, Kuzey ve Güney Avrupa, ülkemizde içinde bulunduğu Doğu Avrupa ve Japonya'da dominant genotiptir. Genotip subtip 1a ve 1b Avrupa ve Kuzey Amerika'da sıklıkla bulunurken genotip 1b Asya'da dominant genotip subtipidir. Bu ülkelerde genotip 2 daha nadir gözlenir[92,93]. Genotip 3 Güneydoğu Asya'da, genotip 4 Mısır, orta Afrika, Suudi Arabistan, Irak, Yemen ve Kuveyt'de, genotip 5 Güney Afrika'da, 6 ve varyantları güneydoğu Asya'da sıktır [94,95]. Türkiye'de yapılan çalışmalar genotip subtip 1b'nin dominant genotip olduğunu göstermiştir. Ancak daha yeni çalışmalar diğer genotiplerin de ülkemizde artmakta olduğunu göstermektedir [96,97]. Ülkemizde genotip dağılımından ikinci sıklıkta rastlanan genotipler ise şehirlerarasında farklılık göstermektedir. Kayseri'de ikinci sırada genotip 4 (%35,6), Adana ve Antalya'da genotip 3 (sırayla %18,1 ve %11,5) bildirilmiştir [99,100].

Bizim çalışma grubumuzda genotip dağılımında genotip 1 93 hasta(%82,3) vardı, subtip olarak genotip 1b en sıktı (54 hasta,%47,8). Takip eden sıklıklar genotip 1a (39 hasta %34,5), genotip 2 (8 hasta %7,1), genotip 3 (7 hasta %6,2) ve genotip 4 (5 hasta %4,4)tü. Genotip 5 ve 6 olan hastamız yoktu. Mersin'de Tezcan ve arkadaşlarının çalışmasında genotip 1 ve subtip 1b sırayla %92 ve %85 oranlarında saptanırken genotip 2 ve 3 sırayla %2 ve %4 sıklıkta bulunmuştur [101]. Genotip dağılımının Türkiye'den bildirilen daha yeni çalışmalarda değişmekte olduğu gözlenmektedir. Adana ve Hatay illerini kapsayan bir çalışmada HCV genotip1 sıklığı %59, genotip 2 %14 ve genotip 3 %26 oranlarında saptanmıştır.(15) Çalışkan ve arkadaşlarının çalışmasında ise Kahramanmaraş'ta genotip 1 %51.7 oranında saptanırken, genotip 3 %46 genotip 2 %1,3 ve genotip 4 %1 oranında bulunmuştur.(16) Aynı araştırmacılar yıllara göre genotip dağılımını incelediklerinde 2010 yılında %76 olan genotip 1 sıklığının 2013'de %36'ya gerilediğini, bunun yanısıra 2010 yılında %24 olan genotip 3 sıklığının 2013 yılında %62 olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında saptadıkları genotip 3'deki yüksek oranı daha detaylı incelediklerinde, bu grupta yaş ortalaması 25 olan genç erkek bireylerin

daha fazla olduğunu gözlemişler ve bunların %42,4'ünün madde bağımlısı olduğunu saptamışlardır.

Direkt etkili antivirallerin günümüzde KHC tedavisine girmesi ile birlikte ilaç-ilaç etkileşimi önemlilik kazandı. KHC'li hastalar genel olarak ileri yaş grubunda yer almaktadır. Ayrıca bu hastalarda birlikte komorbid hastalıklar ve bu hastalıklara yönelik ek ilaç kullanımı sık görülmektedir. Çalışmamızdaki hastaların 25(%21.4)'inde komorbidite vardı. En sık HT sonra DM, KBH geliyordu. Ek ilaç kullanan hasta sayısı 14 (% 12,4)tü. Sofosbuvir/ledipasvir ilaç-ilaç etkileşimi zayıf olması nedeniyle KHC tedavisinde kullanımı açısından oldukça avantajlıydı. Ancak OBV/PTV/r/DSV kullanan bazı hastaların ilaç etkileşimi nedeniyle hipertansiyon ve kolesterol ilaçları değiştirilmişti. Lazo M. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Amerika Birleşik Devletler'indeki kronik hepatit C'li yetişkinler arasında diyabet, obezite ve kronik böbrek hastalığı gibi komorbid hastalıkların yükünü ölçmeyi ve bu kişilerde ölüm riskini tahmin etmeyi amaçlamıştır.[102] Kronik hepatit C'li bireyler arasında, diyabetin demografik ayarlı prevalans tahmini % 17.9, obezite % 20.9 saptanmış. Genel olarak, kronik hepatit C'li kişilerin% 69.6'sında en az 1 major kardiyometabolik komorbidite varmış. Kronik hepatit C'li yetişkinlerin sadece % 38'inde karaciğer hastalığı tanısı bildirmişti. Kronik hepatit C, özellikle diyabet veya kronik böbrek hastalığı varlığında büyük ölçüde artmış ölüm riskiyle ilişkili saptanmış. Sonuç olarak kronik hepatit C'li bireylerin majör kardiyometabolik komorbiditelerde yüksek bir yüke sahip olduklarını bulmuşlardır.

DEA'ların gelişimi, KVY oranlarını önemli ölçüde artırmıştır. Önceden tedavi edilmesi zor olan hastalar, HIV / HCV koinfeksiyonu olan hastalar, karaciğer nakli ve kronik böbrek hastalığı olan hastalar artık HCV monoinfekte normal olan hastalardan çok farklı değiller. Çalışmalar özellikle genotip 1 ve 2'de interferon içermeyen kombinasyonlar ile tedavi edilen sirotik olan ve olmayanlar hastalarda yüksek güvenlik profiliyle birlikte yüksek KVY oranları sağlandığını göstermiştir. Son zamanlarda, yeni interferon içermeyen rejimler kronik HCV yönetiminde ilk sırada yerini almıştır [103].

Çalışmamızda tedavi alan hastaların %100'de kalıcı viral yanıt(12) , kalıcı viral yanıt(24) ve tedavi sonu yanıt gelişti. Bu sonuçlar tüm dünyada yapılan çalışmalarla benzerdi.[104] Çalışmamızdaki hastaların 87 tanesinde (%77) HVY gelişti. Hastaların tedavi sonrası 48.hafta takiplerinde %100 oranla HCV RNA saptanamayacak düzeydeydi. Hiç bir hastada bu sürede relaps, nüks saptanmadı.

