



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**Hepatit C Hastalarında Direkt Etkili Antiviral Tedavi
Ajanların Etkinliğinin ve
Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatun ÖZTÜRK ÇERİK

SAMSUN

EYLÜL 2017



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**Hepatit C Hastalarında Direkt Etkili Antiviral Tedavi
Ajanların Etkinliğinin ve
Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hatun ÖZTÜRK ÇERİK

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Şaban ESEN

**SAMSUN
EYLÜL 2017**

TEŞEKKÜRLER

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve artık ailem gibi olan saygıdeğer hocalarımdan;

Engin bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, hekimliği, bilim adamlığı, hastalarına ve biz asistanlarına karşı olan hoşgörülü ve sabırlı yaklaşımı ile her zaman örnek alacağım hocam Prof. Dr. Şaban ESEN'e,

Sadece mesleki anlamda değil kişisel hayatımda da desteğini hep hissettiğim, kendisini tanıma şansına sahip olduğum için çok mutlu olduğum, kendisinden gerek bilimsel gerekse de insani değerler bakımından çok şey öğrendiğim Doç. Dr. Esra TANYEL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocalarım Doç. Dr. Aydın DEVECİ ve Yrd. Doç. Dr. İlkyay BOZKURT'a

Asistanlık eğitimimde emeklerini unutamayacağım ve ayrıca tezimin fikrinin ve çalışma planının oluşturulmasında çok katkısı olan, akademik duruşu ile örnek aldığım hocalarım Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU ve Prof. Dr. Mustafa SÜN BÜL'e, değerli yardımlarını ve çalışkanlığını hep hatırlayacağım Doç. Dr. Hava YILMAZ'a ve asistanlığımın ilk yıllarında birlikte çalışabildiğim, hastalara verdiği değer ile örnek aldığım hocam Doç. Dr. Nuriye TAŞDELEN FİŞGIN' a teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte çalıştığım ve uzmanlık eğitimim boyunca mesai arkadaşlığından fazlasını geçirdiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, uzmanlığını almış olan ve asistanlığına devam eden arkadaşlarıma,

Asistanlık ve tez yazım süreci boyunca yardımlarını hiç esirgemeyen değerli arkadaşım Uz.Dr. Tülay ÜNVER ULUSOY'a

Enfeksiyon hastalıkları bölümündeki tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında benden destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen, varlığı ile bana güç veren canım annem, babam ve annem gibi hayatımda olan halama, asistanlık ve tez yazım sürecinde kızımıza bakarak bana destek olan kayınvalideme,

Her zaman yanımda olan, umutsuzluğa kapıldığım her anımda umut ışığım olan sevgili eşim Uzm. Dr. İdris Buğra ÇERİK ve yanında olduğumda her şeyi unuttuğum, hayatıma neşe katan biricik kızım Ece Buğçe Çerik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatun ÖZTÜRK ÇERİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLO DİZİNİ	VI
ŞEKİL DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR	IX
ÖZET.....	XII
ABSTRACT	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatit C Virüsü.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Hepatit C Virüs Biyolojisi	4
2.1.4 Hepatit C Enfeksiyonu Bulaş Yolları	10
2.1.5. Tanı	12
2.1.6. Hepatit C Enfeksiyonu Klinik Seyri	18
2.2. Yaşam kalitesi.....	33
2.2.1. SF-36 (Short Form/Kısa Form- 36)	33
2.2.2. Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 (The Liver Disease Symptom Index 2.0).....	34
2.2.3. Beck Anksiyete Ölçeği	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Hasta seçimi.....	36
3.1.1.Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	36
3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	36

3.2. Çalışma Protokolü	36
3.3. İstatistiksel analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	74
KAYNAKLAR.....	75
EKLER	85



TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1: ISHAK Sayısal Değerlendirme Sistemi

Tablo 2.2: Child Pugh Sınıflaması

Tablo 2.3: MELD Puanlarına Göre 3 Aylık Mortalite

Tablo 2.4: Kronik Hepatit C sınıflaması

Tablo 2.5: Direkt etkili antivirallerin genel özellikleri

Tablo 2.6: Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0

Tablo 4.1: Demografik verilerin tedavi rejimlerine göre karşılaştırılması

Tablo 4.2: Hastaların tedavi gruplarına göre tedavi deneyimi dağılımı

Tablo 4.3: Hastaların HCV olası bulaş kaynakları dağılımı

Tablo 4.4: Hastaların komorbid hastalıklarının dağılımı

Tablo 4.5: Daha öncesinde tedavi deneyimli hastaların almış oldukları tedavilerin dağılımı

Tablo 4.6: Tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.7: Tedavi sürelerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.8: Laboratuvar değerlerinin hastaların takibinde tedavi gruplarına göre değişimi

Tablo 4.9: Tedavi takibinde hastaların AST ve ALT değerleri

Tablo 4.10: APRI, FIB-4, MELD skorlarının hastaların takibinde tedavi gruplarına göre değişimi

Tablo 4.11: Tedavi başlangıcında var olan semptomların dağılımı

Tablo 4.12: Tedavilerin 12. haftasında hastalarda görülen semptomların dağılımı

Tablo 4.13: Hastaların takibinde kaydedilen semptomların 0., 12., 24. ve 36. haftalardaki dağılımı

Tablo 4.14: On iki ve yirmi dört hafta tedavi alan hastalarda görülen yan etkilerin karşılaştırılması

Tablo 4.15: Tedavi sırasında gelişen kilo alımının haftalara ve tedavi gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.16: Herpes virüs reaktivasyonunun tedavi gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.17: Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen BECK-Anksiyete skorlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.18: Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilen SF-36 skorlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.19: Tedavi başlangıcında Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 sorularına verilen yanıtların dağılımı

Tablo 4.20: Tedavi sonrası Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 sorularına verilen yanıtların dağılımı

Tablo 4.21: Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0'da tedavi sonunda anlamlı değişiklikler saptanan parametrelerin dağılımı

Tablo 4.22: Direkt etkili antiviral tedavileri temin etmek için bekleme süresi

Tablo 4.23: Hepatit C tedavisi bekleme sürecinin hastalar üzerine etkisinin değerlendirilmesi



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1: Küresel Hepatit C Virüs Prevalansı

Şekil 2.2: Hepatit C virüs yapısı

Şekil 2.3: Hepatit C genomu tarafından kodlanan proteinler

Şekil 2.4: Hepatit C Virüs 1-7 Genotiplerinin Filogenetik analizi

Şekil 2.5: Küresel Hepatit C virüsü genotip dağılımı

Şekil 2.6: HCV enfeksiyonunun doğal seyri

Şekil 2.7: Antiviral ilaçların etki yerleri

Şekil 4.1: DEA tedavisi alan hastaların KVV değerlendirilmesi

Şekil 4.2: Tedavi takibinde gruplara göre AST, ALT ve albümin değişim grafikleri

Şekil 4.3: Tedavi gruplarına göre APRİ ve FİB-4 değişim grafiği

Şekil 4.4: Tedavi öncesi ve sonrası Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 sorularına verine cevaplarının karşılaştırılması

KISALTMALAR

AASLD: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

APRI: Aspartat aminotransferaz / platelet oranı indeksi

AST: Aspartat aminotransferaz

AVR: Aortik kapak replasmanı

BOC: Boceprevir

BPH: Benign prostat hipertrofisi

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDC: "Centers for Disease Control and Prevention" Hastalık Kontrolü ve Önleme Merkezi

DEA: Direkt etkili antiviral

DI: Domain I

DSB: Dasabuvir

EASL: The European Association for the Study of the Liver

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

EIA: Enzyme Immunoassay

EKG: Elektrokardiyografi

ELİSA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

ER: Endoplazmik retikulum

FİB-4: Yaş x AST/Platelet x ALT^{1/2}

GGT: Gama glutamil transferaz

HbsAg: Hepatit B Antijeni

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatoselüler karsinoma

HCV: Hepatit C virüsü

HCVkAg: HCV kor antijen

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

IDSA: Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği

IFN: İnterferon

INR: Uluslararası düzeltme oranı

IPS-1: "interferon promoter stimulatör-1" İnterferon uyarıcısı

IRES: "internal ribosomal entry site" ribozom iç giriş bölgesi

ISDR: "interferon sensitivity determinig region" İnterferon duyarlılığı belirleyici bölge

IV: İntrevenöz
KC: Karaciğer
kDa: Kilo Dalton
kg: Kilogram
KHC: Kronik Hepatit C
KRY: Kronik renal yetmezlik
KVY: Kalıcı virolojik yanıt
KVY12: Tedavi bitiminden sonraki 12. haftada HCV RNA negatifliği
LDV: Ledipasvir
MELD: Son dönem karaciğer hastalığı modeli
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NCR: Kodlanmayan bölge
NHP: Nottingham Health Profile
NI: Nükleosid polimeraz inhibitörleri
NNI: Non-nükleosid polimeraz inhibitörleri
NS proteinler: Yapısal olmayan proteinler
NTPaz: Nükleozid trifosfataz
OBV: Ombitasvir
OCH: Okkült C hepatiti
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
pegIFN: Pegile interferon
Pİ: Proteaz inhibitörleri
PROD: Pariteprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir
PTV: Pariteprevir
PTZ: Protrombin zamanı
RBV: Ribavirin
RdRp: RNA bağımlı RNA polimeraz
RIBA: Rekombinant immunoblot assay
RNA: Ribonükleik asit
RT-PCR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
RTV: Ritonavir
SF 36 : Short Form 36
SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu
SOF: Sofosbuvir

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği
SYK: Sağlıkta yaşam kalitesi
TAKE : Trans arteriyel kemo embolizasyon
TLP: Telaprevir
USG: Ultrasonografi
UTR: Okunmayan bölge
VHSD: Viral Hepatit Savaşım Derneği
WHO: Dünya Sağlık rgt



ÖZET

GİRİŞ: Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu kişisel, toplumsal ve ekonomik etkisi olan küresel sorundur. HCV ile enfekte hastaların %85'e varan kısmında virüs klirensi sağlanamamakta ve gelişen kronik enfeksiyon sonucu hastalarda siroz, hepatoselüler karsinom ve ölüm gelişebilmektedir. Yakın zamana kadar kronik hepatit C için verilen tedavilerin kullanımı zor, yan etkileri fazla, tedavi yanıtları düşüktü ve sonrasında relapslar görülebiliyordu. Yeni direkt etkili antiviraller (DEA) HCV replikasyonunu durdurmaktadır ve %90'ın üzerinde etkinliği mevcuttur. Biz bu çalışmamızda bu tedavilerinin etkinliğini, hastaların tedaviyi bekledikleri dönemdeki yaşam kalitesini ve tedavinin yaşam kalitesine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Hepatit C nedeni ile herhangi bir direkt etkili antiviral tedavi (Sofosbuvir/Ledipasvir veya Ombitasvir/Pariteprevir/Ritonavir/Dasabuvir) başlanacak olan 50 hasta tedavi öncesi, tedavinin 12. ve 24. haftasında (24 hafta tedavi alanlar için 36. haftasında) bakılan laboratuvar değerleri, HCV PCR sonuçları değerlendirilmiş, APRI(AST/ platelet ratio index), FIB-4 (Fibrozis-4), MELD (Model For End-Stage Liver Disease) skorları hesaplanmıştır. Ayrıca tedavinin yaşam kalitesine etkisini belirlemek amaçlı hastalara SF-36, Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 ve Beck-Anksiyete ölçeği ve bu tedavilerin sağlık uygulama tebliğine göre geri ödeme kapsamına alınmasına kadar geçen sürecin hastaların psikolojilerine etkisinin değerlendirilmek amaçlı bir anket daha uygulanmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 50 hastanın 47'sinde KVV değerlendirilebilmiş ve HCV-PCR negatif saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki izlenmemiş, en sık görülen yan etki kilo alımı olmuştur. Başlangıçtaki değerlere göre AST ve ALT'de anlamlı düşüş izlenmiştir. Hastaların hesaplanan FIB-4 ve APRI skorları tedavi sonunda ve KVV döneminde anlamlı olarak gerilemiştir. Kronik karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeği 2.0'ın hemen hemen tüm parametrelerinde ve Beck Anksiyete ölçeğinde yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Uygulanan SF-36 ölçeğinde DEA tedavisi alan hastalarda yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme izlenmişken, tedavide RBV'nin olduğu gruplarda bu anlamlı iyileşme izlenmemiştir.

SONUÇ: HCV tedavisinde kullanılan direk etkili antiviraller önemli yan etkisi yapmadan yüksek oranda kalıcı viral yanıt sağlamaktadır. Bu tedaviler ayrıca tedavi sürecinde ve sonrasında hastaların yaşam kalitesinin iyileşmesine katkıda bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatit C, sofosbuvir, ledipasvir, ombitasvir, pariteprevir, dasabuvir, SF-36, Beck-A, yaşam kalitesi

ABSTRACT

BACKGROUND: HCV infection is a global problem with personal social and economic impact. Chronic infection occurs in 85% of HCV-infected patients. Cirrhosis, hepatocellular carcinoma and death can occur in chronic infected patients. Until recently, the treatments used for chronic hepatitis C were difficult to use, side effects were common, treatment responses were less and relapses were common. Direct acting antivirals (DAA) inhibits HCV replication and has an efficacy of over 90%. We aimed to evaluate the efficacy of these treatments and their effect on quality of life in this study.

METHODS: Fifty patients who started DAA therapy for HCV infection were evaluated by APRI APRI(AST/ platelet ratio index), FIB-4 (Fibrozis-4), MELD (Model For End-Stage Liver Disease)score, laboratory panel, HCV-PCR at the beginning of treatment, at 12th week of treatment and at 24th week of treatment (at 36th week of treatment for 24-week treatment). SF-36, liver disease symptom indeks (LDSI) 2.0 and Beck Anxiety scale were used to determine the effect of treatment on quality of life. A questionnaire was applied to determine the psychological condition at the time when this treatment was not refunded by the health insurance.

RESULTS: Fifty patients were included in the study and 47 of them were evaluated for sustained viral response (SVR) and all of the evaluated patients gave SVR. None of the patients had any side effects that should be discontinued, the most common side effect was weight gain. There was a significant decrease in AST and ALT level according to the initial values. The calculated FIB-4 and APRI scores of the patients were significantly reduced at the end of treatment and in the SVR period. FIB-4 and APRI scores significantly decreased at the end of treatment and during SVR. Significant improvement in life quality was found in almost all parameters of LDSI 2.0 and in the Beck Anxiety scale. Significant improvement in quality of life was observed in patients receiving DAA treatment in SF-36, but no significant improvement was observed in the groups with RBV in treatment.

CONCLUSION: Directly acting antivirals which is used for treatment of HCV; provides a high percentage of sustained virological response without significant side effects. These treatments also contribute to the improvement of the quality of life of patients at during treatment and after treatment.

KEY WORDS: Hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, SF-36, Beck-A, quality of life

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu geniş çapta kişisel, toplumsal ve ekonomik etkisi olan ve 150-180 milyon kişiyi etkileyen küresel sorundur. Türkiye’de Hepatit C prevalansı %0,5-1 arasındadır. HCV ile enfekte hastaların %85’e varan kısmı virüs klirensi sağlayamamakta ve kronik enfeksiyon geliştirmektedir. Kronik enfeksiyon sonucu hastalarda karaciğer fibrozu, siroz, ekstrahepatik bulgular ve hepatoselüler karsinom gelişebilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımında yaşam kalitesi "hedefleri, beklentileri, standartları ile bağlantılı olarak, kişilerin yaşadıkları kültür ve değer yargılarının bütünü içinde durumlarını algılama biçimi" olarak ifade edilmiştir (WHO, 1997). Bir diğer ifadeyle; yaşam kalitesi, kişinin içinde yaşadığı sosyokültürel ortamda kendi sağlığını öznel olarak algılayışını tanımlamaktadır. Sağlıkta yaşam kalitesi (SYK) özellikle, tedavileri için büyük miktarlarda kaynak kullanılan, hastalığın etkileri nedeniyle yaşam kaliteleri önemli derecede bozulmakta olan kronik karaciğer hastaları açısından çok daha önemlidir. Kronik karaciğer hastalıklarında ilerleyen evrelerde asit, ensefalopati, anksiyete, depresyon, yorgunluk, kas krampları gibi komplikasyonların gelişmesi hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini belirgin bir şekilde bozmaktadır. Ayrıca Hepatit C’li hastalarda düşük sosyoekonomik seviye, intravenöz ilaç kullanımı, tıbbi ya da psikiyatrik ek hastalıklar, HCV enfeksiyonu ile etiketlenmiş hissetmeleri gibi faktörler SYK’nin bozulmasına neden olmaktadır. Yaşam kalite ölçekleri ile yapılan çalışmalarda kronik viral hepatitte, özellikle kronik HCV enfeksiyonunda yaşam kalitesinin bozulduğunu gösterilmiştir (Younossi ve ark., 2001). Tedavi sonrasında da bu hastalarda yaşam kalitesinin belirgin oranda düzeldiği gösterilmiştir (Younossi ZM ve ark., 2016).