HVY ile ilişkili olabilecek faktörleri araştırdığımızda, HVY'nin genotiple, hastanın sirotik olup olmamasıyla, tedavi rejimiyle, tedavi süresiyle, ribavirin kullanımıyla ilişkisinin olmadığı saptandı. Erkek cinsiyet ve hastanın naiv olmasıyla pozitif ilişkili saptandı. ($p= 0,037$ ve $p=0,031$)

Siederdisen C. ve arkadaşlarının 6606 hastayla Almanya'da yaptığı çok merkezli bir çalışmada [105] KVV12 %92 saptanmış. HIV ile enfekte hastalarda da ($n= 247$) %92 KVV12 elde edilmiş. Bizim çalışmamızın aksine bu çalışmada KVV12, antiviral rejim seçimi, karaciğer sirozunun olmamasıyla ve kadın cinsiyet ile ilişkili saptanmış.

Ramos H. ve arkadaşlarının [106] interferonsuz tedavi rejimlerinin güvenilirliği ve etkinliğinin araştırmak amacıyla 462 hastayla yaptıkları bir çalışmada %94.6(437/462) KVV, %72,9 HVY elde edilmiş. KVV ile ilişkili faktörler, düşük karaciğer sertliği, siroz olmaması, yüksek trombosit sayısı, yüksek albümin seviyeleri, HVY alınması olarak saptanmış.

Siddique MS ve arkadaşlarının [107] KHC'de sofosbuvir ile tedavi edilen hastaların hızlı ve tedavi sonu yanıtını belirlemek amacıyla 201 hastayla yaptığı bir çalışmada 200(% 99.5) hastada HVY, 199(%99) hastada TSY ve 178(% 88,5) hastada KVV elde edilmiş. Çalışmadaki 1 hasta HVY'a, 2 hasta TSY'a ve 12 hasta KVV'a ulaşmamış. Geriye kalan 11 hastanın KVV takibi yapılamamış. Çalışma sonunda, tedavi edilen tüm genotiplerde az ya da hiç direnç göstermeyen virolojik yanıt başarısı ile Sofosbuvirin çok etkili ve başarılı olduğu gösterilmiş.

Andrew Hill ve arkadaşları [108] HCV enfeksiyonu nedeniyle Hindistan, Çin, Bangladeş ve Mısır'da üretilen jenerik DEA'ların etkinliğini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmış. Sonuçlarına ulaşılan hastaların %84'ünde (314/375) HVY saptanmış, %99'u (234/237) TSY'a, %99'u KVV4'e (299/303) ve % 99'u (247/250)

KVY12'e ulaşmış. Çalışma sonunda yüksek fiyatları nedeniyle markalı DEA ilaçlara erişimin zor olduğu yerlerde jenerik DEA ilaçların küratif tedavi elde etmede ekonomik bir alternatif yol olduğu görüşüne varılmış. Bizim çalışmamızda da türk vatandaşı olmadığı için kendi imkanlarıyla yurtdışından jenerik ithal ilaç getiren 3 hastamız vardı. Bu hastaların ikisinde HVY elde edilirken, üçünde de TSY ve KVY12, KVY24 sağlandı.

Lawaitz ve arkadaşları, kronik HCV'ye bağlı orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda verdikleri 7 günlük sofosbuvir tedavisinde HCV RNA'da azalma saptanmış ve iyi tolere edilebilirlikle beraber iyi sonuçlar elde edilmiş [109].

Sarwar ve arkadaşlarının karaciğer sirozu olan ve olmayan hepatit C'li hastalarda sofosbuvir/ribavirin ± interferon tedavisinde kalıcı viral cevabı karşılaştırmak amacıyla yaptığı gözlemsel çalışmasında da % 83.1 oranında SVR elde etmişler. Üçlü tedavide %89,2 ve sofosbuvir/ribavirin tedavisiyle %82,2 SVR'e ulaşmışlar. SVR12 sirozlu hastaların %75.4'ünde (80/106), sirozu olmayanların % 93'ünde (93/100) saptanmış(p <0.000). Dekompansasyonlu karaciğer hastalığı olanlarda bu oran daha azmış , %68.8(24/35) (p değeri <0.000). Çalışma sonunda sofosbuvir/ribavirin kombinasyon tedavisinin, özellikle dekompanasyonlu siroz hastalarında karaciğer sirozu olmayan hastalarla kıyaslandığında suboptimal olduğu sonucuna varılmış. [110]

Tedavi başlangıcında ve sonunda karşılaştırılan biyokimyasal parametrelerden AST ve ALT değerlerinde anlamlı derecede gerileme saptandı.(ALT başlangıç ort.57, TSY ort.19, p=0,000)(AST başlangıç ort.65, TSY ort.15, p=0,000). Kobayashi ve arkadaşlarının [111] KHC enfeksiyonu olan hastalarda direkt etkili antiviral tedavisinin karaciğerde fibrosis ve steatozu azaltıp azaltmadığı araştırdıkları bir çalışmada saptanmış ki; başlangıçtaki ALT seviyeleri ,TSY, KVY24 ve KVY48de genel olarak azalmış (p<0.001). Bununla birlikte, ALT düzeylerinde TSY, KVY24 ve KVY48 arasında belirgin değişiklikler görülmemiş(başlangıç ort.34, TSY ort.15, KVY24 ort.15, KVY48 ort.16). Bu çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde direkt etkili antiviral tedavi sonrası karaciğer enzimlerinde belirgin azalma olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda 4 hastada yan etki saptandı, bunlar halsizlik ,anemi ve kaşıntıydı. Yan etkiler hafif orta düzeyde ve diğer çalışmalara benzerdi. Ribavirin içeren rejimlerdeki diğer sofosbuvir çalışmalarında bildirilen en sık görülen yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı ve bulantıydı [112]. Yan etkiler interferon içeren rejimlerden daha hafif ve orta düzeyde, klinik olarak yönetilebilir ve daha az sıklıktaydı.

Bir başka çok merkezli çalışma olan HEATS'de, Pakistan popülasyonunda HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan Sofosbuvir içeren rejimlerin, etkinlik ve güvenilirlik ile hızlı virolojik yanıt sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır. HCV enfeksiyonu olan 573 hastada iki haftalık tedaviden sonra %84.2, dört haftalık tedaviden sonra %98,2 oranında hızlı virolojik bir yanıt bildirilmiş, tedavi genellikle iyi tolere edilmiş. Yan etkiler yorgunluk 136 (% 23.7), baş ağrısı 54 (% 9.4), anemi 49 (% 8.5) ve bulantı 6 (%1.0) olarak saptanmıştır. Sadece iki hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. [113]

HCV tedavisiyle ilgili yapılan çalışmalara rağmen bazı belirsizlikler hala devam etmektedir. Ribavirinin farklı bileşiklerdeki rolü hala tartışılmaktadır. Yüksek antiviral aktiviteye sahip DEA'ların piyasaya sürülmesinden kısa bir süre sonra, potent yeni bileşiklerle kombine edildiğinde ribavirinin ek faydası hakkında spekülasyon başlamıştır [114]. Birçok faz 2/3 çalışmasında, ribavirin ile veya ribavirin tedavisi olmayan kollar yer almaktaydı [115]. Ek olarak, gerçek dünya verileri, bu ortamda ribavirinin faydası üzerine, ek bir yararı olmayan spesifik analizler bildirmiştir [116]. Bununla birlikte, tartışma tüm oral-ikinci nesil bileşiklerin çağında devam etmektedir. Hastalar önceki deneyimin bir sonucu olarak veya mevcut bir tedavi sırasında ribavirine karşı toleranssız hale geldiklerinde, tedavi edilmesi daha zor olan bu hasta gruplarında SVR oranlarını optimize etmek için tedavi süresini uzatmaları önerilir.