Yakın zamana kadar kronik hepatit C hastalarında pegile interferon, ribavirin, boseprevir, telaprevir gibi tedaviler verilmekteydi. Ancak bu tedaviler kullanımı zor, yan etkileri fazla, tedavi yanıtları düşüktü ve sonrasında relapslar görülebiliyordu. Yanıtsız olan ve relaps olan hastalar tedavi edilememekteydi. Yeni direkt etkili antiviraller (DEA) Hepatit C virüs genomundaki NS3/4A, NS5A, NS5B bölgelerini inhibe ederek virüs replikasyonunu durdurmaktadır. Bu yeni ilaçların %90’ın üzerinde etkinliği mevcuttur. Ülkemizde bu tedaviler, Sağlık Uygulama Tebliği’ne (SUT) göre Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) şemsiyesi altındaki vatandaşlarımıza 18 Haziran 2016’dan itibaren geri ödeme kapsamına alınmıştır. Dünyada ise 2014 yılında kullanıma girmiş ve hastalar bu ilaçların geri ödeme kapsamına alınmasına kadarki sürede bir beklentiye girmiştir. Kronik Hepatit C hastalarında direkt etkili antiviral tedavilerin Türkiye’de geri ödeme kapsamı alınması sonrası bu tedaviler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda DEA tedavisi alan Hepatit C hastalarında;

tedavinin etkinliğinin belirlenmesi, tedavi öncesinde ve sonrasında Hepatit C virüs PCR, karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, tedavi öncesinde ve sonrasında APRI (AST/platelet ratio index), FIB-4 (Yaş x AST/Platelet x ALT^{1/2}), MELD (Model For End-Stage Liver Disease) skorlarının hesaplanması, tedavinin yaşam kalitesine etkisinin hesaplanması ve bu tedavilerin sağlık uygulama tebliğine göre geri ödeme kapsamına alınmasına kadar geöen sürecin hastaların psikolojilerine etkisinin değerlendirilmesi amaölanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Virüsü

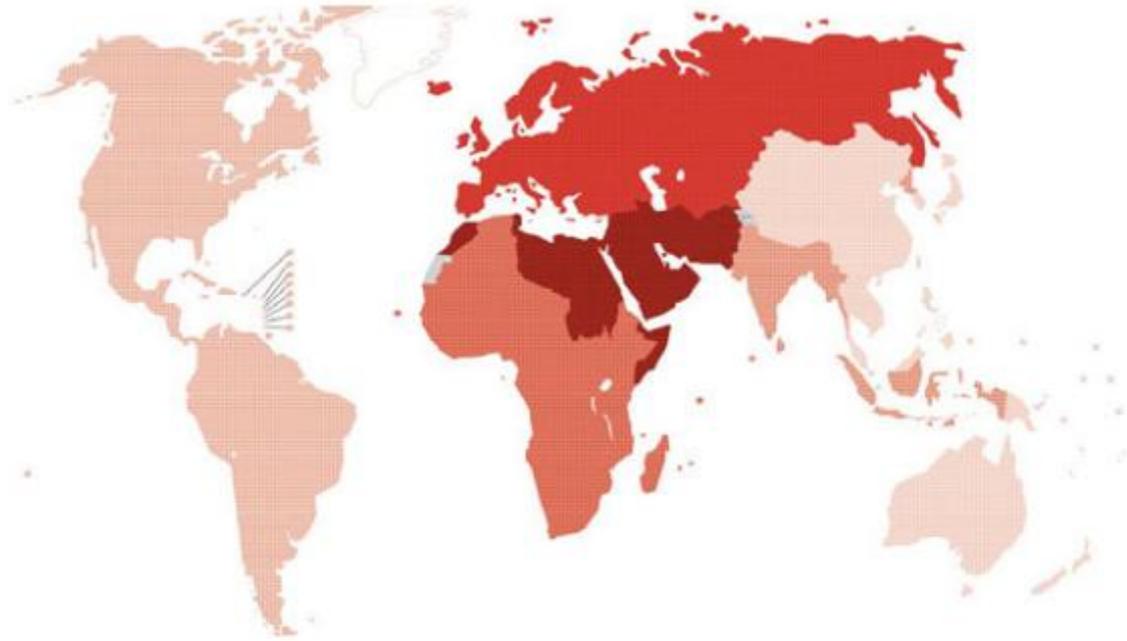
2.1.1. Tanım

Hepatit C virüsü non-A, non-B hepatit etkeni olarak 1989 yılında tanımlanmıştır. HCV'ye bağlı enfeksiyonlar akut, kronik ve okkült enfeksiyon şeklinde seyreder. HCV'li hastaların %15-20'si tam olarak iyileşirken yaklaşık %80'inde kronik enfeksiyon gelişir. Akut hepatit C kendini sınırlar, nadiren hepatik yetmezlik yapar, genellikle kronik hepatite neden olur. Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu genellikle sessizdir. Hastalar genellikle rutin biyokimyasal inceleme veya kan transfüzyonu öncesi rastlantısal olarak tanı alırlar. Kronik hepatit C hastalığı, hepatik fibrozise ve bunu sonucunda siroz ve hepatoselüler kansere neden olur ve karaciğer transplantasyonuna ihtiyaö duyulabilir. Hepatit C hastalığında yaş, hastanın genetiği (IL28B gen polimorfizmi), hastalığın süresi, HCV genotipi, karaciğerin durumu ve diğer hepatit virüsleri ile koenfeksiyon gibi etkenler kronik enfeksiyon gelişmesinde rol oynamaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Hepatit C enfeksiyonu küresel bir sağlık sorunudur. Dünyada HCV ile enfekte 177 milyon yetişkin olduğu, küresel HCV prevalansının %2,5 (Afrika'da %2,9, Amerika'da %1,3) olduğu tahmin edilmektedir (Petruzzello A ve ark, 2016). WHO verilerine göre 2015 yılında ortalama 71 milyon insanda kronik hepatit C enfeksiyonu mevcut olup her yıl 399.000 kişi hepatit C nedenli siroz veya hepatoselüler kanserden ölmektedir.

Şekil 2.1:Küresel Hepatit C Virüs Prevalansı, WHO Global Hepatit Raporu 2017. (<http://apps.who.int/iris/bitstream>)



	Harita Anahtarı	İnsidans Hızı (/100000)		Toplam sayı (x1000)	
		En iyi tahmin	Belirsizlik Aralığı	En iyi tahmin	Belirsizlik Aralığı
Afrika Bölgesi		31.0	22.5–54.4	309	222–544
Amerika Bölgesi		6.4	5.9–7.0	63	59–69
Doğu Akdeniz Bölgesi		62.5	55.6–65.2	409	363–426
Avrupa Bölgesi		61.8	50.3–66.0	565	460–603
Doğu Asya Bölgesi		14.8	12.5–26.9	287	243–524
Batı Pasifik Bölgesi		6.0	5.6–6.6	111	104–124
Global		23.7	21.3–28.7	1 751	1 572–2 120

Ülkemizde hepatit C virüs epidemiyolojisi kan donörleri ve derneklerin yaptığı toplum taramaları ile araştırılmıştır. 2012 yılında Kızılay'a kan bağıışı veren 1.218.212 donörde toplam 272 adet (%0,03) anti-HCV pozitifliği saptanmıştır (Aksoy A.20102). 2002-2012 yılları arasında 10 yılda 4.842.347 donörde anti-HCV oranı %0,3 olarak bildirilmiştir (Viral Hepatit, 2013). Toplum taramalarında ise Viral Hepatit Savaşım Derneği (VHSD)'nin taramasında Türkiye genelinde Anti-HCV pozitifliği %0,7 olarak saptanmıştır. VHSD'nin taramasına göre Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde %0,8, Karadeniz bölgesi %0,6, İç Anadolu ve Marmara bölgesi %0,5, Ege bölgesinde ile %0,1 anti-HCV pozitifliği görülmüştür (Viral Hepatit, 2013). Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin çalışmasında 5.465 gönüllünün %0,95'inde anti-HCV pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada 50 yaşından sonra anti-HCV prevalansının arttığı görülmüştür (Nurdan Tözün ve ark, 2009). Derneklerin yaptığı

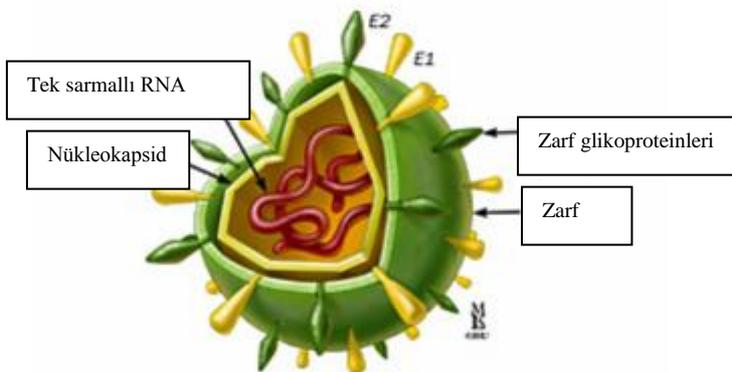
toplum taramalarında hepatit C oranının daha yüksek bulunmasının sebebi bilinen anti-HCV pozitifliği olan kişilerin donör olmaması, donör tarama formları ile şüpheli/riskli kişilerin donör olmaması ve mükerrer donör kanlarının istatistiklere dahil edilmesi olabilir.

Bilindiği üzere kronik böbrek yetmezliği olan hastalar viral hepatitler açısından yüksek risklidir. Nefroloji ve Transplantasyon Derneği'nin 2015 yılı çalışma raporuna göre 55.890 hemodiyaliz hastasında anti-HCV pozitifliği %6,65 (n:3709) olarak bildirilmiştir. Periton diyalizi olanlarda ise bu oran %2,69'dur. Hemodiyaliz hastalarında HbsAg ve anti-HCV birlikte pozitifliği ise %0,85 olarak saptanmıştır. 2014 yılında böbrek nakli yapılan 2924 hastanın %2,16'sında anti-HCV pozitifliği mevcuttur (Süleymanlar G. ve ark., 2015).

2.1.3 Hepatit C Virüs Biyolojisi

HCV virüsü Flaviviridae ailesinin Hepacivirus cinsinden, yaklaşık 50 nm çapında zarflı bir RNA virüsüdür. RNA genomu tek iplikli ve pozitif polariteli olup 9600 nükleotit uzunluğundadır. HCV genomunun 5' ve 3' uçlarında herhangi bir proteini kodlamayan (NCR: non-coding region ya da UTR: untranslated region) ancak viral proteinlerin translasyonunda ve virüsün replikasyonunda görev alan bölgeler bulunur. 5'-NCR içinde IRES (internal ribosomal entry site) adı verilen ve viral genomun ökaryotik ribozomun 40S alt ünitesine tutunduktan sonra başka bir translasyon başlatıcı sinyale gerek duymaksızın ribozom tarafından okunmasını sağlayan bölge vardır. Genomun her iki ucunda kodlanmayan bu bölgelerin arasında virüsün yapısal ve yapısal olmayan proteinlerinin kodlandığı, 9377 baz uzunluğunda bir bölge yer alır. Bu kısımdan kodlanan viral poliproteinler konağa ve virüse ait proteazlar tarafından işlenerek yapısal ve yapısal olmayan 10 adet olgun viral proteine ayrılır (Altındış ve ark., 2015).

Şekil 2.2: Hepatit C virüs yapısı



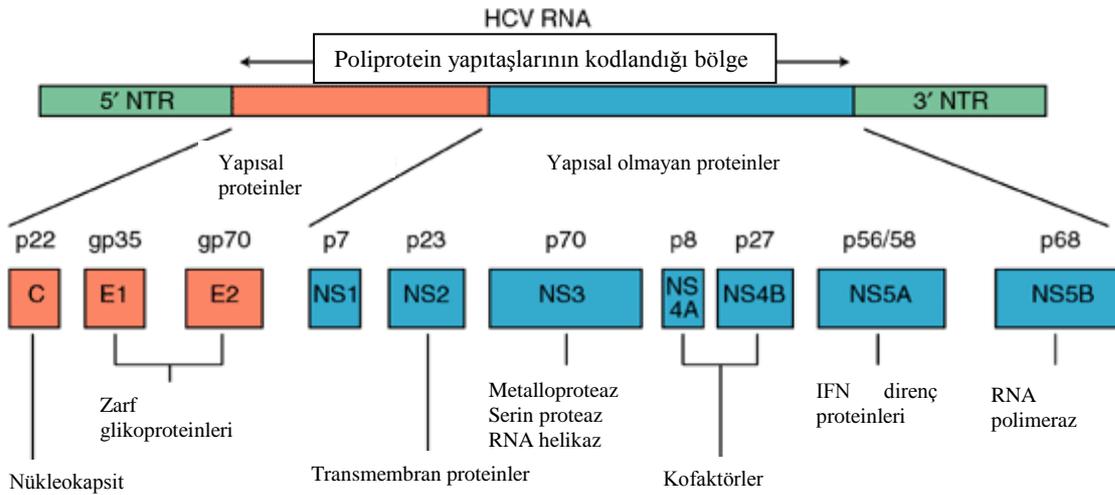
2.1.3.1. HCV yapısal proteinleri

HCV'nin yapısal proteinleri özyapı/kor (core) ve zarf proteinleridir. E1 ve E2 olmak üzere iki adet viral zarf glikoproteini bulunur. Tüm viral yapısal proteinler konak hücre tarafından sentezlenen proteazlar (sinyal peptidazlar) tarafından endoplazmik retikulumda kesilerek ayrılır. Sinyal peptidaz enzimi poliproteini 191. aminoasidinden keser ve olgunlaşmamaş kor proteini oluşur. Bu protein de sinyal peptid peptidaz enzimi ile 177. aminoasidinden kesilir ve olgun kor proteininin oluşur. Olgun kor proteininin sentezi yeni virion oluşumu için gereklidir. Olgun kor protein endoplazmik retikulumdan dışarı çıkar ve viral genlerin ekspresyonunu düzenler. Virüsün diğer yapısal proteinleri olan E1 ve E2 tip 1 transmembran zarf glikoproteinleri olup virüsün hücreye girişi için gereklidir. E2 hücresele reseptörlere bağlanma, E1 ise füzyonda görev alır.

2.1.3.2 Yapısal olmayan (non structural: NS) proteinler

Virüsün yapısal olmayan proteinleri NS2, NS3, NS4B, NS5A, NS5B'dir. Bu proteinler yapısal proteinlerden farklı olarak viral protezlarca kesilerek olgun protein haline getirilir.

Şekil 2.3: Hepatit C genomu tarafından kodlanan proteinler



(Cambridge Üniversitesi Moleküler Tıp C, 2003 baskısı)

-NS1 proteini: Virüsün genomunda yapısal proteinleri kodlayan bölgenin sonunda 66 aminoasit uzunluğunda bir protein yer alır. P7 proteini olarak adlandırılan bu proteinin işlevleri tam aydınlatılmamış olsa da bir iyon kanal etkinliğine sahip bir viroporin olduğu düşünülmektedir.

-NS2 proteini: 23 kDa büyüklüğünde, hidrofobik bir transmembran proteindir ve sistein proteaz etkinliğine sahiptir. NS2'nin karboksi ucu ile NS3'ün amino ucu bir araya gelerek NS2/NS3 birleşmesini kesen çinko bağımlı bir sistein proteaz oluşturur. NS2 hem kendisi ile homo-dimer oluştur hem de E1-E2, p7, NS3, NS5A proteinleri ile etkileşir ve virüsün bir araya gelme sürecinde kalıp olarak iş görür.

-NS3 proteini: 67-70 kDa büyüklüğünde bir serin proteaz, RNA helikaz, nükleozid trifosfat (NTPaz) aktiviteleri gösteren bir proteindir. NS3 konağın interferon yolları ile de etkileşir. Virüslerin algılanmasında önemli bir sitoplazmik reseptör olan RIG-I viral RNA ile bağlandığında IPS-1 (interferon promoter stimulator-1) ile etkileşir. Bu etkileşim sonucu ortaya çıkan sinyaller tip-1 interferon yanıtına neden olur. NS3/4A proteaz etkinliği ile IPS-1'i 508. pozisyonundaki sisteinden keser ve tip-1 interferon yanıtını etkisizleştirir. Virüs replikasyonu açısından son derece önemli olan bu protein çok iyi bir tedavi hedefidir (Viral Hepatit, 2015).

-NS4B proteini: 27 kDa büyüklüğünde 261 aminoasitten oluşan bir integral membran proteindir.

-NS5A proteini: Viral replikasyonda, hücre sinyal ileti yollarının ve interferon yanıtının modülasyonunda rol oynayan hidrofilik bir fosfoproteindir. NS5A'nın fosforile ve hiperfosforile olmak üzere 2 tipi vardır. NS5A 3 bölgeye ayrılmaktadır. İlk bölge (Domain I: DI) RNA bağlanma kapasitesinde olup RNA replikasyonu açısından önemlidir. İkinci bölgede PKR ve NS5B bağlanma bölgeleri yer alır. Üçüncü bölgede ise HCV olgun viral proteinlerin bir araya gelerek viral partikülü oluşturması için gereklidir. NS5A'da ayrıca interferon tedavisine yanıtın belirlendiği ISDR (interferon sensitivity determinig region) denilen bölge mevcuttur. Bu bölgedeki mutasyonların artması tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmiştir (Viral hepatit,2015).

-NS5B proteini: HCV poliproteininin karboksil ucunda yer alır. RNA bağımlı RNA polimeraz etkinliği gösterir. NS5B RdRp (RNA bağımlı RNA polimeraz) inhibitörleri HCV replikasyon döngüsünde temel bir rol oynar ve ilaç tedavisi için ideal bir hedefdir.

2.1.3.3. Replikasyon Döngüsü

2.1.3.3.1. Giriş ve Penetrasyon

HCV vasküler endoteli geçtikten sonra hepatositlerin bazolateral yüzeyleri ile temas eder. HCV zarf glikoproteinleri ile hücresele reseptörlerin etkileşimi ile klatrin bağımlı endositoz ile hücre içine alınır. Endozomun asidifikasyonu sonucu viral zarf proteinlerinde yapısal değişiklik olur, viral ve endozomal zarflar kaynaşır, kapsid soyulması gerçekleşir ve genom sitozole salınır.

2.1.3.3.2. Translasyon

HCV virusunun genomu 5' ucunda kepe yoktur. Bunu yerine 5'-NCR bölgesinde yer alan alan ve IRES adı verilen bölge vardır ve bölgenin yönlendirmesi ile ribozom doğrudan translasyonun başlayacağı bölgede toplanır. Ribozomun 40S alt birimini IRES'e bağlanır. Daha sonra bu yapıya 60S alt birim bağlanması ile 80S kompleks oluşur ve polipeptin sentezlenir. Bu molekül de hücresele ve viral proteazlarca kesilerek yapısal ve yapısal olmayan proteinlere ayrıştırılır.

2.1.3.3.3. Replikasyon

HCV replikasyonu sitoplazmada membranöz ağ adı verilen veziküllerde olur. Bu yapılar NS4 proteini aracılığı ile oluşur. NS5B pozitif yönelimli ipliği kalıp olarak kullanarak bir ara negatif iplik formu sentezler ve daha sonra bu ara form kalıp olarak kullanılır ve yeni genomlar sentezlenir.