Bizim çalışmamızda Ribavirin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında HVY'a ulaşma açısından anlamlı bir fark gözlenmedi($p=0,218$). Her iki grupta da %100 oranında TSY VE KKY12, KKY24 gelişti. Ribavirinli ilaç kombinasyonu kullanan 2 hastamızda yan etki olarak anemi saptanmış ve bunlardan birinde ribavirin tedavisi kesilmiş saptandı.

Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan oral DEA'ların etkinliği ve güvenilirliği hakkında yayınlanmış literatürü özetlemek amacıyla Falade-Nwulia O ve arkadaşları tarafından 42 çalışma içeren bir derleme yapılmış[104]. Çoklu çalışmalarda ribavirinin, genotip 1a ,genotip 3, siroz ,tedavi deneyimi olanlar dahil olmak üzere bazı hasta gruplarında KVV oranlarını maksimize etmede bir rol oynamaya devam ettiği görülmüş. Dekompense sirozlu ve karaciğer transplantı olan hastaların tedavi rejimleri de büyük ölçüde ribavirin içeriormuş. Ribavirin anemi, yorgunluk ve uykusuzluk artışı ile ilişkili olmasına rağmen, ciddi yan etkiler ve tedavi kesilme oranları, onunla ve onsuz tedavi edilen hastalarda benzer olduğu görülmüş.

Bu derlemedeki dört çalışmada, karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda DEA'lar değerlendirilmiş. Genel olarak, bu çalışmalarda gözlemlenen KVV oranları, transplant olmayan hastalarda bildirilenlere benzermiş. Bizim çalışmamızda da tedavi deneyimli, yanıtız olup karaciğer nakil yapılmış 1 tane hasta vardı ve HVY, KVV gelişmiş saptandı.

Marciano ve arkadaşlarının [117] KHC'li hastalarda orijinal veya jenerik sofosbuvir temelli rejimlerin etkililiğini ve güvenliğini araştırmak amacıyla 321 hastayla Latin Amerika'da yapılan bir çalışmada aneminin en sık görülen yan etki olduğu saptanmış. Hastaların %17'sinde anemi bildirilmiş ve ribavirin kullanımıyla ilişkili saptanmış. Ribavirin kullanan hastalardaki anemi, ribavirin içermeyen rejime göre daha yüksekmış: sırasıyla %26'a karşı %8. Hastaların % 21'inde doz azaltımı ve % 5'inde ilaç kesilmesine yol açmış.

Fernández Carrillo ve arkadaşları [118] tarafından yapılan çalışmada, anemi insidansı % 21 (ribavirin kullanan hastalarda % 19; kullanmayan hastalar için % 8) saptanmış. Ribavirin almayan hastalarda bile, aneminin tedavi sırasında hatta takip döneminde gelişebileceği dikkat çekmiş. Hangi tedavi rejiminin reçete edileceğine karar verirken, sadece güvenlik açısından değil, aynı zamanda ribavirinin azaltılması ya da devam ettirilmesinin tedavi etkinliğini azaltabileceğinin de düşünülmesi gerektiği vurgulanmış.

İnterferonsuz tedavi rejimlerinin güvenilirliği ve etkinliğinin araştırmak amacıyla yapılan başka bir çalışmada en sık bildirilen yan etki yorgunluk (% 22.5) olup, bunu baş ağrısı (% 11.7) ve anemi (% 11.3) takip etmiş. RBV alan hastaların 47/198(%23.7)'sinde, almayanların 5/264(%1,9)'inde anemi saptanmış (P = 0.000). On bir hasta (% 2.4) ciddi yan etki geliştirmiş. Bu hastaların 10'unda karaciğer sirozu varmış ve dokuzunun tedavisi RBV içeriyormuş. Tedavi ya da takip sırasında ölüm olmamış. [106]

Çalışmamızda tedavi başlangıcında ve sonunda karşılaştırılan hemoglobin seviyesindeki azalma anlamlı bulundu(p=0,012). Tedavi sonunda platelet değerlendirinde bir miktar artış saptandı(p=0,064). Bunlar da tedavinin diğer olumlu sonuçlarıydı.

Çalışmamızda bulduğumuz bir diğer önemli bulgu, APRI skorundaki tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmasıydı. Tedavi başlangıcında ve sonunda bakılan APRI skorunda belirgin düşüş olduğu gözlemlendi. (0,8'den 0,2'e ,p=0.000). Benzer şekilde Kronik Hepatit B hastalarında antiviral tedavinin FibroScan, APRI ve FIB-4 üzerindeki etkisini araştıran Qiang ve arkadaşlarının [119] yaptığı bir çalışmada bu değerler 3 yıllık entekavir(ETV) tedavisinden önce ve sonra karşılaştırılmış. APRI'nin 3 yıllık ETV tedavisinden sonra sirozlu hastalarda(0.80 ila 0.25, p<0.001), anlamlı fibrozisli hastalarda(0.54'ten 0.24'e, p <0.001'e) ve hafif fibrozlu hastalarda (0.35'ten 0.23'e, p <0.001) anlamlı olarak azaldığını saptamışlar. FibroScan ve FIB-4 değerlerin de anlamlı azalma saptamışlar. Bunun sonucunda noninvaziv fibrozis testlerinin karaciğer fibrozunun gerilemesini izlemek ve uzun dönem ETV tedavisi sırasında tedavi etkinliğini değerlendirmek için yararlı olabileceğini savunmuşlardır.