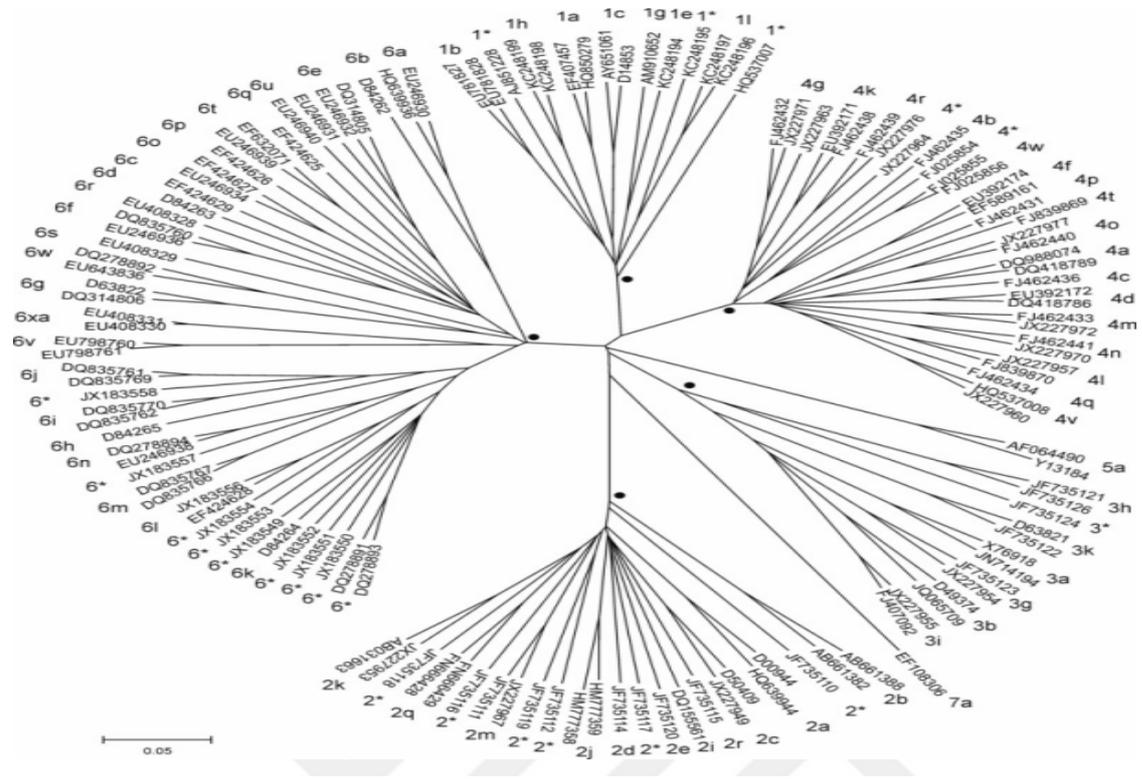
2.1.3.3.4. Bir araya gelme

HCV virionlarının bir araya gelişi kor proteinin oligomerizasyonu ile başlar. Kor proteinin ile viral genomik RNA'nın etkileşimi ile yeni virüs partikülünü oluşumu başlar. Genomik RNA'nın enkapsidasyonu sonrası nükleokapsid oluşur. Nükleokapsid oluştuktan sonra virüs ER membranından tomurcuklanarak zarf yapısını kazanır. Zarflanmış virüs ekzositoz ile hücre dışına çıkar. (Altındış ve ark., 2015)

2.1.3.4. Hepatit C Virüs Genotipleri

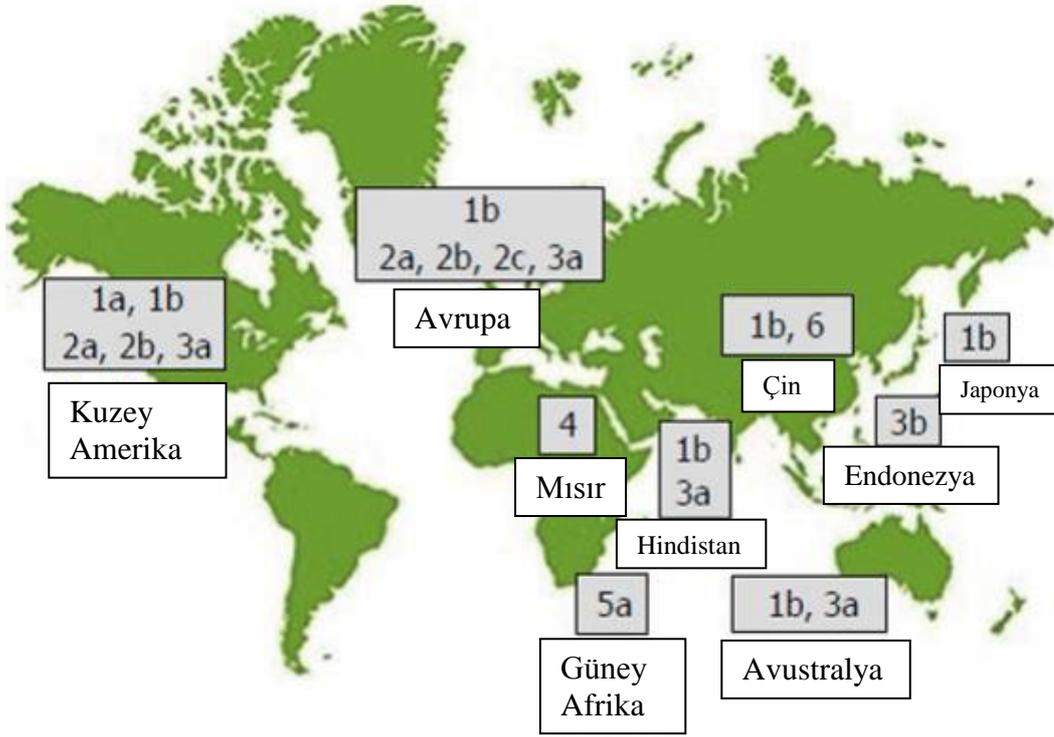
Hepatit C virüsü genom düzeyinde değişiklik göstermektedir. Genetik çeşitlilik RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin hata onarım işlevinin olmaması ve HCV virüsünün replikasyonunun hızlı olmasında kaynaklanmaktadır. Virüs genomunda gözlenen DNA ya da protein dizisi benzerlikleri esas alınarak HCV genotipleri ve alt tipleri oluşturulmuştur. Günümüzde kabul edilen sınıflandırmaya göre genotipler rakamla (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), alt tipler ise küçük harf ile (a, b, c,...) ifade edilmektedir. Hepatit C virüsünde genotiplemeye yönelik ortak kurallar 2005'de yayınlanmış ve 2014 yılında güncellenmiştir. Buna göre hepatit C virüsünün 7 genotip ve 67 alt tipi belirlenmiştir (Smith DB ve ark., 2014).

Şekil 2.4: Hepatit C Virüs 1-7 Genotiplerinin Filogenetik analizi (Smith DB ve ark, 2014)



Epidemiyolojik çalışmalara göre HCV genotipleri ve alt tiplerinin dağılımı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Genotip 1, 2 ve 3 tüm dünyada yaygın olarak görülürken, genotip 4, 5 ve 6'nın görüldüğü coğrafi bölgeler sınırlıdır. Dünyada genotip 7 enfeksiyonu Kanada'ya göç eden bir Orta Afrika göçmeninden bildirilmiştir (Smith DB ve ark, 2014). Dünya genelinde ve Türkiye'de en yaygın HCV genotipi, genotip 1'dir. Tüm HCV enfeksiyonlarının %46'sı genotip 1'dir. Genotip 1b tüm enfeksiyonların %22'sinde sorumludur. Dünyada genotip 3; %22, genotip 2; %13, genotip 4; %13 olarak görülmektedir (Gower E ve ark, 2014). 2010-2015 yılları arasında 138 ülkenin incelendiği bir çalışmada HCV genotip 1; %49,1, genotip 3; %17,9, genotip 4; %16,8 ve genotip 2; %11,0 genotip 5 ve 6; <%5 saptanmıştır (Petruzzello A ve ark., 2016).

Şekil 2.5: Küresel Hepatit C virüsü genotip dağılımı



(Johns Hopkins Hospital Division of Gastroenterology and Hepatology. https://gi.jhsp.org/Upload/200710291122_15908_000.jpg)

Ülkemizde HCV'li olgularda en sık genotip 1 saptanmakta olup genotip 1b %68-94 aralığında bildirilmiştir. (Bozdayı, 2004; Altuğlu, 2008). Genotip 2; %0-7,8, genotip 3; %0-11 olarak bildirilmiştir (Altındış ve ark., 2015). Ancak Maraş yöresinde genotip 3 %40 gibi yüksek oranda saptanmıştır (Kirişçi Ö ve ark. 2013). Genotip 4 ise Türkiye genelinde %0,6-35,6 aralığında bildirirken Kayseri bölgesinde 2 ayrı çalışmada %32 ve %35,6 olarak saptanmıştır. (Gökahmetoğlu S ve ark 2011, Kayman T ve ark 2012). Ülkemizde 2016 yılında 646 anti-HCV pozitif hastanın genotiplerinin değerlendirildiği bir çalışmada genotip 1b %67,3, 3a %16,5, 1a ise %6,6 oranında saptanmıştır. (Göktaş 2016)

Savaşlar, göçler, turistik/ticari aktiviteler HCV epidemiyolojisini ve genotip dağılımını etkilemektedir. HCV genotip 4 ülkemizde düşük oranlarda bildirilirken Suudi Arabistan ve Suriye gibi Arap ülkelerinde en yaygın görülen genotiptir. Savaş nedeni ile ülkemize Suriye'den yoğun göç olması nedeni ile özellikle Suriyeli mültecilerin yaygın olduğu bölgelerde genotip dağılım oranlarının değişeceği tahmin edilmektedir.

Hepatit C genotipine göre tedavide kullanılan ilaçlar ve tedavi süresi değişmektedir. HCV enfeksiyonunda tedaviyi, tedavi süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip ve subtip tayini yapılmalıdır.

2.1.4 Hepatit C Enfeksiyonu Bulaş Yolları

Hepatit C enfeksiyonunun başlıca bulaş yolu enfekte kan ürünlerine perkütan yol ile maruziyettir.

2.1.4.1. Kan transfüzyonu

Geçmişte yapılan kan transfüzyonu HCV enfeksiyonu için büyük bir risk faktörüdür. Transfüzyonla bulaşan hastaların hastaların çoğunluğu 1990 öncesi kan transfüzyonu yapılan hastalardır. 1990'da anti-HCV antikorları için verici taramanın başlatılması, posttransfüzyon akut HCV enfeksiyonu riskini hemen hemen ortadan kaldırmıştır. Tahmini risk, transfüze edilen birim başına bir milyonda birden daha azdır (Pomper ve ark., 2003). Talasemi veya hemofili gibi çok fazla kan transfüzyonu yapılan hastalar, hepatit C gelişim riski taşımaktadırlar.

2.1.4.2. Damar içi uyuşturucu kullanımı

Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu kullanımıdır. Dünya çapında, 25 ülkede damar içi uyuşturucu kullanıcılarının yüzde 60 ila 80'inde anti-HCV antikor pozitifliği bildirmiştir; 12 ülkede prevalans yüzde 80'in üzerindedir (Nelson ve ark., 2001).

2.1.4.3. Sağlık çalışanları

HCV ile enfekte hastalardan sağlık çalışanlarına bulaş riski genel popülasyona kıyasla daha fazladır.

CDC (Centers for disease control and prevention), HCV pozitif bir kaynaktan iğne batması sonrası HCV serokonversiyonu insidansının ortalama %1,8 (%0-7) olacağını tahmin etmektedir (U.S. Public Health Service, 2001).

2.1.4.4. Sağlıkla ilişkili bulaş

Kontamine ekipman kullanımı, enfeksiyon kontrol prosedürlerine uyulmaması, yetersiz sterilizasyon-dezenfeksiyon nedeni ile kişiden kişiye nozokomiyal HCV bulaşı bildirilmiştir.

İspanya'dan yapılan bir çalışmada, karaciğer ünitesinde 10 günden fazla hastaneye yatışın olması, enfekte hastalardan HCV bulaşma riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Forns ve ark., 2005).

2.1.4.5. Organ nakli

HCV pozitif vericilerden organ alan transplant alıcılarında HCV enfeksiyonu riski yüksektir. Bir raporda, 29 anti-HCV pozitif vericiden (19 böbrek, 6 kalp, 4 karaciğer) 13 alıcının %75'inde anti-HCV veya HCV-RNA pozitifliği bildirilmiştir.

2.1.4.6. Cinsel ilişki veya ev içi temas

HCV enfeksiyonunun cinsel ilişki veya ev içi temas ile bulaş riski düşüktür. Düşük risk ile olsa da HCV cinsel yol ile bulaşabilir (Chopra, 2017). Cinsel yol ile HCV bulaşma insidansının yılda yüzde 0,07 olduğu tahmin edilmektedir (Terrault ve ark., 2013). HIV (İnsan immünyetmezlik virüsü) ile ko-enfeksiyon durumunda cinsel yol ile bulaş riski daha yüksek olabilir. Birleşik Devletler Kamu Sağlığı Servisi ve Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından kararlı tek eşli cinsel eşler arasında bariyer önlemleri önerilmemektedir.

2.1.4.7. Perinatal iletim

HCV'nin perinatal iletimi, anti-HCV pozitif kadınlarda doğan bebeklerin yaklaşık yüzde 5'inde doğum sırasında olur. Enfeksiyon riski, HCV ve HIV ile koenfekte olan kadınlarda doğan bebeklerde yaklaşık iki kat daha fazladır (Chopra, 2017). HCV'li anneden emzirme ile bebeğe bulaş riski olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

2.1.4.8. Hemodiyaliz

Diyaliz hastalarındaki HCV enfeksiyon sıklığı ve prevalansı son yıllarda giderek azalmaktadır. Kan transfüzyonu, son dönem böbrek hastalığının süresi, diyaliz türü (hastanede hemodiyalizde en yüksek risk, peritoneal diyaliz ile en düşük risk) ve diyaliz ünitesinde HCV enfeksiyonunun prevalansı diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu için risk faktörü olarak tespit edilmiştir. ABD'de Hastalık Kontrolü ve Önleme Merkezi (CDC), HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında özel makineler, hasta izolasyonu veya yeniden kullanım yasağı önermemektedir. Bununla birlikte, "evrensel önlemlere" kesinlikle uymak, hijyene dikkat etmek ve diyaliz makinelerinin sıkı sterilizasyonu önerilir. Geleneksel temizlik ve sterilizasyon, virüsü inaktive etmek için yeterli görünmektedir. (Chopra, 2017). Ancak T.C. Sağlık Bakanlığı'nın Nisan 2017'de yayınladığı genelgede HCV RNA pozitifliği saptanması durumunda hastaların hemodiyaliz makinelerinin ayrılması, tedavi alan hastaların ise tedaviden 3 ay sonra kalıcı viral yanıt sağlanması durumunda seronegatif makinalara alınması önerilmektedir. (Sağlık Bakanlığı; 2017)

2.1.4.9. Diğer

Halk arasında tıbbi amaçlı uygulanan uygulamalar ile (örn. Deriyi soyma, şişe çekme), dövme, piercing yaptırma veya berberlerde traş olma ile HCV bulaşı olabilir.

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Hepatit C Virüs Tanı Testleri

2.1.5.1.1. ELİSA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) ile Anti-HCV antikorlarının araştırılması

Anti HCV tarama testi olarak kullanılan testtir. Anti-HCV testi için üçüncü veya dördüncü kuşak ‘Enzyme Immunoassay’ (EIA) testleri kullanılmalıdır. Birinci jenerasyon testler NS4 antijenine, 2. jenerasyon testler kor proteini ve NS3 antijenlerine karşı gelişen antikorları saptarlar. Üçüncü kuşak testler ise kor proteini, NS3, NS4 ve NS5 antijenlerine karşı gelişen antikorları saptar ve yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (Terrault ve ark., 2017). Akut enfeksiyonlarda saptanabilir RNA düzeyi varlığında anti-HCV antikorlarının negatif olduğu bir pencere dönemi mevcuttur. HCV teması sonrası 1. kuşak EİA testleri 12-26 haftada, 2. kuşak EİA testleri 10-12. haftada (ortalama 82 gün) pozitifleşirken 3. kuşak EİA’lar ise 8 haftada (ortalama 66 gün) pozitifleşmektedir (Marwaha ve ark., 2014). 4.kuşak testlerde ise 3. kuşak testlerdeki antikorlara ek olarak antijenler (NS3 antijen veya kor antijen) de tespit edilerek pencere dönemi daha da kısalmış ortalama 26,8 gün olarak bildirilmiştir (Marwaha ve ark., 2014). Anti-HCV pozitifliğinin RIBA (rekombinant immunoblot assay) gibi yöntemlerle doğrulanması gerekir. İmmün sistemi baskılanmış veya hemodiyaliz uygulanan kişilerde anti-HCV yalancı negatifliği olabilir. Spontan seroklirens veya tedavi sonrası kalıcı viral yanıt durumunda anti-HCV pozitifliği devam eder. Ancak bazı hastalarda kaybolabilir. Anti HCV pozitif, HCV RNA negatif saptandığı durumlarda yanlış pozitiflik, transfüzyon, tedavi almış ve kalıcı viral yanıt gelişmiş veya spontan seroklirens gelişmiş olgular düşünülmelidir.

2.1.5.1.2. HCVkAg (HCV kor antijen)

İlk kez 1992’de ELİSA tabanlı bir yöntem olarak geliştirilmiştir. Antikor negatif pencere döneminde tanı amaçlı kullanılabilir. Anti-HCV serokonversiyonu sonrasında antikor pozitifliği geliştikten sonra bu testin duyarlılığı düşer. HCVkAg antijen saptama alt sınırı genotip 1a için 507 IU/ml, 1b için 405 IU/ml, genotip 2 için 600 IU/ml ve genotip 3 için 771 IU/ml RNA düzeyine karşılık gelmektedir (Ross RS ve ark, 2010).

2.1.5.1.3. HCV-RNA (RT-PCR)

HCV-RNA genellikle virüs alındıktan sonra 1-2 hafta içinde saptanabilir. Anti-HCV yalancı negatifliği olabilecek belli hasta popülasyonlarında HCV enfeksiyonunu göstermek için HCV-RNA testinin çalışılması gerekebilir. Tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif olarak belirlenmelidir. HCV RNA testlerinde analitik duyarlılık 5-50 IU/ml’ye kadar düşmüştür (Elkady A ve ark, 2010).

2.1.5.2. Kronik Hepatit C Genel Laboratuvar Testleri

- Biyokimyasal testler:

AST, ALT, GGT, ALP, albumin, globulin, bilirubin, üre, kreatinin bakılmalıdır. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez.

- Hematolojik testler:

Tam kan sayımı, protrombin zamanı, INR.