Serafy ve arkadaşları tarafından [120] Mısır'da yapılan 801 hastayı kapsayan bir meta-analizde HCV ile enfekte hastalarda karaciğer fibrozisi için noninvazif tanı değerlendirme araçları olarak APRI ve hyaluronik asidin tanısal doğruluğunu değerlendirmeyi amaçlamıştır. APRI ve hyaluronik asitin F4 tanısı için duyarlılıkları ve özgüllükleri sırasıyla (%84 ve %82) ve (%83 ve %89) bulunmuş. Naif hepatit C hasta grubunda, APRI karaciğer fibrozisi tanısına göre (% 70.1 duyarlılık ve % 77.8 özgüllük) , karaciğer sirozu tanısı koymada (% 93.8 duyarlılık ve % 72.4 özgüllük) daha yüksek tanısal performansa sahip saptanmış. Hem APRI hem de hyaluronik

asit, hepatik siroz (F4) için, belirgin fibrozis (F2-F3) için olandan daha yüksek prediktif güce sahip olarak saptanmış.

Uslu ve arkadaşları [121] KHC hastalarında antiviral tedavi öncesi ve tedavi sonrası sistemik inflamasyona dayalı MPV değişimini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmış. Peg-IFN + RBV tedavisi alan, düzenli takip edilen 28 hasta ve 28 sağlıklı kişiyi almışlar. Hastalar 3 aylık tedaviden sonra grup 1 (tedavi öncesi değerler) ve grup 2 (tedavi sonrası değerler) temelinde iki gruba ayrılmış. MPV değeri grup 1'de 8.89 ± 1.20 , grup 2'de 8.00 ± 1.07 , kontrol grubunda 8.21 ± 1.18 saptanmış. Grup 1'deki değer, grup 2 ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu saptanmış (sırasıyla $p < 0.0001$, $p = 0.045$). Grup 2 ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş ($p=0.455$). Çalışmadan MPV'nin KHC'li hastalarda düşük dereceli inflamasyonun değerlendirilmesinde kullanılmak üzere ucuz bir belirteç olabileceği sonucuna varılmış. Bizim çalışma grubumuzda ise tedavi başlangıcında ve sonunda bakılan MPV skorları karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p=0,813$).

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biri çalışma grubumuzdaki hasta sayısıydı. Hastaların tedavi bitiminden sonra takiplerine düzenli olarak gelmemeleri nedeniyle başlangıçta 200 olarak belirlediğimiz hasta sayısını 113'e düşürdük. Başka bir kısıtlayıcı neden sirotik hasta sayımızın az olmasıydı, bu nedenle daha çok non sirotik hasta popülasyonuna ait veriler elde edebildik.

6.SONUÇ

Çalışma popülasyonumuzda tedavi edilen tüm genotiplerde DEA'lerin çok etkili ve başarılı bir virolojik yanıt gerçekleştirildiği gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastalarda az görülen yan etkiler interferon içeren rejimlerden daha hafif ve yönetilebilir olduğundan , DEA'lerin güvenli ve tolere edilebilir olduğu sonucuna vardık.

7.KAYNAKLAR

1. Liver, E.A.f.S.o., *EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015*. Journal of hepatology, 2015. 63(1): p. 199.
2. Bakanlığı, S. and Ő.U.D.Ö. Nazlıcan, *HIV/AIDS, HBV, HCV, SİFİLİZ VE GENİTAL HERPES'İN TOPLUMDA VE RİSKLİ DAVRANIŐ MODELİ GÖSTEREN SEKS İŐÇİLERİNDE KARŞILAŞTIRILMASI*.
3. Tozun, N. et al. *Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study*. Clinical Microbiology and Infection, 2015. 21(11): p. 1020-1026.
4. Wasley A. and M.J. Alter. *Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends*. in *Seminars in liver disease*. 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc. 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel:+ 1 (212) 584-4663.
5. Alagöz, G.K. et al, *Hepatitis C virus 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: p. 405-410.
6. Swain M.G. , et al, *A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin*. Gastroenterology, 2010. 139(5): p. 1593-1601.
7. Morgan, R.L., et al. , *Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular CarcinomaA Meta-analysis of Observational Studies*. Annals of internal medicine, 2013. 158(5_Part_1): p. 329-337.
8. Linas, B.P. , et al. , *Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men*. Clinical infectious diseases, 2012. 55(2): p. 279-290.
9. Poynard T. , P. Bedossa, and P. Opolon, *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C*. The Lancet, 1997. 349(9055): p. 825-832.

10. Borba, H.H. , 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: p. 59.
11. Flamm, S.L. , *Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015*. Gastroenterology & Hepatology, 2015. 11(6 Supplement 3).
12. Younossi, Z.M. , et al. , *Superiority of Interferon-Free Regimens for Chronic Hepatitis C: The Effect on Health-Related Quality of Life and Work Productivity*. Medicine, 2017. 96(7).
13. Banjac, V. , N. Zivlak-Radulovic, and M. Miskovic, *The Effect of Combination Antiviral Therapy in the Treatment of Hepatitis C on the Occurrence of Depressive Disorder in Patients Treated for Hepatitis C in the Republic of Srpska*. Medical Archives, 2016. 70(2): p. 127.
14. Gauthiez E. , et al. , *A Systematic Review and Meta-Analysis of HCV Clearance*. Liver International, 2017. 37
15. Calvaruso, V. and A. Craxì, *2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines*. Liver International, 2012. 32(s1): p. 2-8.
16. Dusheiko G. , et al. , *Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease*. Hepatology, 1994. 19(1): p. 13-18.
17. Westbrook, R.H. and G. Dusheiko, *Natural history of hepatitis C*. Journal of hepatology, 2014. 61(1): p. S58-S68.
18. Mıstık R. , *Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi*. Viral hepatit, 2007. 1: p. 10-50.
19. Bruggmann P. , et al. , *Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries*. Journal of viral hepatitis, 2014. 21(s1): p. 5-33.
20. Re, V.L. and J. Kostman, *Management of chronic hepatitis C*. Postgraduate medical journal, 2005. 81(956): p. 376-382.
21. Bozkurt İ. , et al. , *Bölgemizdeki hemodiyaliz hastalarında hepatit C virusu infeksiyonunun sıklığı ve epidemiyolojik özellikleri*. Klimik Dergisi, 2011. 24(3): p. 167-72.
22. Moreira R.C. , et al. , *Hepatitis C and hemodialysis: a review*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2005. 9(4): p. 269-275.
23. Shepard, C.W. , L. Finelli, and M.J. Alter, *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. The Lancet infectious diseases, 2005. 5(9): p. 558-567.

24. Kaldor J. , et al. , *Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case-control study*. The Medical Journal of Australia, 1992. 157(4): p. 227-230.
25. Leao J. , C. Teo, and S. Porter, *HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers*. International journal of oral and maxillofacial surgery, 2006. 35(4): p. 295-300.
26. Hosoglu S. , et al., *Transmission of hepatitis C by blood splash into conjunctiva in a nurse*. American journal of infection control, 2003. 31(8): p. 502-504.
27. Hardikar, W. , *Hepatitis C in childhood*. Journal of gastroenterology and hepatology, 2002. 17(4): p. 476-481.
28. Terrault, N.A. , *Sexual activity as a risk factor for hepatitis C*. Hepatology, 2002. 36(S1).
29. McCaughan, G., et al., *Clinical assessment and incidence of hepatitis C RNA in 50 consecutive RIBA-positive volunteer blood donors*. The Medical journal of Australia, 1992. 157(4): p. 231-233.
30. Alter, H.J. and L.B. Seeff. *Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome*. in *Seminars in liver disease*. 2000. Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4663.
31. Thimme, R., et al., *Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection*. The Journal of experimental medicine, 2001. 194(10): p. 1395-1406.
32. Farci, P., et al., *Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure*. New England Journal of Medicine, 1996. 335(9): p. 631-634.
33. Farci, P., et al., *A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis*. New England Journal of Medicine, 1991. 325(2): p. 98-104.
34. Chen, S.L. and T.R. Morgan, *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. Int J Med Sci, 2006. 3(2): p. 47-52.
35. Seeff, L.B., *Natural history of chronic hepatitis C*. Hepatology, 2002. 36(5B).
36. Petersen, S.V., S. Thiel, and J.C. Jensenius, *The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association*. Molecular immunology, 2001. 38(2): p. 133-149.
37. Ohto, H., et al., *Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants*. New England Journal of Medicine, 1994. 330(11): p. 744-750.

38. Pang, R.W. and R.T. Poon, *From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now*. *Oncology*, 2007. 72(Suppl. 1): p. 30-44.
39. Lavanchy, D., *The global burden of hepatitis C*. *Liver International*, 2009. 29(s1): p. 74-81.
40. El-Refaie, A., et al., *HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis*. *Journal of hepatology*, 1996. 24(3): p. 277-285.
41. Dienstag, J.L. and J.G. McHutchison, *American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C*. *Gastroenterology*, 2006. 130(1): p. 231-264.
42. Elefsiniotis, I.S., et al., *Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin*. *European journal of internal medicine*, 2008. 19(4): p. 266-270.
43. Romero-Gómez, M., et al., *Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients*. *Gastroenterology*, 2005. 128(3): p. 636-641.
44. Farnik, H., U. Mihm, and S. Zeuzem, *Optimal therapy in genotype 1 patients*. *Liver International*, 2009. 29(s1): p. 23-30.
45. Minola, E., et al., *Older age is associated with an impaired response to combination pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C*. *Digestive and Liver Disease*, 2008. 40(5): p. A21.
46. Chen, L., et al., *Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection*. *Gastroenterology*, 2005. 128(5): p. 1437-1444.
47. Yan, K.K., et al., *Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection*. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(21): p. 3416-3420.
48. Pearlman, B.L., C. Ehleben, and S. Saifee, *Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1–infected slow responders*. *Hepatology*, 2007. 46(6): p. 1688-1694.
49. Chevaliez, S. and J.-M. Pawlotsky, *Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease*. *Int J Med Sci*, 2006. 3(2): p. 35-40.

50. Ghany, M.G., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update*. Hepatology, 2009. 49(4): p. 1335-1374.
51. Kleiner, D.E. *The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope*. in *Seminars in liver disease*. 2005. Published in 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
52. Pradat, P., et al., *Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study*. Hepatology, 2002. 36(4): p. 973-977.
53. Prati, D., et al., *Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels*. Annals of internal medicine, 2002. 137(1): p. 1-10.
54. Persico, M., et al., *Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years*. Journal of viral hepatitis, 2006. 13(5): p. 290-296.
55. Shirakawa, H., et al., *Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors*. Hepatology, 2008. 48(6): p. 1753-1760.
56. Bacon, B.R., *Chronic hepatitis C and normal ALT: considerations for treatment*. The American journal of gastroenterology, 2004. 99(9): p. 1706-1707.
57. Zhong, J., et al., *Robust hepatitis C virus infection in vitro*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005. 102(26): p. 9294-9299.
58. Giannini E, Risso D, Testa R. Transportability and reproducibility of the AST/ALT ratio in chronic hepatitis C patients. Am J Gastroenterol 2001; 96: 918-919.
59. Wai C T, Greenson J K, Fontana R J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 518-526.
60. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. J Hepatol 2014;61:373-95.
61. KUZU, et al. , *Hepatit C'li hastalarda ortalama trombosit hacmi ve nötrofil-lenfosit oranının anlamlı fibrozis tanısında etkinliği*. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2015; 14(3): 89-94

62. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53:726-36.
63. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158:807-20.
64. Pearlman, B.L. and N. Traub, *Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more*. *Clinical Infectious Diseases*, 2011. 52(7): p. 889-900.
65. Zeuzem, S., *Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives*. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*, 2008. 5(11): p. 610-622.
66. Bennett, J.E., R. Dolin, and M.J. Blaser, *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 2014: Elsevier Health Sciences.
67. Te, H.S., G. Randall, and D.M. Jensen, *Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C*. *Gastroenterol Hepatol*, 2007. 3(3): p. 218-25.
68. Manns, M.P., et al., *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial*. *The Lancet*, 2001. 358(9286): p. 958-965.
69. Hadziyannis, S.J., et al., *Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis ca randomized study of treatment duration and ribavirin dose*. *Annals of internal medicine*, 2004. 140(5): p. 346-355.
70. Lohmann, V., et al., *Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line*. *Science*, 1999. 285(5424): p. 110-113.
71. Holmes, J.A. and A.J. Thompson, *Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights*. *Hepatic medicine: evidence and research*, 2015. 7: p. 51.
72. Lamarre, D., et al., *An NS3 protease inhibitor with antiviral effects in humans infected with hepatitis C virus*. *Nature*, 2003. 426(6963): p. 186-189.
73. Myers, R.P., et al., *An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver*. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015. 29(1): p. 19-34.