2.1.5.3. Radyolojik testler

Karaciğerin değerlendirilmesi, siroz varlığının ve dekompanse bulgularının saptanması, HCC taraması için hepatit C hastaları radyolojik incelemeler ile hastaların değerlendirilmesi gerekmektedir.

- Ultrasonografi

Karaciğerde nodularite, parankimal heterojenite, karaciğer morfolojisindeki değişiklikler, vasküler değişiklikler, splenomegali, asit ve portal hipertansiyon saptanması açısından hastaların takibinde sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. İleri fibrozisi olan hastalarda HCC taraması açısından 6 ayda bir hastaların ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (AASLD 2017).

- Hepatosit Spesifik MRG veya BT

İleri görüntüleme yöntemleri olup hastaların rutin takibinde kullanılması önerilmez. Ultrasonografide HCC açısından şüphelenilen bir lezyon görüldüğünde yapılması önerilen tetkiklerdir.

2.1.5.4. Fibrozisin Belirlenmesi

Fibrozisin evresi tedavi zamanlaması ve tedavi sonrası prognozu belirlemede önemli olduğu için tedaviye başlamadan önce karaciğer hastalığının şiddeti belirlenmelidir. Fibrozis invaziv olarak karaciğer biyopsisiyle veya non-invaziv testler ile ölçülebilir.

2.1.5.4.1. Karaciğer biyopsisi

Karaciğerin yapısal bütünlüğü, hasar düzeyi ve tipi konusunda klinisyene en iyi veri sağlayan incelemedir. Karaciğer biyopsisi, aktivite ve fibrozisin evrelendirilmesinde referans metottur. Karaciğerdeki inflamasyonun kantitatif değerlendirilmesi, fibrozisin evrelemesi ve doku mimarisinin değerlendirilmesini sağlar. Ancak bu işlemin bazı kontraendikasyonları vardır; protrombin zamanı (PTZ) normalden 4 saniye uzadığında, kanama zamanı 10 dakikayı geçiyor ise, trombosit sayısı $60.000/mm^3$ 'ün altında ise, açıklanamayan kanama öyküsü ve kanama eğilimi varlığında, kan transfüzyonu imkanı yoksa, karaciğerde kist hidatik, hemanjiom veya damar kökenli tümör varlığında, son 7-10 günde nonsteroidal

antiinflamatuvar ilaç kullanımı durumunda perkütan karaciğer biyopsisi kontraendikedir. PTZ 4 saniyeden uzun veya trombosit $60.000/mm^3$ 'ün altında olduğunda transjuguler biyopsi önerilir (Erdem, 2013). Karaciğer biyopsisinin ağrı, kanama, safra peritoniti veya hemobilia, geçici bakteriyemi, pnömotoraks, hemotoraks gibi komplikasyonları olabilir.

Karaciğer biyopsisi raporlanırken İSHAK (Modifiye Knodell) veya METAVİR skorlaması kullanılmalıdır. SUT kuralları gereği ülkemizde kronik hepatit C tedavisi başlanılacak naif hastalara tedavi öncesi karaciğer biyopsisi şartı vardır. Biyopsi sonucuna göre naif hastada fibrozis İSHAK evre 1 ve üzeri olduğunda tedavi masrafları geri ödeme ile devlet tarafından karşılanır (SUT-25.3.2017).

Tablo 2.1: İSHAK Sayısal Değerlendirme Sistemi

İSHAK Sayısal Değerlendirme Sistemi			
A.Periportal/Periseptal Sınır Hepatiti		C.Fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap	
-Yok	0	-Yok	0
-Hafif (Az sayıda portal alanda, fokal)	1	-10'luk objektif ile 1 veya daha az odak	1
-Hafif/Orta (Çoğu portal alanda, fokal)	2	-10'luk objektif ile 2-4 odak	2
-Orta (Portal alanlar veya septumda çevrenin %50'den azını kaplayan devamlı)	3	-10'luk objektif ile 5-10 odak	3
-Şiddetli (Portal alan ve septa çevresinin %50'den fazlasında, devamlı)	4	-10'luk objektif ile 10'dan fazla odak	4
B.Konfluent (Birleşik) Nekroz		D.Portal iltihap	
-Yok	0	-Hiç yok	0
-Fokal	1	-Hafif	1
-Bazı lobüllerde zon 3 nekrozu	2	-Orta	2
-Çoğu lobüllerde zon 3 nekrozu	3	-Tüm portal alanlarda orta-yoğun	3
-Zon 3 nekrozu + seyrek portal -santral köprüleşme	4	-Tüm portal alanlarda yoğun	4
-Zon 3 nekrozu + çok sayıda portal-santral köprüleşme	5		
-Panasiner/multiasiner nekroz	6		
Yapısal Değişiklikler, Fibrozis ve Siroz			
Fibrozis yok			0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme			1
Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme			2
Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme + seyrek porto-portal köprüleşme			3
Portal alanlarda fibröz genişleme + çok sayıda P-P ve P-C köprüleşmeler			4
Çok sayıda P-P ve P-C köprüleşme + seyrek nodül (İnkomplet siroz)			5
Siroz (Olası veya kesin)			6

2.1.5.4.2. Non invaziv testler

Fibrozisin evresinin belirlenmesinde günümüzde non-invaziv tanı yöntemleri de kullanılabilir. Fibrozisi olmayan ve sirozu olan hastalarda elastografi ve/veya serum göstergeleri yeterince etkin iken orta dereceli fibrozisi saptamada ve obez hastalarda güvenilirliği sınırlıdır (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi rehberi, 2015).

2.1.5.4.2.1. Fibroscan (Elastografi)

Karaciğer biyopsisinin yapılamadığı durumlarda (koagülasyon bozuklukları, karaciğer biyopsisinin komplikasyonlarından kaçınmak, hasta isteksizliği vb.) karaciğer fibrozisini değerlendirmede elastografi kullanılabilir. Hem elastografi hemde biyomarkırlar sirozu ve fibrozisin olmadığını göstermede başarılıdır. Ancak orta derecede fibrozisi tanımlamada güvenilirlikleri düşüktür (Castera L ve ark., 2005).

2.1.5.4.2.2. Biyomarkırlar (Fibrotest, APRİ vb.)

-APRİ (Aspartat aminotransferase platelet ratio index);

APRİ skoru ilk olarak Wai ve arkadaşları tarafından KHC hastalarında tanımlanmıştır (Wai ve ark., 2003). Aspartat aminotransferaz (AST)'nin trombosit sayısına oranı ile hesaplanabilen kolay ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Karaciğerdeki fibrozisin artmasıyla birlikte hepatositlerde trombopoetin yapımında azalma olur ve bunun sonucunda trombositopeni gelişir (Adinolfi ve ark.,2001). İleri karaciğer hastalıklarında mitokondriyal hasar gelişir ve bunun sonucunda da serum AST seviyelerinde yükselme olur (Chrysantos ve ark., 2006). APRİ skorlamasında karaciğerdeki fibrozisten etkilenen bu iki test formülarize edilmiştir. Hastanın AST değeri/AST'nin normal üst sınır değeri/hastanın trombosit değeri ($10^9/L$) x 100 formülü ile hesaplanır.

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST seviyesi}}{\text{AST (Referans değerin üst sınırı)}} \times 100$$
$$\text{APRI} = \frac{\text{AST (Referans değerin üst sınırı)}}{\text{Platelet sayısı (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

40 tane çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde 1,0'dan büyük bir APRİ skorunun sirozu öngörmek için %76 duyarlılığa ve %72 özgüllüğe sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Buna ek olarak 0,7'den büyük APRİ skoru %77 sensitivite, %72 spesifite ile hepatik fibrozisi ön görmektedir (Lin ve ark., 2011). Siroz tespiti için APRİ skorunun cutt-off değeri 2,0

alındığında spesifitesi artmakta (%91) ancak sensitivite düşmektedir (%46). APRİ skoru, 0,5'den daha düşük olduğunda negatif prediktif değeri (sirozu ekarte etme gücü) yükselir. 1,5'den yüksek APRİ skorunun ise pozitif prediktif değeri (siroz tanısındaki gücü) artar, ancak ara değerler daha az yardımcı olur. APRİ'nin tek başına kullanımı yerine birden fazla indeksin kombinasyonu ile kullanılması (APRİ + FibroTest gibi) tanısal doğruluğu artıracaktır (Chou ve ark., 2013).

-FİB-4

FİB-4, kullanımı kolay, hızlı ve ucuz bir testtir. Sonuçlar AST, ALT ve trombosit yaş, kullanılarak hesaplanır (Vallet-Pichard ve ark., 2007). FİB-4 skorunun <1.45 olması durumunda ileri fibrozis için negatif prediktif değeri %90'dır. FİB-4 skoru > 3.25 olduğunda ise ileri fibrozis için spesifitesi %97 ve pozitif prediktif değeri %65 olacaktır (Sterling ve ark., 2006). Ancak 1,45 ile 3,25 arasındaki değerler fibrozu tam olarak ayırt etmede yeterli değildir ve karaciğer fibrozunu öngörmek için ek bir yöntem gerekir.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Yaş (yıl)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet sayısı (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

- Fibro-İndeks

AST, trombosit sayısı ve gamma globulin olmak üzere üç biyokimyasal belirteçten oluşan basit bir skorlama yöntemidir. Hafif veya belirgin fibrozis için spesifitesi iyidir ancak duyarlılığı düşüktür. Bu düşük duyarlılık nedeniyle, Fibro-İndeks tek başına kullanılacak yeterli bir araç değildir, diğer fibroz belirteçleri ile birlikte kullanılır (Koda ve ark, 2007).

$$\text{Fibroindeks} = \begin{aligned} &1.738 - 0.064 \times \text{Platelet sayısı (10}^4\text{/mm}^3) \\ &+ \\ &0.005 \times \text{AST (IU/L)} \\ &+ \\ &0.463 \times \text{gamma globulin (g/dL)} \end{aligned}$$

- FibroSure ve FibroTest-ActiTest

HCV-FibroSure ve FibroTest-ActiTest, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da pazarlanan iki benzer testtir. Bu testler karaciğer inflamasyonu ve fibrozun

değerlendirilmesi için kullanılır. FibroTest, hastanın yaşı ve cinsiyeti, alfa-2-makroglobülin, alfa-2-globulin (haptoglobulin), gamma globulin, apolipoprotein A1, GGT ve total bilirubinin değerlendirilmesini içerir (Imbert-Bismut ve ark., 2001). Hafif fibrozis (F0 ila F1), belirgin fibrozis (F2 ila F4) veya belirsiz bir fibrozis olarak sonuç verir. ActiTest, ALT'yi içeren ve hem karaciğer fibrozu hem de nekroinflamatuvar aktiviteyi yansıtan FibroTest'in bir modifikasyonudur. Toplam 1570 hastayı içeren bir meta-analizde, bu testlerin kronik HCV'li hastalarda karaciğer biyopsisine güvenilir alternatifler olduğu sonucuna varılmıştır (Poynard ve ark., 2004).

2.1.5.5. Karaciğer Sirozu Değerlendirmede Kullanılan Skorlamalar

Siroz gelişen olgularda mevcut karaciğer hastalığının şiddetini belirlemede dünyada pek çok skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

2.1.5.5.1. Child-Pugh sınıflaması

Değişkenler serum albumin ve bilirubin, asit, ensefalopati ve protrombin zamanını içerir. Skor 5-15 arasındadır. 5 veya 6 puanı olan hastalarda Child-Pugh sınıf A sirozu (kompanse siroz), 7 ila 9 puanı olanlar Child-Pugh sınıf B (ciddi fonksiyonel bozukluk) ve 10-15 puan alanlar Child-Pugh sınıf C sirozu (dekompanse siroz) olarak isimlendirilir. Child-Pugh sınıflandırma sistemi, sağkalım ile korelasyon gösterir; Child-Pugh sınıf A, B ve C sirozlu hastalar için bir yıllık sağkalım oranları sırasıyla yaklaşık olarak yüzde 100, yüzde 80 ve yüzde 45'tir (Goldberg, 2017).

Tablo 2.2: Child Pugh Sınıflaması

Child Pugh Sınıflaması			
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Bilirubin(mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı uzama(sn)-(INR)	<4 (1.7)	4-6 (1.7-2.3)	>6 (>2.3)
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Puan 5-6: Child A (İyi kompanse hastalık) Puan 7-9: Child B (Ciddi fonksiyonel bozukluk) Puan 10-15: Child C (Dekompanse Siroz)			

2.1.5.5.2. MELD (Modifiye end stage liver disease) Skoru

Modifiye end stage liver disease (MELD) skoru 2002 yılından beri kullanılan, matematiksel bir modeldir. İleri karaciğer hastalığı olan hastalarda sağkalımı öngörür (Kamath ve ark., 2007) Bilirubin düzeyleri, kreatinin, INR ve sirozun etiyolojisine dayanmaktadır. $MELD = 9.57 \times \log_e(\text{creatinine}) + 3.78 \times \text{Log}_e(\text{total bilirubin}) + 11.2 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 6.43$ formülü ile hesaplanır. Serum kreatinin üst sınırı 4'te sınırlandırılmıştır. Buna ek olarak, hasta geçen haftada en az iki kez diyaliz yapmışsa, serum kreatinin değeri otomatik olarak 4.0'a ayarlanacaktır.

Maksimum MELD puanı 40'dır. Sirozlu hastalarda, artan MELD skoru, hepatik disfonksiyonun şiddetinin artması ve üç aylık mortalite riski artışı ile ilişkilidir MELD skoru ≥ 10 olan hastalar değerlendirilmek üzere karaciğer transplantasyon merkezine sevk edilmelidir.

Tablo 2.3: MELD puanlarına göre 3 aylık mortalite olasılığı

MELD Puanlarına Göre 3 Aylık Mortalite Olasılığı	
MELD skoru	Mortalite Olasılığı
40	% 71,3
30-39	% 52,6
20-29	% 19,6
10-19	% 6,0
<9	% 1,9

(<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/meld>, sitesinden alınmıştır)

2.1.6. Hepatit C Enfeksiyonu Klinik Seyri

2.1.6.1. Akut Hepatit C

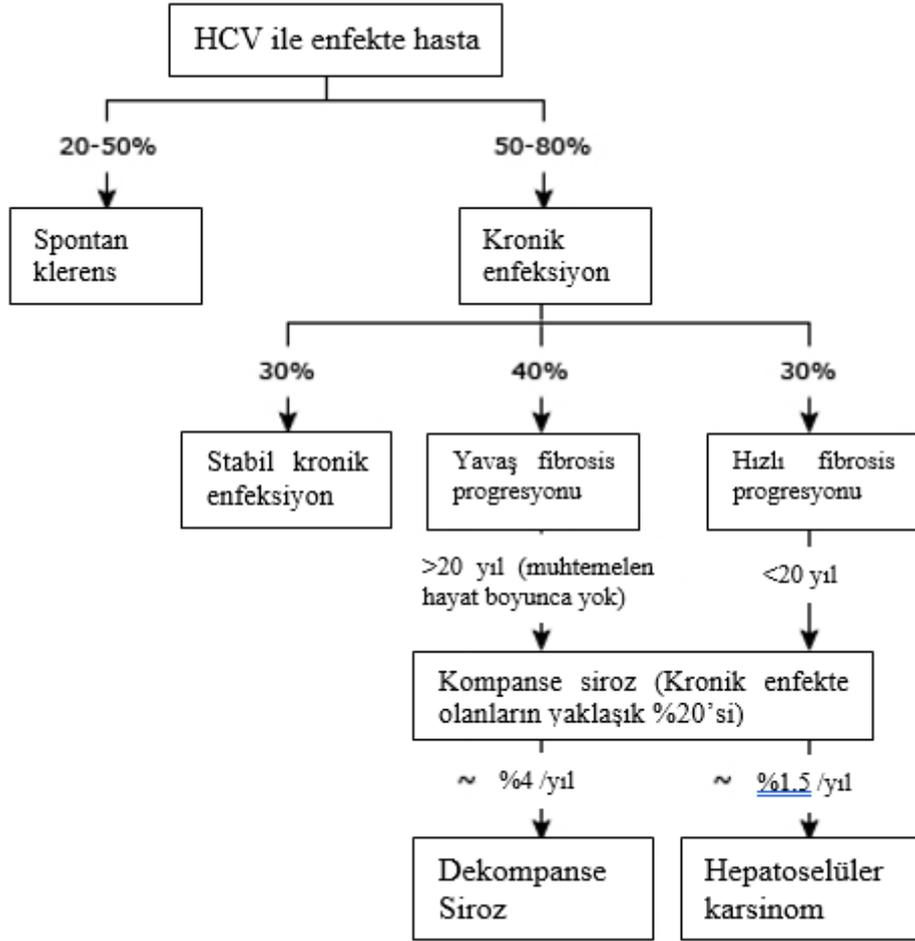
Akut Hepatit C enfeksiyonu HCV ile temastan sonraki 6 ay içerisinde gelişen HCV enfeksiyonunu ifade eder. HCV ile temastan 2-14 gün sonra viremi ile beraber karaciğer enzimlerinde yükselme olur. HCV spesifik antikorlar ise 20-150 gün içerisinde saptanır. Primer hastalık genellikle asemptomatik olup hastaların %15-30'unda semptomatik olur. Halsizlik, çabuk yorulma, letarji, myalji gibi non-spesifik semptomlar görülebilir. Akut hepatit C enfeksiyonunun %25'inde virüs temizlenir ve HCV RNA tespit edilemez (Tabak, 2013). Daha önceden Anti-HCV negatif olan kişilerde son altı ay içerisinde Anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda HCV-RNA bakılır ve pozitif olanlarda akut hepatit C tanısı konulur. Anti HCV pozitif olduğu halde HCV-RNA negatif ise üç ay sonra HCV-RNA tekrarlanır. Maruziyet durumunda temastan sonra ilk 12 hafta içerisinde 4 haftalık aralıklarla HCV-RNA tetkiki önerilir. İlk 2 hafta içerisinde anti-HCV negatif saptanabileceğinden en geç

12. haftada anti-HCV ve HCV-RNA bakılmalıdır. Daha önce Anti-HCV pozitifliği bilinmeyen ancak akut hepatit tablosunda olan hastalar, Anti-HCV pozitif veya negatif olması durumunda HCV-RNA pozitif ise akut hepatit C tanısı konulur (Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, 2015). Semptomatik olan hastalarda 8 hafta içerisinde spontan HCV RNA negatifleşmesi olabilir. Ancak 8 haftanın sonunda HCV RNA pozitifliği devam ediyorsa tedavi başlanmalıdır. Asemptomatik hastalarda immün sistem virüse kayıtsız kaldığı için büyük oranda kronikleşme meydana gelir. Bu hastalarda 8 haftayı beklemeden tedaviye geçilmesi kalıcı viral yanıt başarısını artırır (Tabak, 2013). Türkiye’de SUT’a göre akut hepatit C tedavisinde 24 hafta süre ile interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi uygulanır. Bu tedaviye ribavirin eklenmez. EASL-2016 önerilerinde akut hepatit C tedavisinde direkt etkili antiviral tedaviler önerilmiştir. Sofosbuvir/ledipasvir veya Sofosbuvir/velpatasvir veya Sofosbuvir /daclatasvir 8 hafta boyunca B1 kategorisinde önerilir.