74. Poordad, F., et al., *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. New England Journal of Medicine, 2011. 364(13): p. 1195-1206.
75. Lok, A.S., et al., *Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1*. New England Journal of Medicine, 2012. 366(3): p. 216-224.
76. Shah, N., T. Pierce, and K.V. Kowdley, *Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C*. Expert opinion on investigational drugs, 2013. 22(9): p. 1107-1121.
77. Liang, T.J. and M.G. Ghany, *Therapy of hepatitis C back to the future*. 2014, Mass Medical Soc.
78. Waheed, Y., *Ledipasvir and sofosbuvir: Interferon free therapy for hepatitis C virus genotype 1 infection*. World journal of virology, 2015. 4(1): p. 33.
79. Thomas, D.L., *Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity*. Nature medicine, 2013. 19(7): p. 850-858.
80. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, et al. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology*. 2007;46(3):631–639.
81. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology*. 2007;132(4):1270–1278.
82. Burstow NJ, Mohamed Z, Goma Al, et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *International Journal of General Medicine*. 2017;10:39-52. doi:10.2147/IJGM.S127689.
83. Güner R. Kronik HCV Enfeksiyonunda Yeni İlaçlar. Demir M. HCV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler. Kandemir Ö., Danalıoğlu A. (Editörler). *Hepatit B'den D'ye Hep Güncel - Klinik El Kitabı* içerisinde. İstanbul: Content Ed Net Türkiye.2015, 185-213.
84. Chui CKS, Dong WWY, Joy JB, et al. Development and Validation of Two Screening Assays for the Hepatitis C Virus NS3 Q80K Polymorphism Associated with Reduced Response to Combination Treatment Regimens Containing Simeprevir. Tang Y-W, ed. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(9):2942-2950. doi:10.1128/JCM.00650-15.
85. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens. *Gastroenterology*. 2016; 151(1): 70-86.

86. Zeisel MB, Crouchet E, Baumert TF, Schuster C. Host-Targeting Agents to Prevent and Cure Hepatitis C Virus Infection. Freed EO, ed. *Viruses*. 2015;7(11):5659-5685. doi:10.3390/v7112898.
87. Aygen B, Keten D, Akalın H, et al. Kronik hepatit C virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. *Klimik Derg*. 2014; 27(Suppl. 1): 19-39
88. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
89. American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. Alexandria and Arlington, VA: AASLD and IDSA [erişim 01 Mayıs 2017]. <http://www.hcvguidelines.org>.
90. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR* 2001; 50 (RR11): 1-42.
91. Information for Healthcare Personnel Potentially Exposed to Hepatitis C Virus (HCV) February 2017 [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention [erişim 9 Mayıs 2017]. <https://www.cdc.gov/hepatitis/pdfs/testing-followup-exposed-hc-personnel.pdf>.
92. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994;19(1):13-8.
93. Westin J, Lindh M, Lagging LM, Norkrans G, Westjål R. Chronic hepatitis C in Sweden: genotype distribution over time in different epidemiological settings. *Scand J Infect Dis* 1999;31(4):3558.
94. McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994;32(4):88492.
95. Lu L, Nakano T, He Y, Fu Y, Hagedorn CH, Robertson BH. Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants. *J Med Virol* 2005;75(4):53849.

96. Oztürk AB, Doğan UB, Oztürk NA, Ozyazici G, Demir M, Akin MS, et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Turk J Med Sci* 2014;44(4):661-5.
97. Caliskan A, Kirisci O, Ozkaya E, Ozden S, Tumer S, Caglar S, et al. Distribution and predominance of genotype 3 in hepatitis C virus carriers in the province of Kahramanmaraş, Turkey. *Hepat Mon* 2015;15(4): e25142-9.
98. Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. [Genotypic distribution of hepatitis C virus infection in Kayseri Region]. *Turk Microbiol Soc* 2012;42(2):216.
99. Mıstık R. [Epidemiology of hepatitis C virüs infection]. Tabak F, Tosun S, editörler. *Viral Hepatit Kitabı*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p.83112.
100. Çekin Y, Gür N, Çekin AH, Altuğlu İ, Yazan Sertöz R. [Investigation of hepatitis C virüs genotype distribution in patients with chronic hepatitis C infections in Antalya Training and Research Hospital, Turkey]. *Mikrobiol Bul* 2014;48(3):48490.
101. Tezcan S, Ulger M, Aslan G, Yaraş S, Altıntaş E, Sezgin O, et al. [Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Mersin province, Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(2):332-8.
102. Mariana Lazo et al. Confluence of Epidemics of Hepatitis C, Diabetes, Obesity, and Chronic Kidney Disease in the United States Population *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, December 2017, Pages 1957-1964.e7
103. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014;7(3):131-140. doi:10.1177/1756283X13515825.
104. Falade-Nwulia O et al. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection. A Systematic Review, *Ann Intern Med*. 2017 May
105. Siederdisen C. et al. Treatment of hepatitis C genotype 1 infection in Germany: effectiveness and safety of antiviral treatment in a real-world setting, *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(2) 213–224
106. Ramos H et al . Treatments in HCV genotype 1-4, *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017 May 6; 8(2): 137-146
107. Siddique MS, Shoaib S, Saad A, Iqbal HJ, Durrani N. Rapid virological & End treatment response of patients treated with Sofosbuvir in Chronic Hepatitis C. *Pak J Med Sci*. 2017;33(4):813-817

108. Andrew Hill et al. High sustained virological response rates using imported generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C. *Journal of Virus Eradication* 2017; 3: 200–203
109. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Cornpropst M, Denning JM, Clemons D, McNair L et al. The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and antiviral activity of PSI-7977 in hepatitis C infected subjects treated for seven days. *J Hepatol.*2012;56(Suppl. 2):1130.
110. Sarwar S, Khan AA. Sofosbuvir based therapy in Hepatitis C patients with and without cirrhosis: Is there difference? *Pak J Med Sci.* 2017;33(1):37-41. doi:10.12669/pjms.331.12163
111. Kobayashi N. et al. Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018, 00:000–000
112. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med.* 2013;368(1):34-44. doi: 10.1056/NEJMoa1208953
113. Azam Z, Shoaib M, Javed M, Sarwarm MA, Shaikh H, Khokhar N. Initial results of efficacy and safety of Sofosbuvir among Pakistani Population: A real life trial - Hepatitis Eradication Accuracy Trial of Sofosbuvir (HEATS). *Pak J Med Sci.* 2017;33(1):48-52. doi: 10.12669/pjms.331.12352
114. V. Clark, D.R. Nelson, The role of ribavirin in direct acting antiviral drug regimens for chronic hepatitis C. *Liver Int,* 32 (Suppl. 1) (2012), pp. 103-107
115. C. Hézode, J.P. Bronowick. Ideal oral combinations to eradicate HCV: the role of ribavirin. *J Hepatol,* 64 (2016), pp. 215-225
116. M.S. Sulkowski, H.E. Vargas, A.M. Di Bisceglie, P.A. Kuo, K.R. Reddy, J.K. Lim, et al. Effectiveness of simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology,* 150 (2) (2016 Feb), pp. 419-429
117. Marciano S, Haddad L, Reggiardo MV, et al. Effectiveness and safety of original and generic sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C: A real world study. *J Med Virol.* 2018;1–8.
118. Fernández Carrillo C, Lens S, Llop E, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver

disease: analysis of data from the Hepa-C registry. *Hepatology*. 2017;65:1810–1822.

119. Qiang Li , Liang Chen , Yu Zhou .Changes of FibroScan, APRI, and FIB4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3 year entecavir therapy, *Clinical and Experimental Medicine*, January 2018 , <https://doi.org/10.1007/s10238-018-0486-5>
120. Serafy M. , Kassem A. , Omar H. et al. APRI test and hyaluronic acid as non-invasive diagnostic tools for post HCV liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Arab Journal of Gastroenterology* . June 2017, Pages 51-57
121. Uslu A. U. et al. The effect of standard therapy on mean platelet volume in patients with chronic hepatitis C ,*Gastroenterology Rev* 2016; 11 (3): 200–205



EKLER

EK-1

Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü tarafından 1 Mayıs 2013 tarihinde yürürlüğe giren Sağlık Uygulama Tebliğinde 25 Mart 2017 Tebliği ile yapılan değişikliğin işlendiği güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'ta Hepatit C tedavisi:

Akut Hepatit C tedavisi

(1) Akut hepatit C tedavisinde kullanılan ilaçlar gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen ilaç kullanım raporuna dayanılarak bu uzman hekimler ile çocuk sağlığı ve hastalıkları veya iç hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilir.

(2) Akut hepatit C hastalarında (HCV RNA pozitif sonuç raporda belirtilir) 24 hafta süreyle, onaylanmış Kısa Ürün Bilgisinde Kronik C hepatitinde tanımlanan dozlarda interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi uygulanır. Bu hastalarda tedaviye ribavirin eklenemez. Akut hepatit C tedavisi için karaciğer biyopsisi ve 12 nci haftada HCV RNA seviyesinde 2 log azalma koşulu aranmaz.

Kronik Hepatit C tedavisinde genel hükümler

(1) HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini yapılır. Genotip ve subtipi (Laboratuar tetkikinde genotip 1 subtipi belirlenemediği olgular genotip 1a olarak kabul edilir) raporda belirtilir.

(2) Karaciğer biyopsisi ile ilgili kurallar ISHAK skorlamasına göre (pediatrik hastalarda Knodell skorlamasına göre) belirlenmiştir.

(3) Kronik hepatit C tedavisi; ISHAK skoruna göre fibrozis 1 ve üzeri hastalarda tedaviye başlanır.

(4) Kronik hepatit C'ye bağlı karaciğer kompanse sirozu (Child A) olan hastalarda; karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye veya daha yüksek olması koşulu aranır.

(5) Dekompense sirotik (Child B ve C) hastalarda; asit sıvısının varlığı veya hepatik ensefalopati veya özofagus varis kanaması olması koşulları aranır.

(6) Kronik hepatit C tedavisinde aşağıda belirtilen tedavi şemaları kullanılır. Ancak hastaların diğer hastalıkları nedeniyle kullandıkları ilaçlarla ilaç etkileşiminin belirlenmesi halinde, belirtilen tedavi şemaları dışında kullanım Sağlık Bakanlığında reçete bazında alınacak endikasyon dışı onay ile mümkün olabilecektir. Bu şekildeki kullanımın gerekçesi hasta adına düzenlenecek sağlık raporunda belirtilecektir.

(7) Tedavide kullanılan ilaçlar, 3. basamak sağlık kurumlarında gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen ve tedavi şemasının belirtildiği uzman hekim raporuna dayanılarak bu uzman hekimler ile çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından reçete edilir. Bu tedaviler, bir defaya mahsus kullanılabilir.

(8) Biyopsi için kontrendikasyon bulunan hastalarda [PT de 3 sn den fazla uzama veya trombosit sayısı <80.000 /mm³ veya kanama eğilimini artıran hastalıklar veya kronik böbrek yetmezliği/böbrek nakli veya biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı veya karaciğer sirozu veya karaciğer nakli veya gebeler veya biyopsiye engel teşkil edecek şekilde ciddi yeti yitimine neden olan psikotik bozukluğu ve zeka geriliği olan hastalarda (biyopsi uyumunun olmadığına psikiyatri uzman hekimlerince düzenlenecek sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşuluyla)] ve HCV RNA'sı pozitif tedavi deneyimli hastalarda; karaciğer biyopsisi koşulu aranmaz. Biyopsi koşulu aranmayan durumlar sağlık raporunda açık olarak belirtilir.

Erişkin hastalarda Kronik Hepatit C tedavisi

Daha önce Kronik Hepatit C tedavisi almamış hastalarda tedavi

(1) Genotip 1 hastalarda tedavi;

a) Nonsirotik hastalarda tedavi;

1- Genotip 1b: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

2- Genotip 1a : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

b) Sirotik hastalarda tedavi;

1- Genotip 1a ve Genotip 1b (Child A, B veya C) : (Sofosbuvir+Ledipasvir) + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

2- Genotip 1a ve Genotip 1b (Child A, B veya C) : Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

3- Genotip 1b (Child A) : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

4- Genotip 1a (Child A) : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir + (Ribavirin) ile toplam tedavi süresi 24 haftadır.

(2) Genotip 2 hastalarda tedavi;

a) Nonsirotik ve Sirotik (Child A) hastalarda: Sofosbuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

(3) Genotip 3 hastalarda tedavi:

a) Nonsirotik ve Sirotik (Child A) hastalarda: Sofosbuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

b) Sirotik (Child A) hastalarda: Sofosbuvir +Ledipasvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

(4) Genotip 4 hastalarda tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır.

b) Sirotik (Child A) hastalarda:

1-(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+ Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır.

c) Sirotik (Child B ve C) hastalarda:

1- Sofosbuvir +Ledipasvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

2- Sofosbuvir + Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

Tedavi deneyimli Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi

(1) Daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin tedavisi alan ve komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları, tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedavi edilebilirler.

(2) Yeniden tedavi, daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin veya peginterferon + ribavirin + bocepravir/telaprevir (üçlü tedavi) tedavi deneyimli HCV RNA'sı pozitif hastalarda bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki şekilde yapılır, hastanın daha önce aldığı tedavi sağlık raporunda belirtilir.

(3) Genotip 1 hastalarda yeniden tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda:

1- Genotip 1a veya b: Sofosbuvir+Ledipasvir + Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır.

2- Genotip 1a veya b: Sofosbuvir+Ledipasvir ile toplam tedavi süresi 24 haftadır.

3-Genotip 1b: (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

4- Genotip 1a : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir +Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

b) Sirotik hastalarda:

1- Genotip 1a veya b (Child A, B ve C) : Sofosbuvir+Ledipasvir + Ribavirin ile toplam tedavi süresi 12 haftadır.