2.1.6.2. Okkült C hepatiti (OCH)

Serumda viral RNA tespit edilemezken, periferik kan mononükleer hücrelerinde ve karaciğerde HCV RNA saptanması ile karakterizedir (Altındış ve ark., 2015). OCH ilk olarak 2004 yılında Castillo ve arkadaşları tarafından serumda anti-HCV ve HCV RNA negatifken karaciğer hücrelerinde HCV RNA’nın saptanması olarak tanımlanmıştır (Castillo ve ark., 2004). Castilo ve arkadaşları; serumda Anti-HCV ve HCV RNA negatif, karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan 100 hastanın %57’sinde karaciğer biyopsi materyallerinde HCV RNA tespit etmiştir. Fabrizi ve arkadaşları ise okkült hepatit C’yi sebebi bilinmeyen karaciğer fonksiyon testi yüksekliği araştırılan serumda Anti-HCV ve HCV RNA negatif hastaların karaciğer hücrelerinde ve periferik kandaki mononükleer hücrelerde HCV RNA saptanması olarak tanımlamıştır (Fabrizi ve ark., 2008). Hepatit C virüsü her ne kadar hepatotropik bir virüs olsa da periferik kandaki mononükleer hücrelerde HCV RNA pozitifliği saptanması virüsün ekstrahepatik replikasyonunu göstermektedir. OCH aynı zamanda hepatit C nedeni ile tedavi almış kalıcı viral yanıt sağlanmış hastalarda da tespit edilebilmektedir. OCH, kronik hepatit C’den daha az karaciğer hasarına yol açan ılımlı bir hastalıktır. Ancak viral replikasyonun düşük de olsa devam etmesi karaciğer hasarına neden olur ve siroz, hepatoselüler karsinom gelişme riski oluşturur (Pham TNQ ve ark., 2010).

Şekil 2.6 : HCV enfeksiyonunun doğal seyri



2.1.6.3. Kronik Hepatit C (KHC)

Hepatit C virüsü ile enfekte kişilerin %50-85'inde enfeksiyon kronikleşmektedir (Chopra, 2017). ALT düzeyine bakılmaksızın en az son 6 aydır anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği olan kişilerde kronik hepatit C tanısı konulur. Tedavi öncesi hastalığın şiddeti invaziv veya non-invaziv yöntemlerle belirlenir.

Tablo 2.4: Kronik Hepatit C sınıflaması

Anti HCV	HCV-RNA	SÜRE	DEĞERLENDİRME
+	+	< 6 AY	Akut Hepatit C
+	-	> 6 AY	Spontan seroklirens veya tedavi sonrası kalıcı viral yanıt
-	+		Erken Akut HCV İmmünsüpressif hastada Kronik HCV HCV-RNA yanlış pozitifliği

(Türkiye Kronik Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi 2015'den alınmıştır.)

2.1.6.3.1. KHC Enfeksiyonu Açısından İncelenmesi Gereken Öncelikli Gruplar

- IV ilaç veya IV olmayan madde kullanımı
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berberler, beden işçileri, kuaförler, güzellik merkezleri çalışanları vb.),
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları,
- Dövme, piercing, toplu sünnet olanlar,
- Ortak “kişisel hijyenik eşya” kullanım öyküsü olanlar,
- Diş tedavisi ve tıbbi girişim öyküsü olanlar,
- Aile içi temas riski olanlar,
- Organ nakli olan hastalar,
- 1996 yılından önce kan ve kan ürünü alanlar,
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş vb.)
- Koenfeksiyon varlığı (HBV, HIV)
- İmmünsüpresif kişiler ve kemoterapi alan hastalar,
- Açıklanamayan karaciğer hastalığı ve açıklanamayan ALT yüksekliği olanlar
(Türkiye Kronik Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, 2015)

2.1.6.3.2. Kronik Hepatit C Hasta Değerlendirmesi

2.1.6.3.2.1. Karaciğer Hastalığının Derecesinin Değerlendirilmesi

Tedavi öncesinde karaciğer hastalığının şiddetinin belirlenmesi önerilir. Tedavi öncesi ileri fibrozis derecesinin (İshak F4-F6, Metavir F3-F4) belirlenmesi özellikle tedavi sonuçlarının öngörülmesi açısından önemlidir. Klinik bulgular ve laboratuvar verileri ile siroz tanısı konulan hastalarda fibrozis evresini belirlemek gereksizdir. Sürekli normal ALT düzeyleri ileri karaciğer hastalığı ile birlikte olabileceğinden bu hastalarda hastalığın şiddeti ALT düzeyinden bağımsız olarak değerlendirilmelidir.

2.1.6.3.2.2. Optimal Antivirütik Seçimi Belirleyen Virüs ve Konak Faktörlerin Değerlendirilmesi

Tedaviye başlamadan önce viral genotip, karaciğer fibrozis evresi, önceki antiviral tedavi öyküsü, böbrek fonksiyonu ve eşzamanlı ilaç kullanımı değerlendirilmelidir. HCV genotipi ve subtiplerinin belirlenmesi, farklı cevap oranları, dirence farklı genetik bariyerleri ve farklı tedavi yöntemlerinin olması nedeni ile önemlidir.

2.1.6.3.2.3. HCV Enfeksiyonu ile İlişkili Komorbiditeleri Saptamak

HCV ile enfekte olan hastalar, ortak iletim şekilleri ve bu ko-enfeksiyonların daha hızlı hastalık ilerlemesi ile ilişkisi göz önüne alındığında, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve hepatit B virüsü (HBV) için de test edilmelidir. Ayrıca kriyoglobulinemi, porfiria kutanea tarda ve otoimmün bozukluklar gibi ekstrahepatik kronik HCV enfeksiyon belirtileri sorgulanmalıdır (Chopra, 2017).

2.1.6.3.3. Kronik Hepatit C Hasta Yönetimi

Mevcut antiviral tedavilerle HCV nispeten kolay tedavi edilir ve neredeyse tüm hastalarda ortadan kaldırılabilir. Kronik HCV hastalarının tedavi takibinde ayrıca semptomların yönetimi ilaçların doz ayarlaması ve eğer siroz gelişmiş ise komplikasyonlarının önlenmesi yer almalıdır.

İlerlemiş karaciğer fibrozu veya sirozlu hastalar hastalar komplikasyonların gelişimi açısından izlenmelidir. Karaciğer yetmezliğinin klinik bulguları (asit, hepatik ensefalopati veya gastroözofageal varis kanaması) değerlendirilmeli ve hepatik disfonksiyonu (hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi veya hipoprotrombinemi) tanımlamak için laboratuvar testleri de yapılmalıdır. Ek olarak, siroz hastalarında üst endoskopi ile gastroözofageal varis varlığı taranmalıdır. İleri evre karaciğer fibrozu veya sirozu bulunan hastalar, hepatosellüler karsinoma (HCC) için taranmalıdır. Çünkü HCC, yılda yüzde 1 ila 4 arasında görülür. HCC gözlemi için altı ayda bir karaciğer ultrasonografisi önerilir.

Hepatik fonksiyonları normal olan HCV ile enfekte olan hastalarda reçete ile verilen ilaçlarda doz ayarlaması gerekmez. Yüksek dozlarda alındığında karaciğer hasarı ilişkisi nedeniyle asetaminofen kullanılmak istenmese de 24 saatte alınan asetaminofen dozunun 2 gr'ı geçmemesi kaydıyla asetaminofen alınmasında sakınca yoktur. Bununla birlikte, ileri karaciğer hastalığı veya sirozlu hastalar için doz ayarlamaları veya belirli ilaçlardan kaçınılması gerekebilir. Özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar hepatotoksik olabilir ve ileri karaciğer hastalığı olan hastalardan kaçınılmalıdır.

2.1.6.3.4. Kronik Hepatit C Tedavisi

2.1.6.3.4.1. Tedaviye Yanıt Tanımları

-Tedavi altında alevlenme (breakthrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV-RNA'nın pozitiflemesidir.

-Tedavi sonu yanıt: Tedavi sonlandığında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

-Kalıcı virolojik yanıt: Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY-12) veya 24. haftada (KVY-24) hassas moleküler yöntemlerle serumda HCV RNA'nın saptanamamasıdır (<15 IU/ml). KVY elde edilen hastaların %99'undan fazlasında 5 yıl içinde nüks görülmemiş olup bu durum virolojik kür olarak tanımlanmıştır. KVY, inflamasyon ve fibroziste gerileme, HCC riskinde azalma ve karaciğere bağlı mortalite oranlarında ciddi düşüşle birlikte dir.

-Relaps: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir

2.1.6.3.4.2. KHC Tedavi Amaçları

Kronik hepatit C virüsü (HCV) olan hastalarda antiviral tedavinin amacı, tedavinin tamamlanmasını izleyen 12 hafta içinde saptanamayan bir RNA seviyesi olarak tanımlanan kalıcı bir virolojik yanıtın (KVY) elde edilmesi ile öngörülen HCV RNA'nın eradikasyonudur. KVY, uzun vadeli izlem sırasında HCV RNA negatifliği ile ilişkilidir ve bu nedenle HCV enfeksiyonunun tedavisi olarak düşünülebilir (Simmons ve ark., 2016). Kalıcı viral yanıt, genel mortalite, karaciğer ile ilişkili mortalite, karaciğer transplantasyonu ihtiyacı, hepatoselüler karsinom oranları ve karaciğer ile ilgili komplikasyonların azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Van der Meer ve ark., 2016).

2.1.6.3.4.3. KHC Enfeksiyonu İçin Tedavi Endikasyonları

Tedavi almamış veya deneyimli, kontrendikasyonu olmayan bütün HCV'li kronik karaciğer hastaları tedavi adaydır. İleri fibrozisli hastalarda (İshak F4-F6, Metavir F3-F4) ve karaciğer dışı bulguları olan hastalarda (semptomatik kriyoglobulinemik vaskülit veya HCV immün kompleks nefropatisi olan hastalar) tedavi öncelikli olmalıdır. Tedavi kararı hastalığın doğal seyri ve ilerleme için riskler, hastanın tercihi, HIV enfeksiyonu gibi komorbiditeler ve hastanın yaşı dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

2.1.6.3.5. Farmakolojik Tedavi

Hepatit C tedavisi yıllar içinde belirgin değişiklikler göstermiştir. Klasik interferonlarla yapılan hepatit C tedavisinde başarı oranı yaklaşık %20, ribavirinle kombinasyon ile başarı oranı %40 idi. Daha sonra pegile interferon ve (pegIFN) ribavirin ile tedavi başlandı ve başarı oranı %66'lara çıktı (Sarasin-Filipowicz, 2010). Sonrasında 2011 yılında ilk direk etkili proteaz inhibitörleri olan Telaprevir (TLP) ve Boceprevir (BOC) ile kombine rejimler kullanıldı. Ancak bu tedavilerin yan etkileri ve ilaç etkileşimleri fazla, hastaların alacağı ilaç miktarı fazla olması nedeni ile hasta uyumu zor ve ileri evre hastalıklarda riskli ve breakthrough yanıtlar gibi dezavantajları vardı.

HCV'nin spesifik yapısal olmayan proteinlerini hedef alan ve viral replikasyonu ve enfeksiyonu bozan ilaçlar olan direkt etkili antivirallerin (DEA'lar) kullanıma sokulması HCV enfeksiyonunun tedavisinde devrim yaratmıştır. HCV ile enfekte olmuş bireylerin çoğunda etkili, interferon içermeyen ve birçok durumda ribavirin içermeyen DEA, ağız yoluyla alınır, iyi tolere edilir ve çok etkili rejimlerdir. HCV ile enfekte hastaların büyük çoğunluğu için artık güzel bir imkandır. Birçok çalışma, başlangıç maliyeti yüksek olsa bile, bu rejimlerin klinik araştırmalarda üstün etkileri gösterilmesi nedeni ile ilerlemiş fibrozisi olanlar da dahil olmak üzere birçok popülasyon için maliyet etkin olduklarını göstermiştir.

Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) şemsiyesi altındaki vatandaşlarımızın hepatit C tedavisine dair geri ödeme işlemlerinde Sağlık Uygulama Tebliğindeki (SUT) maddeler baz alınmaktadır. SUT, yıllara göre bilimsel gelişmeleri de baz alarak ilaçların ödenme koşullarında değişiklikler yapabilmektedir. 18.6.2016 tarihli SUT'a göre kronik hepatit C tedavisinde direkt etkili antiviral tedaviler geri ödeme kapsamına alınmıştır. Bu tarihten itibaren Türkiye'de sosyal güvencesi olan hastalara direkt etkili antiviral tedavilerin ücretsiz erişim olanağı sağlanmıştır.

2.1.6.3.5.1. Pegile İnterferon + Ribavirin

Yakın zamana kadar HCV enfeksiyonunun standart tedavisi pegile interferon (pegIFN) ve ribavirin (RBV) kombinasyonu idi. İFN'lar virüsün hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe ederler. Aynı zamanda konakçı immün faktörlerini etkileyerek viral replikasyonu durdurucu etkileri, az miktarda da direkt antiviral etkileri vardır. İFN'un en sık görülen yan etkilerinden biri kemik iliği süpresyonudur. İlacı kesmeyi ve dozu azaltmayı en çok gerektiren yan etki ise trombositopeni ve lökopenidir. Ribavirin ilişkili yan etkiler; hemolitik anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntü, sinüzit, gut hastalığı ve teratojenite olarak sayılabilir. Özellikle ribavirin nedeniyle gelişebilen doğumsal anomaliler

nedeniyle tedavi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar gebelikten korunulmalıdır. PegIFN ve RBV tedavisi pek çok yan etkisi olan bir tedavi olmasına karşılık sınırlı etkili bir tedavidir. Bu tedaviyle kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları genotip 1 hastalarda %50'nin altındadır.

2.1.6.3.5.2. Direkt Etkili Antiviral Tedavi

IFN ve RBV tedavisinin yan etkilerinin fazla, etkinliğinin ise az olması nedeniyle yeni antiviral ajanlar geliştirilmiştir. Bunlar, direkt etkili antiviraller (DEA) olarak adlandırılırlar.

2.1.6.3.5.2.1. NS3/4A Kompleksi İnhibitörleri

NS3 ve kofaktörü NS4A kompleksi nonkovalen bir komplekstir ve bu kompleks, birinci ve ikinci jenerasyon proteaz inhibitörlerinin hedefidir. Proteaz inhibitörleri (PI), NS3 katalitik alanı ya da NS3/4A ilişkisini bloke ederek HCV replikasyonunu baskılar. PI'lerin direnç gelişim bariyerleri düşük olmakla birlikte, diğer antiviral ajanlarla kombine kullanımları direnç mutasyonlarının varlığını en düşük düzeye indirmektedir potansiyellerinin yüksek olmasına karşılık kullanımlarında bazı dezavantajlar vardır. Oldukça spesifikler, HCV'nin farklı genotiplerinde NS3 proteaz aminoasit dizilimlerinde anlamlı farklılıklar olduğu için proteaz inhibitörleri her HCV genotipine karşı aynı oranda etkili değildir. Genetik direnç bariyeri bu grup ilaçlar için düşüktür. DEA'nın ilk ikisi, NS3-4A proteaz inhibitörleri olan telaprevir (TLP) ve boseprevirdir (BOC).

-Telaprevir: Oral yoldan günde 3 kez 750 mg kullanılır. Döküntü, halsizlik, yorgunluk, kaşıntı, anemi, anorektal rahatsızlık hissi, bulantı ve ishal gibi yan etkileri vardır

-Boseprevir: NS3 proteaz inhibitörüdür. Günde 3 kez 800 mg kullanılır. Tedavi süresi ≥ 24 haftadır. Anemi ve tat bozukluğu, yorgunluk, bulantı, iştahsızlık, baş ağrısı gibi yan etkileri görülebilir

Telaprevir (TVR) ve boseprevir (BOC), birinci kuşak NS3/4A proteaz inhibitörleridir ve PegIFN+RBV ile kombine edilerek genotip 1 HCV enfeksiyonunda kullanım için onay almıştır. Tedavi naif, genotip 1 hastalarda telaprevir ve boseprevir içeren bu üçlü kombinasyonlarla yaklaşık %60-75 oranında KVY elde edilmiştir (EASL 2015). Ancak bu kombinasyon yeterli kalıcı viral yanıt oranına sahip olmaması, yüksek yan etki profili, interferon (IFN) ve ribavirin ile birlikte kullanılma gerekliliği, direnç bariyerlerinin düşük olması, ilaç- ilaç etkileşimleri ve daha etkili pek çok DEA'nın geliştirilmesi nedeniyle bu ilaçlar ideal bir tedavi rejimi olamamıştır. Günümüzde hepatit C tedavi rehberlerinde (EASL, AASLD) önerilen tedavi rejimleri arasında artık yer almamaktadır.

İkinci kuşak Pİ'ler simeprevir, paritaprevir, asunaprevir ve grazoprevir'dir. 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.

- **Simeprevir:** İkinci nesil ilk proteaz inhibitörüdür. Genotip 1 ve 4'e karşı etkili NS3/4A proteaz inhibitörüdür. Peginterferon ve ribavirin ile kombinasyon halinde veya sofosbuvir ile kombinasyon halinde kullanılır. Günde bir kez, 150 mg, yemekle birlikte alınması önerilir. Karaciğerden elimine olduğu için böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekli değildir. Simeprevir, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh Sınıf B ve C) olan hastalarda önerilmez.

-**Paritaprevir:** Farmakolojik booster etkisi nedeni ile düşük doz ritonavir (anti-HCV aktivitesine sahip olmayan bir proteaz inhibitörü) ile birlikte verilen bir HCV proteaz inhibitörüdür. Paritaprevir ve ritonavir, ombitasvir (bir NS5A inhibitörü) ile sabit doz kombinasyonu halinde bulunur ve genellikle nükleozid olmayan NS5B inhibitörü dasabuvir ile verilir.

- **Grazoprevir:** Güçlü bir pan-genotipik proteaz inhibitörü olup yalnızca NS5A inhibitörü elbasvir ile kombinasyon halinde mevcuttur.

- **Asunaprevir,** Japonya'da kullanılan bir proteaz inhibitörüdür.

2.1.6.3.5.2.2. NS5A İnhibitörleri

NS5A'yı inhibe eden ajanlar genellikle oldukça güçlüdür ve tüm genotiplerde etkilidirler. Ancak değişken toksisite profilleri vardır ve direnç bariyerleri düşüktür. NS5A inhibitörlerinin peginterferon ve ribavirin ile birlikte verildiğinde HCV RNA düzeylerini belirgin olarak azalttığı ve KVV'ı arttırdığı gösterilmiştir (Gao ve ark., 2010). Ayrıca, ribavirinli veya ribavirinsiz olarak diğer doğrudan etkili antivirallerle kombinasyon halinde verildiğinde, genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda çok yüksek KVV oranları elde edilir (Kowdley ve ark., 2014). Mevcut NS5A inhibitörleri ledipasvir, ombitasvir, elbasvir velpatasvir ve daclatasvir'dir.

Ledipasvir: Birleşik Devletlerde kullanılabilen ilk NS5A inhibitörüdür. Sofosbuvir ile sabit doz kombinasyonu olarak mevcuttur.

Daclatasvir: Sofosbuvir ile kombinasyon halinde kullanılan pangenetipik NS5A inhibitörüdür. Günde bir kez 60 mg oral olarak verilir.

Elbasvir: Proteaz inhibitörü grazoprevir ile sabit doz kombinasyonu şeklinde kullanılır.

Ombitasvir: Proteaz inhibitörleri olan paritaprevir ve ritonavir ile sabit doz kombinasyonu halinde bulunur ve genellikle nükleotid olmayan NS5B inhibitörü dasabuvir ile kombinasyon halinde verilir.

Velpatasvir: Pangenotipik NS5A inhibitörüdür. NS5B inhibitörü sofosbuvir ile sabit doz kombinasyonu halinde mevcuttur.

2.1.6.3.5.3. NS5B-RNA Bağımlı RNA Polimeraz İnhibitörleri

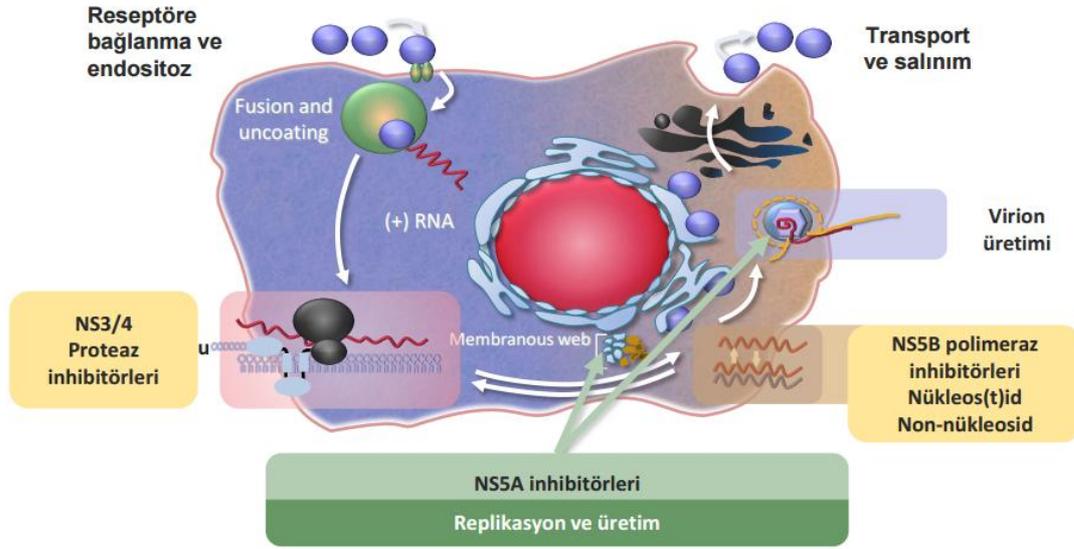
NS5B, HCV replikasyonu için gerekli olan transkripsiyon sonrası işlemlerde rol alan RNA bağımlı bir RNA polimerazdır. NS5B polimeraz inhibitörlerinin iki sınıfı vardır. Bunlar nükleos(t)id polimeraz inhibitörleri (NI) ve nonnükleos(t)id polimeraz inhibitörleridir (NNI). HCV'nin tüm genotiplerine karşı etkilidirler ve yüksek genetik bariyere sahiptirler.

Sofosbuvir: HCV-spesifik üridin nükleotid NS5B polimeraz inhibitörüdür (zincir sonlandırıcısı). Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasaya çıkan ilk NS5B inhibitörüdür. Genotip 1-6'ya etkilidir (Pangenotipik). Günlük 400 mg aç veya tok alınması önerilir. Diğer antivirallerle çeşitli kombinasyonlarda kullanılır. Böbrek klirensi ile elimine edilir. Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı 30 mL / dakikadan fazla) olan hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh Sınıf B veya C) doz ayarlaması gerekli değildir. Sofosbuvir yan etkilere neden olmadan iyi tolere edilir. Sofosbuvir ve ribavirinin birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda, en sık bildirilen yan etkileri yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk ve anemidir (Lawitz ve ark., 2013). Sofosbuvir ile ilaç etkileşimleri, HCV proteaz inhibitörleri ile gözlenenlerden önemli ölçüde daha düşüktür. Sofosbuvir'in; rifampin, rifabutin, rifapentin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, okskarbazepin veya tipranavir / ritonavir ile birlikte kullanılması önerilmez. Sofosbuvirin amiodaron ile birlikte kullanımında nadir semptomatik bradikardi vakaları bildirilmiştir (Fontaine ve ark., 2015). Semptomatik bradikardi ve ölümcül kardiyak arrest riski nedeni ile amiodaron ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez (Pockros, 2017). Sofosbuvirli rejimler kalıcı viral yanıtı %90'a kadar yükseltmekte ve tedavi süresini kısaltmaktadır. Telaprevir/boceprevirli tedavilerde görülen yan etkiler ise sofosbuvirde daha az izlenmektedir.

-Dasabuvir: Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ile birlikte kullanılan NS5B inhibitörüdür.

Direk etkili antiviral ilaçların genel özellikleri Tablo 2.5'te verilmiştir.

Şekil 2.7: Antiviral ilaçların etki yerleri



Tablo 2.5: Direkt etkili antivirallerin genel özellikleri

Direkt Etkili Antivirallerin Genel Özellikleri				
	NS3 /4A inhibitörleri (Proteaz inhibitörü PI)	NS5A inhibitörleri	NS5B Nükleoz(t)id inhibitörleri (NI)	NS5B Nonnükleozid inhibitörleri (NNI)
Potens	Yüksek düzey	Yüksek düzey	Orta düzey potens	Orta düzey potens
Genotip kapsamı	Sınırlı genotipik kapsam	Multigenotipik kapsam	Pangenotipik kapsam	Sınırlı genotipik kapsam
Direnç	Düşük direnç bariyeri	Düşük direnç bariyeri	Yüksek direnç bariyeri	Düşük direnç bariyeri

2.1.6.3.5.4. Sabit Doz Kombinasyonları

- Sofosbuvir-Ledipasvir:

NS5A inhibitörü ledipasvir ve nükleotid polimeraz (NS5B) inhibitörü sofosbuvir tek bir tablet içerisinde birlikte formüle edilir. Kombinasyon tableti, 90 mg ledipasvir ve 400 mg sofosbuvir'den oluşur ve günde bir kez, aç veya tok alınması önerilir. Bu rejim, hasta popülasyonuna bağlı olarak, ribavirin ile ya da ribavirinsiz verilir. Hafif /orta derecede böbrek yetmezliği veya orta/ağır derecede (Child Pugh B veya C) karaciğer yetmezliği için doz ayarlaması gerekmemektedir. Ledipasvir ve sofosbuvir kombinasyonu iyi tolere edilir. Bildirilen en sık yan etkiler çoğunlukla hafif veya orta derecede olan yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı ve uykusuzluktur.

-Elbasvir-Grazoprevir:

Kombinasyon tableti, 50 mg elbasvir ve 100 mg grazoprevirden oluşur, aç veya tok günde bir kez alınır. Doz modifikasyonuna gerek kalmadan, diyaliz hastaları da dahil olmak üzere, herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilen ilk rejimdir. Child-Pugh sınıf B veya C sirozlu hastalarda rejim kontrendikedir. Genellikle iyi tolere edilir, baş ağrısı, yorgunluk ve bulantı gibi yan etkiler bildirilmiştir (Paul, 2017).

-Ombitasvir-Paritaprevir-ritonavir +/- Dasabuvir

Ombitasvir (OBV, NS5A inhibitörü), paritaprevir (PTV, NS3/4A proteaz inhibitörü), ve ritonavir (RTV, PTV'in booster'ı) tek tablette, dasabuvir (DSB, non-nukleosid NS5B inhibitörü) ayrı bir tablettedir. OBV+PTV+ RTV (12,5/75/50 mg/gün) 1x2 tablet/gün, DSB 250 mg 2x1 tablet/gün, yemeklerle beraber kullanılır. Genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için hasta popülasyonuna bağlı olarak ombitasvir-paritaprevir-ritonavir + dasabuvir, ribavirinli veya ribavirinsiz olarak kullanılabilir. Genotip 4 enfeksiyonunda ise ribavirinli, ancak dasabuvir içermeyen ombitasvir-paritaprevir-ritonavir kullanılır. Tüm ilaçların %86'sı feçesle atılır, %11'den azı renal yolla elimine edilir. Evre 4 ve 5 kronik böbrek yetmezliği veya diyaliz hastalarında kullanılabilir. Hafif (Child Pugh A) karaciğer yetmezliği için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir, ancak orta ve ağır derecede (Child Pugh B ve C) hepatik bozukluklarda kullanımı kontrendikedir. Bu rejim genel olarak iyi tolere edilir, ancak hafif yan etkiler yaygındır ve siroz hastalarında hepatik dekompanseasyon vakaları bildirilmiştir. Bu rejimi ribavirin ile değerlendirilen çalışmalarda plaseboya göre daha sık görülen yan etkiler bulantı, kaşıntı, uykusuzluk, diyare ve asteni gözlenmiştir. Yorgunluk ve baş ağrısı en sık görülen yan etkiler olup ancak plaseboya göre sıklığı farklı saptanmamıştır (Feld ve ark., 2014). Siroz hastalarında ombitasvir-paritaprevir-ritonavirin, dasabuvirli veya dasabuvirsiz kullanımı hepatik dekompanseasyon ile ilişkilendirilmiştir (FDA, 2015). Bu rejimi kullanan siroz hastaları dekompanseasyon bulguları açısından yakından izlenmeli ve aralıklı transaminaz ve bilirubin testi yapılmalıdır.

-Sofosbuvir-Velpatasvir Pangenotipik NS5A inhibitörü velpatasvir ve NS5B inhibitörü sofosbuvir tek bir tablet içerisinde birlikte formüle edilir. Kombinasyon tableti, 100 mg velpatasvir ve 400 mg sofosbuvir'den oluşur ve aç veya tok günde bir kez uygulanır. Bu rejimin tüm genotiplere karşı etkilidir. Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği ve orta veya şiddetli (Child Pugh B ve C) karaciğer yetmezliği için doz ayarlaması gerekmemektedir.

2.1.6.3.6. Antiviral Tedavi İzlemi

2.1.6.3.6.1. Viral Yük Takibi

İnterferonsuz tedavi rejimleri ile tedavi sırasında viral yük seviyesinin izlenmesi, minimal prognostik değere sahiptir. İnterferonsuz rejimlerin geniş klinik çalışmalarında; siroz olmayan neredeyse tüm hastalarda dört haftalık tedavi ile hepatit C virüsü saptanamayacak viral seviyeye ulaşmıştır. Bu eşiğin başarısızlığa uğraması, kalıcı virolojik yanıt (KVY) başarısızlığını doğru olarak tahmin etmez (Wyles D ve ark, 2013). Tedavi sırasında viral yükü kontrol etmenin başlıca nedenleri, rejime uyumu değerlendirmek, tedavinin seyrini ve virolojik yanıtı belgelemektir. İlaçların masrafları ve uygunsuz kullanım ile potansiyel viral direnç riski göz önüne alındığında, klinik uygulamada 4. haftada HCV RNA kantitatif testlerinin kontrol edilmesi önerilmektedir (Sanjiv Chopra, 2016). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) ve Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) ortak yönergeleri, 4. hafta HCV RNA pozitif saptanırsa, 6. haftada kantitatif HCV RNA testinin tekrar kontrol edilmesini ve >1 log artış varsa tedavinin kesilmesini önermektedir. 12. haftada viral seviyenin klinik değeri belirsizdir. Hastaların büyük çoğunluğunda tedavi sonunda viral yük saptanmaz. Bir çalışmada, DEA tedavinin sonunda ölçülebilir fakat düşük seviyede (<65 uluslararası ünite / mL) viremiye sahip altı hastanın hepsinde kalıcı viral yanıtı ulaşılmıştır (Sidharthan S ve ark, 2015). Ledipasvir-sofosbuvir'in çalışmalarında tedavinin sonunda saptanabilir HCV'si olan 22 hastanın 12'sinde de kalıcı viral yanıtı ulaşılmıştır (Harrington R ve ark, 2015). Tedaviye verilen virolojik yanıt, tedavinin kesilmesinden sonraki 12. hafta içinde viral yükün kontrol edilmesi ile değerlendirilmelidir.

2.1.6.3.6.2. Diğer laboratuvar testleri

İnterferon içermeyen DEA kombinasyonları ile yapılan ilaç toksisitesi nadirdir, ancak tedavi sırasında aralıklı laboratuvar izlemi özellikle bazı rejimlerle sağlanmalıdır. IDSA ve AASLD'nin önerilerine göre tedavinin 4. haftasında rutin laboratuvar testleri (tam kan sayımı, kreatinin, eGFR hesaplaması, karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyi) kontrolü önerilir, sonuçlara göre daha sık takip yapılabilir.

Laboratuvar testleri için ilave endikasyonlar rejime özgüdür;

-Elbasvir/Grazoprevir rejiminde, 8. haftada (tedavi süresi 16 hafta ise 12. haftada) karaciğer enzimi ve bilirubin düzeylerinin kontrolü önerilir. Alanin aminotransferazdaki bir artış bazal seviyenin 10 katını aşarsa veya semptomlar veya hiperbilirubinemi eşlik ediyorsa tedavi kesilmelidir.

-Paritaprevir-ritonavir-ombitasvir esaslı rejimlerle tedavi sırasında kompanse sirotik hastalar hepatik dekompanseasyon açısından yakın izlenmelidir. Tedavi süresince

dekompansasyonun klinik bulguları (örn. asit ve ensefalopati) için değerlendirmeli, karaciğer enzimi ve bilirubin düzeyleri 2, 4 ve 12. haftada (tedavi uzun sürüyor ise 24. haftada) test edilmelidir. Dekompansasyonun klinik bulgusu veya bu laboratuvar değerlerinde önemli artışlar saptanırsa tedavi kesilmelidir.

-Ribavirin içeren rejimlerde anemi gelişimini değerlendirmek için 4, 8 ve 12. haftada tam kan sayımını kontrol edilir. Anemi geliştirenler için ribavirin dozu şiddet ve komorbiditelere göre ayarlanabilir. Kalp hastalığı olmayan hastalar için hemoglobin düzeyleri 8.5 ve 10 g/dL arasında olduğunda ribavirin günde 600 mg'a düşürülebilir ve hemoglobin 8.5g/dL seviyelerinde tutulabilir. Kalp hastalıkları öyküsü olanlarda herhangi bir dört haftalık süre zarfında hemoglobinde ≥ 2 g/dL'lik bir azalma geliştiğinde ribavirin günde 600 mg'a düşürülebilir ve hemoglobin 12 g/dL düzeyinde tutulabilir. Hastaların hemoglobinde daha sonra bir artış olması durumunda ribavirin günde 200 mg kademeli artırılarak doz titrasyonu yapılabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlara ribavirin içeren bir rejim uygulanırken, kontrasepsiyon kullanımının değerlendirilmesi ve gebelik testleri tedavi boyunca ve tedaviden sonraki altı ay boyunca yapılmalıdır. Ribavirin içeren bir rejimi kullanan erkeklere tedavi süresi ve tedaviden 6 ay sonraki döneme kadar kontrasepsiyon önerilmelidir.

2.1.6.3.7. Kronik Hepatit C Hastalarında Danışmanlık

2.1.6.3.7.1. Psikososyal sorunlar

Kronik hepatit C virüsü olan hastaların çoğu tanı anında asemptomatik olmasına rağmen, kronik HCV enfeksiyonunun potansiyel sekelleri önemlidir ve bu olasılık önemli duygusal ve fiziksel sonuçlar doğurabilir. Depresyon için danışmanlık ve tarama hem tanıda hem de takibinde önemli bir husustur. Birçok hasta destek grubuna katılımdan yararlanır.

2.1.6.3.7.2. Bulaşma riski

HCV bulaşı öncelikli olarak enfekte olmuş kan maruziyeti ile olmaktadır. Hastalara diş fırçası, diş veya duş ekipmanlarının paylaşımından kaçınılması, herhangi bir kanayan yara olduğunda diğer insanlara bulaşmadan yaranın kapatılması, kan bağışında bulunmaması gerekliliği anlatılmalıdır. HCV enfeksiyonunun seksüel geçişi düşüktür ve bariyer önlemine gerek yoktur. Ancak HCV enfekte kişi HIV ile koenfekte, multipl seks partneri veya cinsel yol ile bulaşan bir hastalığı varsa bariyer yöntemi kullanımı önerilir. Eğer hepatit C hastası iv ilaç kullanıcısı ise ilaç kullanımının bırakılması ve madde bağımlılığı tedavisine girmesi önerilmelidir. İlaç kullanımı devam ediyorsa; şırınga, iğne, pamuk, su gibi ilaç hazırlama preparatlarının tekrar kullanımı veya paylaşımından kaçınılması, yeni steril şırınga, filtre ve

enfekte olmayan ocakların kullanımı, enjeksiyon alanının alkol ile silinmesi, iğne ve şırıngaların kullanım sonrası delinmez kaplarda atılması önerilmektedir (www.hcvguidelines.org). Hepatit C ile enfekte kişinin kanı ile ev yüzeyleri veya nesnelere görünür bir şekilde kirlendiğinde ev tipi seyreltilmiş çamaşır suyu (su ile 1/10 seyreltilmiş) ile temizlenmelidir. Kan temizlenirken eldiven giyilmelidir.