2- Genotip 1a veya b (Child A, B ve C) : Sofosbuvir+Ledipasvir ile toplam tedavi süresi 24 haftadır.

3- Genotip 1b (Child A) : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

4- Genotip 1a (Child A) : (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

(4) Genotip 2 hastalarda yeniden tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda: Sofosbuvir+ Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

b) Sirotik hastalarda (Child A) : Sofosbuvir+ Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

(5) Genotip 3 hastalarda yeniden tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda: Sofosbuvir+ Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

b) Sirotik hastalarda (Child A) :

1- Sofosbuvir + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

2- Sofosbuvir + Ledipasvir ile tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 24 haftadır.

(6) Genotip 4 hastalarda yeniden tedavi:

a) Nonsirotik hastalarda:

1-(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır. (yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

2- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.

3- Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 haftadır.

b) Sirotik hastalarda (Child A) :

1-(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir) + Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 haftadır.(yalnızca daha önce peginterferon veya peginterferon+ribavirin deneyimli hastalarda kullanılır.)

2- (Sofosbuvir+Ledipasvir) +Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta

3- Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 hafta

c) Sirotik hastalarda tedavi (Child B veya Child C):

1- Sofosbuvir+Ledipasvir+Ribavirin ile tedavi süresi toplam 12 hafta

2- Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi süresi toplam 24 hafta

Çocuk hastalarda Kronik Hepatit C tedavisi

(1) HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini ile tedaviye başlanabilir.

(2) Kronik hepatit C tedavisinde interferon + ribavirin veya pegile interferon + ribavirin kombinasyonu kullanılır. Ribavirin kullanımı için kontrendikasyon bulunanlarda tek başına interferon veya pegile interferon kullanılabilir. Tek başına ribavirin kullanım endikasyonu yoktur.

(3) Tedavi süresi, genotip 1 ve 4 için toplam 48 haftadır. Tedavi başladıktan sonra 12 nci hafta sonunda HCV RNA düzeylerin 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir. 16 ncı haftada 2 log (100 kat) azalan hastalarda ve 28 inci haftada HCV RNA (-) olan hastalarda HCV RNA analiz sonucu reçete veya raporda belirtilir. Bu süreler içinde komplikasyonlar nedeniyle tedaviye ara vermek zorunda kalınan hastalarda belirtilen haftalar içinde süreye tekabül eden dozda ilaç alınamamışsa ara verilme nedenleri gerekçeleri ile yeni raporda belirtmek kaydıyla ilaç bu fıkrada belirtilen haftalık dozlara tamamlanır. Tedaviye devam kriterleri yeni rapora göre değerlendirilir.

(4) 3-18 yaş çocuklarda; ribavirin dozu 15 mg/kg/gün, maksimum 1200 mg/gün dür. Pegile interferon daha önce interferon tedavisi almamış hastalarda uygulanabilir.

3 ila 18 yaş çocuk Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi

(1) Komplikasyonlar nedeniyle tedaviye 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları, tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler. İlk 12 hafta içinde komplikasyonlar nedeniyle tedavisine ara vermek zorunda kalınan hastalar 12 hafta içinde 12 doz ilacı alamamışsa ara verilme nedenleri gerekçeleriyle yeni raporda belirtilmek kaydıyla ilaç 12 haftalık doza tamamlanır.

Karaciğer nakli olan hastalarda tedavi

(1) Karaciğer nakli olan HCV RNA pozitif olan hastalarda;

a) Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi; genotip 1 ve 4 non-sirotik hastalar için tedavi süresi ribavirin ile birlikte veya ribavirinsiz toplam 12 haftadır. Kompanse sirotik ve dekompanse sirotik hastalarda tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 12 hafta veya ribavirinsiz toplam 24 haftadır.

b)(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir +Ribavirin ile tedavi; genotip 1 hastalarda tedavi süresi toplam 24 haftadır.

c) (Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Ribavirin ile tedavi; genotip 4 hastalarda tedavi süresi toplam 24 haftadır.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HCV genotipleri ve dünya genelinde dağılımı.....	10
Şekil 2. Karaciğer biyopsisi bulguları ve çeşitli sınıflandırma sistemlerinin karşılaştırılması.....	19
Şekil 3. Direkt etkili antivirallerin HCV genomundaki hedef bölgeleri.....	23
Şekil 4. Başlangıç ve tedavi sonu karşılaştırmalı grafikler.....	34



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye’de iller bazında anti-HCV prevalansı.....	13
Tablo 2. Çalışma grubunun demografik özellikleri.....	30
Tablo 3. Komorbidite.....	31
Tablo 4. Çalışma grubunun laboratuvar değerleri	31
Tablo 5. Tedavi	32
Tablo 6. Hızlı virolojik yanıt üzerine etkili faktörler.....	33
Tablo 7. Başlangıç ve tedavi sonu karşılaştırma.....	36
Tablo 8. Tedavi yanıtı ve takibinin değerlendirilmesi.....	36



SİMGELER VE KISALTMALAR

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

AFP: Alfa fetoprotein

AHC: Akut Hepatit C

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

ASN: Asunaprevir

BOC: Boseprevir

DAA: Direct Acting Antiviral

DCV: Daklatasvir

DEA: Direkt Etkili Antiviral

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DSV: Dasabuvir

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

EBR: Elbasvir

eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

EIA: Enzyme Immunoassay

ELISA: Enzyme-Linked Immunoassay

GLC: Glecaprevir

GT: Genotip

GZR: Grazoprevir

HCC: Hepatoselüler karsinom

HCV: Hepatit C Virüsü

IDSA: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

IFN: İnterferon

Ig M: İmmünglobulin M

IRES: Internal Ribosomal Entry Site

kDa: Kilodalton
KHC: Kronik Hepatit C
KVY: Kalıcı Virolojik Yanıt
LDV: Ledipasvir
LVP: Lipoviral Parçacıklar
NAT: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NNPİ: Non-nükleot(s)id Polimeraz İnhibitörü
NPİ: Nükleotid Polimeraz İnhibitörü
NS: Nonstructural
OBV: Ombitasvir
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Pİ: Proteaz inhibitörleri
PEG IFN: Pegile interferon
PTV: Paritaprevir
RBV: Ribavirin
RdRp: RNA bağımlı RNA polimeraz
RIBA: Recombinant Immunoblot Assay
RNA: Ribonükleik Asit
RT-PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RTV: Ritonavir
SMV: Simeprevir
SOF: Sofosbuvir
SPP: Sinyal peptid peptidaz
SUT: Sağlık Uygulama Tebliği
TMA: Transkripsiyon Aracılı Amplifikasyon
TVR: Telaprevir
VEL: Velpatasvir