2.1.6.3.7.3. Diyet ve Beslenme

Hastalar, HCV enfeksiyonunun seyri hakkında bilgilendirilmelidir ve hastalara alkol kullanımı, obezite, insülin direnci ve esrar kullanımını da dahil olmak üzere karaciğer hastalığı ile ilişkili potansiyel olarak değiştirilebilir faktörler üzerine danışmanlık verilmelidir. Karaciğer hastalığının daha hızlı ilerlemesi ile olan ilişkisi nedeniyle, HCV'ye yakalanmış bireyler için alkolden tamamen uzak durması önerilir. Buna ek olarak, obez hastalarda kilo vermek, sigarayı ve esrarın bırakılması da önerilir. Yapılan çalışmalarda günde iki fincandan fazla kahve tüketimi, kronik viral hepatit, steatohepatit ve alkolik karaciğer hastalığı gibi kronik karaciğer hastalığında hastaneye yatma ve mortalite riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Inoue ve ark., 2005). Hastalara karaciğer sağlığı için günde iki veya üç fincan kahvenin faydalı olabileceğini de önerilebilir.

2.1.6.3.7.4. Aşılama

Standart yetişkin aşılar ek olarak, hepatit A veya B virüsüne karşı bağışık olmayan HCV ile enfekte hastalar bu virüslere karşı aşılanmalıdır. HCV ile enfekte olmuş kronik karaciğer hastalığı olan hastalara ayrıca polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) da önerilmektedir.

2.2. Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi subjektif bir kavram olup, tanımlanması ve ölçülmesi güçtür. Klinikte genellikle hasta prognozu ile ilgili yapılan değerlendirmeler, hastanın laboratuvar değerleri ve hastalığın yaşam üzerine etkilerinin ne olduğuna dair kriterlerle sınırlı kalmaktadır. Kronik karaciğer hastaları, genellikle asemptomatik olmakla birlikte, yorgunluk, bulantı, kaşıntı, iştahsızlık ve psikolojik bozukluklar gibi sistemik şikâyetlere sahiptirler ve kronik karaciğer hastalarında, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde belirgin bozulma söz konusudur (Çaylan ve ark., 2007). KHC hastalarında hastalığın ciddiyetinin artması ile yaşam kalitesinde önemli ölçüde bozulma olduklarına dair kanıtlar vardır (Spiegel, 2005). Pegile interferon ve ribavirin tedavisi ise bu bozulmayı ciddi şekilde daha da kötüleştirir. Kalıcı viral yanıt (KVY) sağlandığında ise hastaların yaşam kalitesinde belirgin düzelme gözlemlenir (Younossi ve ark., 2016).

Yaşam kalitesi ölçekleri genellikle, genel ve hastalığa özgü olmak üzere ikiye ayrılırlar. Short Form 36 (SF 36), Sickness Impact Profile ve Nottingham Health Profile (NHP) gibi genel ölçekler; kronik hastalıkların tüm tiplerinde uygulanabilir ve yaşam kalitesini global biçimde değerlendirme olanağı sağlarlar. Fakat bu ölçekler; koşulları tedavi etmek için kullanılan müdahaleler veya hastalığın ilerlemesinden kaynaklanan klinik açıdan küçük ama önemli değişimleri tespit etmek için yeterince duyarlı olmayabilir. Hastalığa özgü ölçekler ise bu değişimlere daha duyarlı olabilir ve klinik çalışma ortamında sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmede daha faydalıdır. Kronik karaciğer hastalıklarında yaşam kalitesini değerlendiren spesifik değerlendirme formları bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; Hepatitis Quality of Life Questionnaire, Chronic Liver Disease Questionnaire, Liver Disease Quality of Life Instrument, The Hepatitis B Quality of Life Instrument, The Chronic Liver Disease Quality of Life Questionnaire, The Liver Disease Symptom Index' dir.

Hastalığa özgü ve genel ölçekler yaşam kalitesinin farklı yönlerini ölçerek kronik hastalıklardaki yaşam kalitesinin etkisini değerlendirmede birbirlerini tamamlamaktadırlar.

2.2.1. SF-36 (Short Form/Kısa Form- 36)

SF-36 jenerik ölçütler içerisinde sağlık ile ilgili yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür, 8 alt skalada toplam 36 soru içermektedir.

Değerlendirdiği 8 alan şunlardır;

- 1- Fiziksel fonksiyonlar (10 soru)
- 2- Sosyal fonksiyonlar (2 soru)
- 3- Fiziksel fonksiyonlara bağlı sosyal kısıtlama (4 soru)

- 4- Duyusal problemlere bağlı sosyal kısıtlama (3 soru)
- 5- Mental sağlık (5 soru)
- 6- Vitalite/Canlılık (4 soru)
- 7- Vücut ağrısı (2 soru)
- 8- Genel sağlık durumu (6 soru)

Her bir alt skala 0-100 puan arasında değerlendirilir. Puanlama; değer arttıkça daha iyi sağlık durumunu yansıtacak şekilde tasarlanmıştır. SF-36'nın türkçe geğerlilik alışması Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır. (Koçyiğit ve ark., 1999) SF-36 anketi, geğerliliği iyi değerlendirilmiş, yaygın kullanılan ve özellikle kronik hepatit hastalarında üzerinde çalışmaların en çok yoğunlaştığı bir skorumlama sistemidir.

2.2.2. Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 (The Liver Disease Symptom Index 2.0)

Kronik karaciğer hastalığının, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde psikolojik ve klinik sonuçlarını objektif olarak gözlemleyebilmek; hastalığın şiddetini tayin etmek için ‘‘The Liver Disease Symptom Index’’ geliştirilmiştir (Van der Plas ve ark., 2004). The Liver Disease Symptom Index 2.0 (Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0) farklı evrelerdeki kronik karaciğer hastalarında sadece semptomların şiddetini değil, semptomların günlük yaşam üzerine etkilerini de ölçmektedir. Bu ölçeğin Türk toplumu için geğerlilik ve güvenilirliği Eraydın ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir (Eraydın ve ark., 2014). 2 bölümden oluşan ölçek toplamda 24 alt soru içermektedir. İlk bölüm 9 madde, ikinci bölüm ise 6 maddeden oluşmaktadır. Bölüm 1’ de 9 madde a ve b şıkları olarak iki şikka ayrılmış olup, a şıkları semptom şiddetini, b şıkları ise semptomların günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkisini değerlendirilmektedir. ‘Kaşıntı’ semptomunun günlük yaşam ve uyku üzerine etkisi olmak üzere 2 alt maddesi vardır. ‘Komplikasyon gelişimi korkusu’ semptomunun ise alt maddesi yoktur. Bölüm 2 de ise kronik karaciğer hastalarının yaşam kalitelerini etkileyen diğer önemli hususları (Hafıza sorunları, kişilik değişikliği, maddi durum, zaman kullanımı, cinsel istekte azalma ve cinsel aktivitede azalma) değerlendirilmektedir. Ölçekte her bir seçenek en az ‘0’ ile en fazla ‘4’ arasında bir puan almaktadır. ‘0’ en düşük puanı; ‘4’ ise en yüksek puanı ifade etmektedir. Tüm sorulara ‘her zaman’ şeklinde cevap verildiğinde maksimum 96 puan alınmaktadır. Ölçekten alınan yüksek puanlar yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu ifade etmektedir.

Tablo 2.6: Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0

Ölçeğin Bölümleri	Ölçek Maddeleri
Bölüm 1	Madde 1. Kaşıntı Madde 2. Eklem ağrısı Madde 3. Sağ üst kadran ağrısı Madde 4. Gün boyu uyukulu olma hali Madde 5. Aile yaşantısı ile ilgili endişe Madde 6. İştah azalması Madde 7. Depresyon Madde 8. Komplikasyon gelişimi korkusu Madde 9. Sarılık
Bölüm 2	Madde 10. Hafıza problemleri Madde 11. Kişilik değişiklikleri Madde 12. Maddi durum Madde 13. Zamanın uygun kullanımı Madde 14. Cinsel istekte azalma Madde 15. Cinsel aktivitede azalma

2.2.3. Beck Anksiyete Ölçeği

Hepatit C virüsü (HCV) tanısı, önemli psikolojik stres ve kaygılara neden olur. Beck anksiyete ölçeği; anksiyete hastalığının tanısının konmasında kullanılan Aaron T Beck tarafından 1988’de klinik anksiyeteyi ölçmek için bir oluşturulmuş bir testir. Bu testin uygulandığı kişide anksiyete düzeyi belirlenebilir (Beck ve ark., 1990). Özellikle endişe kaygı ve zamana yayılmış korku duygularının kişi üzerindeki etkisi belirlenir. Beck anksiyete testi, kişinin birebir cevap vermesi gereken aslında iç dünyasını sorgulayan 21 sorudan oluşan bir testtir. Her yanıt hiç=0, hafif=1, orta=2, ciddi=3 olarak puanlandırılır. Toplam puan 0-7 arasında ise anksiyete yok, 8-15 puan arası ise hafif düzeyde, 16-25 arası ise orta düzeyde anksiyete var demektir. 26-63 arası puanlamada ise kişide şiddetli düzeyde anksiyete var demektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

2016 Temmuz- 2017 Temmuz tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği veya Gastroenteroloji Kliniği'nde Kronik Hepatit C nedeni ile herhangi bir direkt etkili antiviral tedavi (Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin veya Ombitasvir/Pariteprevir/Ritonavir/Dasabuvir ± Ribavirin) başlanmış olan 18 yaş üstü, kadın veya erkek, tedavi naif veya deneyimli, sirotik veya nonsirotik, hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan OMÜ KAEK 2016/282 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.1.1.Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

18 yaş ve üstü HCV enfeksiyonu tanısı almış, naif veya tedavi deneyimli, HCV PCR pozitif, genotip 1, 3, 4 olan, sirotik veya non-sirotik, direkt etkili antiviral tedavi başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

18 yaş altı ve HCV RNA negatif olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.2. Çalışma Protokolü

Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onamları alındı. Tedavi öncesinde hastalardan kapsamlı tıbbi öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların genotipi, siroz durumu, sirotik hastaların child skoru, tedavi deneyimli olup olmaması değerlendirilerek hastalara Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) önerilerine göre direkt etkili antiviral tedavi seçimi yapıldı. SUT kuralları gereğince tedavi naif hastalara tedavi öncesinde karaciğer biyopsisi istendi ve biyopside ISHAK evresine göre hastaların tedavileri planlandı. Hastaların diğer hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Başlanması planlanan tedaviler ile hastanın kullanmakta olduğu ilaç etkileşimleri tek tek değerlendirildi. İlaç etkileşimi varlığında ilgili bölümlerle görüşülerek etkileşim olmayan başka grup ilaçlarla değişimi yapıldı. Hastanın kendi ilacı değiştirilemiyorsa ise Türk Eczacılar Birliği'nden endikasyon dışı onam istenilerek antiviral tedavi rejimi değiştirildi. Ayrıca hastalara ulaşabileceği bir telefon numarası verildi. Tedavi sırasında gelişen tüm yan etki, hastalık ve farklı bir ilaç kullanma gerekliliği durumunda hasta tarafımıza bilgi verdi. Farklı bir ilaç kullanması gerektiğinde ilaç etkileşimleri göz önüne alınarak tedavileri düzenlendi. Tedavi öncesi, takibi ve tedavi bitimi sonrasında hastaların klinik bulguları, istenmiş olan laboratuvar testleri kaydedildi. Bu kapsamda tedavi protokollerinde yer alan zamanlarda, tedavinin 12. haftasında ve 24.haftasında (24 hafta tedavi alanlar için 36.haftasında) bakılan laboratuvar

değerleri, HCV PCR sonuçları değerlendirildi. Tedavi başlangıcı, 12. ve 24. haftada (24 hafta tedavi alanlar için ayrıca 36. haftada) hastaların APRI (AST/ platelet ratio index), FIB-4 (Fibrozis-4), MELD (Model For End-Stage Liver Disease) skorları hesaplandı. Tedavi ile ilişkili advers olaylar tedavi sırasında 4 haftada 1 sorgulandı ve kaydedildi. Ayrıca tedavinin yaşam kalitesine etkisini belirlemek amaçlı hastalara SF-36 yaşam kalitesi ölçeği, kronik karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeği 2.0 ve Beck Anksiyete ölçeği tedavinin başlangıcında ve tedavi sonunda uygulandı. Bu tedavilerin sağlık uygulama tebliğine göre geri ödeme kapsamına alınmasına kadar geçen sürecin hastaların psikolojilerine etkisinin değerlendirilmek amaçlı hastalara 13 soruluk bir anket daha dolduruldu.

3.2.1. Hepatit C Tedavisi bekleme sürecinin hastalar üzerine etkisine yönelik değerlendirme anketi

1. Kaç yıldır Hepatit C tedavisi olmak için yeni ilaçları kullanmayı bekliyorsunuz?
 2. Bu ilaçları ücretli almayı düşündünüz mü?
 1. Hayır
 2. Düşündüm ama ilacın fiyatı yüksek olduğu için alamadım
 3. Yeni tedavileri bekleme süreci sizi nasıl etkiledi? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz.)
 1. Endişe
 2. Siroz olma korkusu
 3. Kanser olma korkusu
 4. Ölüm korkusu
 5. Eşime hepatit C bulaştırma korkusu
 6. Çocuklarıma hepatit C bulaştırma korkusu
 7. Arkadaşlarıma hepatit C bulaştırma korkusu
 8. Herhangi bir etkisi olmadı
 9. Diğer
 4. Yeni tedavilerden beklentileriniz nedir?
 1. Tamamen iyileşebilirim
 2. Hastalığın tekrarlama ihtimali olabilir
 3. Tam anlamıyla hastalık silinemeyebilir
 5. Bekleme süresinde herhangi bir bitkisel ilaç kullandınız mı?
 1. Evet
 2. Hayır
- (Cevabınız hayır ise 11. soruya geçiniz)
6. Bitkisel ilaç olarak ne kullandınız?

7.Kullandığınız bu bitkisel tedaviyi nereden öğrendiniz?

- 1.Arkadaş 2.İnternet 3.Televizyon 4.Aktarlar
5.Hepatiti olan başka bir hastadan 6.Doktor 7.Diğer

8.Bu bitkisel tedavi sırasında herhangi bir şikayetiniz oldu mu?

- 1.Evet 2.Hayır

9.Cevabınız evet ise ne gibi şikayetleriniz oldu?

10.Hepatit C ile ilişkili laboratuvar sonuçlarınızda değişiklik oldu mu?

- 1.Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (AST, ALT, GGT, ALP, INR, aPTT)
2.HCV RNA'da artış
3.Böbrek fonksiyon bozukluğu
4.Elektrolit imbalansı
5.Diğer

11.Bekleme süresinde tedavi amaçlı tıp doktorları dışında herhangi bir kişi ya da kuruma başvurduunuz mu?

- 1.Evet 2.Hayır

12.Daha önce psikiyatrik bir hastalık (depresyon/anksiyete) nedeniyle muayene oldunuz mu?

- 1.Evet 2.Hayır

13. Daha önce psikiyatrik bir hastalık (depresyon/anksiyete) nedeniyle tedavi oldunuz mu?

- 1.Evet 2.Hayır

3.3. İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise kikare, Mcnemar ve iki oran testi kullanıldı. Nitel veriler frekans (yüzde) şeklinde nicel veriler ise ortanca (min-mak) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda toplam 50 hasta değerlendirmeye alınmış ve DEA tedavi başlanmıştır. Bu hastaların 24'ü sofosbuvir/ledipasvir tedavisi (Grup 1), 4 hasta sofosbuvir/ledipasvir + ribavirin (Grup 2), 21 hasta paritprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (Grup 3), 1 hasta ise paritprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir + ribavirin (Grup 4) almıştır. Hastaların ortanca yaşı 57 (25 – 81) olup, tedavi grupları arasında yaş dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu. Tüm hastalar arasında 70 yaş üstü 8 hasta (%16) mevcut olup, bu hastalar grup 1 ve grup 3'de 4'er hasta şeklinde dağılmaktadır. Hastaların %54'ü erkek cinsiyette olup tedavi grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Tedavi edilen hastaların hepsi genotip 1'di. Genotip 1b olan hasta sayısı 44 (%88) genotip 1a; 2 (%4), subgrup bilinmeyen hasta sayısı ise 4 (%8) idi. Hepatit C tanı süresi ortalama 9,9 (min 1-maks 29) yıl olarak hesaplanmıştır. Otuz üç hasta non-sirotik (%66), 16 hasta kompanse sirotikti ve 1 hastada ise dekompanse siroz mevcuttu. Ultrasonografik incelemede 4 hastada asit (grup 1 n:3, grup 3 n:1) mevcuttu. Daha öncesinde tedavi deneyimli olan 39 hastanın %75'i 1 kür tedavi almışken %15 hasta 2 kür, %10 hasta ise 3 kür tedavi almıştı. Hiçbir hastada alkol kullanımı ve intravenöz ilaç bağımlılığı yoktu. Altı hastada (%12) sigara kullanımı vardı. Hastaların %68'inde (n: 34) ek hastalık mevcuttu ve 33 hasta (%66) bu hastalıklar nedeni ile ilaç kullanıyordu. Hastaların ortalama kilosu 78 kg (38 kg – 110 kg) olup tedavi gruplarında kilo dağılımı arasında fark bulunmuyordu. Tablo 4.1'de çalışmamızdaki alınan hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 4.1: Demografik verilerin tedavi rejimlerine göre karşılaştırılması

	Toplam (n=50)	Grup 1 (SOF/LDV) (n=24)	Grup 2 (SOF/LDV+ RBV) (n=4)	Grup 3 (PROD) (n=21)	Grup 4 (PROD+ RBV) (n=1)	P
Yaş	57 (25 – 81)	56,5 (41–81)	56,0 (25–57)	60,0 (46–80)	34 (34–34)	0,406
<70	42 (%84)	20 (%47,6)	4 (%9,5)	17 (40,5)	1 (2,4)	0,639
≥70	8 (%16)	4 (%50)	---	4 (50)	---	
Cinsiyet						
Erkek	23 (%46)	10 (%43,5)	1 (%4,3)	12 (%52,2)	---	0,383
Kadın	27 (%54)	14 (%51,9)	3 (%11,1)	9 (%33,3)	1 (%3,7)	
Genotip						
1b	44 (%88)	19 (%79,2)	4 (%100)	21 (%100)	---	
1a	2 (%4)	1 (%4,2)	---	---	1 (%100)	
1*	4 (%8)	4 (%16,7)	---	---	---	
Siroz Durumu						
Kompanse	16 (%32)	8 (%33,3)	2 (%50)	6 (28,6)	---	
Non sirotik	33 (%66)	15 (%62,5)	2 (%50)	15 (71,4)	1 (%100)	
Dekompanse	1 (%2)	1 (%4,2)	---	---	---	
Asit						
Yok	46 (%92)	21 (%87,5)	4 (%100)	20 (95,2)	1 (%100)	
Var	4 (%8)	3 (%12,5)	---	1 (4,8)	---	
Tedavi deneyimi						
Var	39 (%78)	23 (%95,8)	3 (%75)	12 (57,1)	1 (%100)	
Yok	11 (%22)	1 (%4,2)	1 (%25)	9 (42,9)	---	
Daha önceki tedavi kürü sayısı						
1 kür	30 (%75)	16 (%69,6)	3 (%75)	11 (91,7)	---	
2 kür	6 (%15)	6 (%26,1)	---	---	---	
3 kür	4 (%10)	1 (%4,3)	1 (%25)	1 (8,3)	1 (%100)	
Sigara						
Hayır	44 (%88)	20 (%83,3)	4 (%100)	19 (90,5)	1 (%100)	
Evet	6 (%12)	4 (%16,7)	---	2 (9,5)	---	
Ek Hastalık						
Yok	16 (%32)	7 (%29,2)	3 (%75)	6 (28,6)	0 (%0)	
Var	34 (%68)	17 (%70,8)	1 (%25)	15 (71,4)	1 (%100)	
Ek İlaç Kullanımı						
Yok	17 (%34)	7 (%29,2)	4 (%100)	6 (28,6)	---	
Var	33 (%66)	17(%70,8)	---	15 (71,4)	1 (%100)	
Kilo	78(38– 110)	83,5(47–110)	70,5(59 – 86)	75(59– 107)	38(38–38)	0,263

*1: Genotip subgrubu bilinmiyor.

Çalışmamıza otuz dokuz hasta (%78) tedavi deneyimliydi. Tedavi deneyimli hasta sayısı, SOF/LDV tabanlı tedavi grubunda (grup 1+2), PROD tabanlı tedavi alanlara (grup 3+4) göre anlamı olarak daha fazladır (p:0,004). Hastaların tedavi gruplarına göre tedavi deneyimi dağılımı tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: Hastaların tedavi gruplarına göre tedavi deneyimi dağılımı

	SOF/LDV±RBV (Grup 1+2)	PROD±RBV (Grup 3+4)	P
Tedavi deneyimli	26 (92,9)	13 (59,1)	0,004
Tedavi naif	2 (7,1)	9 (40,0)	

İncelenen hastalarda Hepatit C olası bulaş kaynakları arasında en sık diş tedavisi öyküsü mevcuttu. Kesin bulaş kaynağı bilinmeyen hastaların bazılarında birden fazla olası temas öyküsü bulunuyordu. Hastalarda en sık diş tedavisi öyküsü (%75) öyküsü mevcuttu ve damar içi ilaç kullanımı öyküsü hiçbir hastada yoktu. Hastalarda olası bulaş kaynakları tablo 4.3’de özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Hastaların HCV olası bulaş kaynakları dağılımı

	Frekans (sıklık)	Yüzde
Olası Bulaş Kaynağı		
Kan transfüzyonu	14	29,2
Ameliyat	26	54,2
Diş tedavisi	36	75,0
Eşinde/Ailede hastalık	4	8,3
IV ilaç kullanımı	0	0
Diğer	8	16,7

İncelenen hastaların komorbid hastalıklarının dağılımına bakıldığında ise hastalarda en çok görülen komorbid hastalık olarak hipertansiyon %39,4 (n:13) oranında saptandı. Diyabet %24,2 (n:8), hipotiroidi %15,2 (n:5) ve kalp yetmezliği %12,1 (n:4) oranlarında saptanmıştır. Üç hastada ise kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Hastalardaki komorbid durumlar Tablo 4.4’te özetlenmiştir.

Tablo 4.4: Hastaların komorbid hastalıklarının dağılımı

	Sıklık	Yüzde
Komorbid Hastalıklar		
Hipertansiyon	13	39,4
Diyabet	8	24,2
Hipotiroidi	5	15,2
Kalp yetmezliği	4	12,1
KRY	3	9,1
BPH	2	6,1
Aritmi	2	6,1
Astım	2	6,1
Talesemi	2	6,1
Anksiyete bozukluğu	2	6,1
Romatoid artrit	1	3,0
Vertigo	1	3,0
Panik bozukluk	1	3,0
İmpotans	1	3,0
Osteoporoz	1	3,0

Daha öncesinde tedavi deneyimli olan hastalar arasında en sık (%94,9, n:37) Peg-IFN ve ribavirin tedavi deneyimi mevcuttu. Çalışmamızda 39 hasta tedavi deneyimliydi. Ancak bazı hastaların birden fazla kür tedavi deneyimi mevcuttu. Hastaların öncesinde toplam almış oldukları tedavi kürü sayısı 49'dur. Hasta popülasyonumuzda boseprevir ve teleprevir deneyimi olan 1'er hasta vardı. Daha öncesinde tedavi deneyimli hastaların almış oldukları tedavilerin dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5: Daha öncesinde tedavi deneyimli hastaların almış oldukları tedavilerin dağılımı

	Sıklık	Yüzde
Tedavi Deneyimi		
Klasik IFN	4	10,3
Peg IFN	6	15,4
IFN+ Ribavirin	37	94,9
Boseprevir+ IFN+ Ribavirin	1	2,6
Teleprevir +IFN+ Ribavirin	1	2,6

Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerinin dağılımı analiz edilirken grup 4'de 1 hasta olduğu için gruplar arası dağılımının analizi grup 1, 2 ve 3 arasında yapılmıştır. Hastaların tedavi öncesi HCV PCR değeri ortalama 1220 (6,380-10800) $\times 10^3$ IU/mL olarak saptanmış olup tedavi grupları arasında HCV PCR dağılımı açısından bir fark saptanmamıştır. Trombosit değeri ortalama 179 (47-389) $\times 10^3$ /uL olarak saptanmış olup trombosit sayısı <100.000/uL olan hasta sayısı 5 (%10) idi. Tedavi grupları arasında lökosit, hemoglobin, trombosit, kreatinin, bilirubin, albumin, glukoz, ALT, AFP, PT, PTT, INR sonuçları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Kreatinin değeri >1,1 mg/dL olan 5 (%10) hasta, bilirubin > 1,1 mg/dL olan 6 (%12) hasta, albumin <3,6 g/dL olan 7 (%14) ve INR > 1,1 olan 11 (%22) hasta mevcuttu. Antiviral tedavi verdiğimiz hastalar arasında 2 kişide hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Hastalardan birine kendi kullandığı diğer ilaçların etkileşimi nedeni ile PROD rejimi verilmedi. Endikasyon dışı onay alınarak sofosbuvir/ledipasvir 24 hafta süre ile verildi. Diğer hastaya ise genotip 1a olması nedeni ile PROD+ribavirin 12 hafta verildi. AST değeri grup 3'de 58,4 (11,9-168) U/L olarak saptanmış olup bu değer grup 1 ve 2'ye oranla anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0,014). Ancak AST/trombosit oranının hesaplandığı APRI skorunun tedavi başlangıcındaki değerlerinin gruplar arasında dağılımında anlamlı bir farklılık görülmedi. APRI skoru ortalama 0,5 (0,1-3,2) olup skorun >1,5 olduğu hasta sayısı 5 (%10) idi. FIB-4 ortalama 2,2 (0,5-12,9) hesaplanmış olup bu skorun >3,25 olduğu hasta sayısı 13 (%26) idi. MELD skoru ise tedavi başlangıcında ortalama 6,9 (6,4-20,4) hesaplanmıştır. FIB-4 ve MELD skoru dağılımı da gruplar arasında benzer özelliktedir. Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 4.6'te verilmiştir.

Tablo 4.6: Tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

	Toplam (n=50)	Grup 1 (SOF/LDV) (n=24)	Grup 2 (SOF/LDV Ribavirin) (n=4)	Grup 3 (PROD) (n=21)	Grup 4 (PROD+ Ribavirin) (n=1)	P
HCV PCR (IU/mlx10³)	1220 (6,38-10800)	1225 (7,28- 7710)	3600 (78,5-10800)	1140 (6,38-7030)	1190 (1190-1190)	0,479
Lökosit (/uL)	5930 (1670-9480)	5880 (2140-9480)	5875 (5710-6880)	6580 (1670-9480)	8130 (8130-8130)	0,576
Hemoglobin (g/dL)	13,1 (6,9- 16,6)	12,9 (6,9- 16,6)	14,1 (11,1- 15,2)	13,2 (10,6- 16,6)	12,3 (12,3- 12,3)	0,691
Trombosit (/uL)	179 (47 - 389)	195 (79- 379)	175 (149-180)	178 (47- 389)	350 (350- 350)	0,635
<100	5 (%10)	1 (%4,2)	---	4 (%19)	---	
≥100	45 (%90)	23 (%95,8)	4 (%100)	17 (%81)	1 (%100)	
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,4- 6,2)	0,7 (0,4- 6,2)	0,8 (0,5- 0,9)	0,8 (0,5- 1)	3,6 (3,6- 3,6)	0,959
>1,1	5 (%10)	4 (%16,7)	---	---	1 (%100)	
≤1,1	45 (%90)	20 (%83,3)	4 (%100)	21 (%100)	---	
Total bilirubin (mg/dL)	0,6 (0,3- 3,1)	0,6 (0,3- 3,1)	0,6 (0,5- 0,9)	0,7 (0,3- 2,4)	0,4 (0,4- 0,4)	0,828
>1,1	6 (%12)	4 (%16,7)	---	2 (%9,5)	---	
≤1,1	44 (%88)	20 (%83,3)	4 (%100)	19 (%90,5)	1 (%100)	
Albumin (g/dL)	4,2 (2- 4,9)	4,3 (2- 4,8)	4,3 (4,1- 4,6)	4,2 (3,2- 4,9)	3,8 (3,8- 3,8)	0,776
<3,6	7 (%14)	4 (%16,7)	---	3 (%14,3)	---	
≥3,6	43 (%86)	20 (%83,3)	4 (%100)	18 (%85,7)	1 (%100)	
Glukoz (mg/dL)	93 (52- 268)	94 (52- 268)	84 (72- 87)	95 (58- 176)	88 (88- 88)	0,077
AST (U/L)	38,6 (11,9- 168)	35,6 (18,8-72,4)a	37,2 (24,3-48,2) ab	58,4 (11,9- 168) b	26,2 (26,2- 26,2)	0,014
ALT (U/L)	42,4 (11,1- 192)	39,5 (11,8- 65,8)	39 (22,8- 70,1)	49,5 (11,1- 192)	22,6 (22,6- 22,6)	0,063
AFP (IU/mL)	5,8 (0,6 – 39,2)	6,7 (1,4 – 21,7)	8,2 (3- 11,7)	5 (0,6- 39,2)	2,6 (2,6- 2,6)	0,327
PT	12,7 (10,7–20,8)	12,6 (10,7–16,08)	12,6 (11,9- 13,8)	12,9 (11,5- 20,8)	13,3 (13,3- 13,3)	0,749
PTT	26,3 (11,2- 39,9)	26,4 (21,9- 30,7)	26,4 (24,6- 26,7)	25,7 (11,2- 39,9)	28,5 (28,5- 28,5)	0,876
INR	1 (0,8 – 1,3)	1,1 (0,8-1,3)	1 (0,9- 1,2)	1 (0,8- 1,3)	1,1 (1,1- 1,1)	0,351
>1,1	11 (%22)	7 (%29,2)	1 (%25)	3 (%14,3)	---	
≤1,1	39 (%78)	17 (%70,8)	3 (%75)	18 (%85,7)	1 (%100)	

	Toplam (n=50)	Grup 1 (SOF/LDV) (n= 24)	Grup 2 (SOF/LDV Ribavirin) (n=4)	Grup 3 (PROD) (n=21)	Grup 4 (PROD+ Ribavirin) (n=1)	P
APRI	0,5 (0,1- 3,2)	0,5 (0,1- 3,2)	0,5 (0,3- 0,7)	0,6 (0,1- 3)	0,2 (0,2- 0,2)	0,184
>1,5	5 (%10)	1 (%4,2)	---	4 (%19)	---	
0,5-1,5	19 (%38)	10 (%41,7)	1 (%25)	8 (%38,1)	---	
<0,5	26 (%52)	13 (%54,2)	3 (%75)	9 (%42,9)	1 (%100)	
FIB-4	2,2 (0,5- 12,9)	2,3 (0,6- 5,3)	1,9 (0,7- 2,4)	2,7 (0,5- 12,9)	0,5 (0,5- 0,5)	0,202
>3,25	13 (%26)	5 (%20,8)	---	8 (%38,1)	---	
1,45-3,25	22 (%44)	9 (%37,5)	3 (%75)	10 (%47,6)	---	
<1,45	15 (%30)	10 (%41,7)	1 (%25)	3 (%14,3)	1 (%100)	
MELD	6,9 (6,4- 20,4)	7,1 (6,4- 20,2)	6,7 (6,4- 8)	6,4 (6,4- 12,4)	20,4 (20,4- 20,4)	0,231

Tedavi sürelerine göre hastaların tedavi rejimleri dağılımına baktığımızda; 12 hafta tedavi alan hastaların %80'i (n:21) PROD, %4'ü (n:1) PROD + ribavirin ve %16'sı (n:4) SOF/LDV + ribavirin tedavisi almıştır. 24 hafta tedavi alan 24 hasta sadece grup 1 (SOF/LDV)'de bulunmaktadır. Tedavi sürelerinin tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7: Tedavi sürelerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

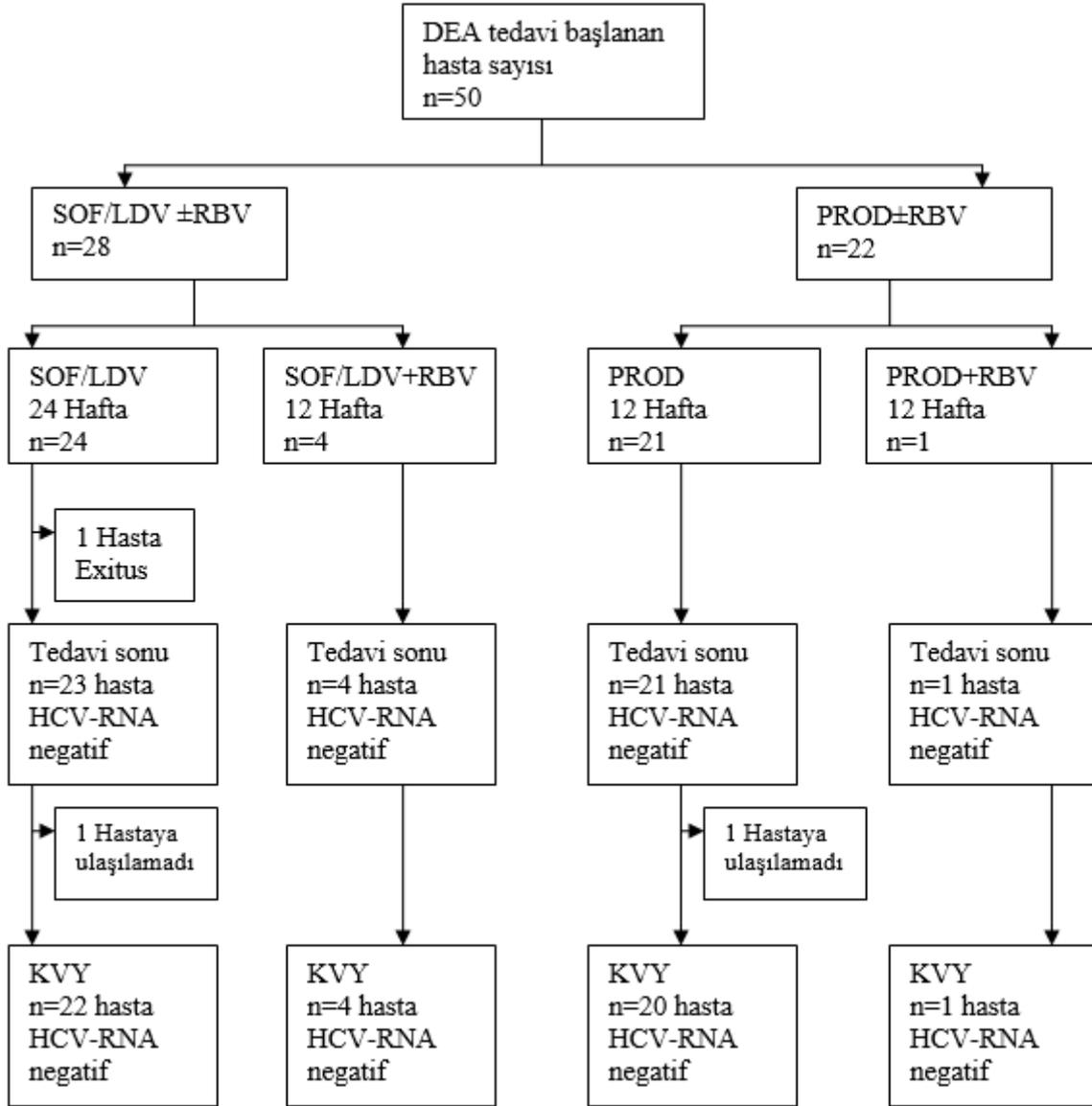
	Toplam (n=50)	Grup 1 (SOF/LDV) (n=24)	Grup 2 (SOF/LDV+ Ribavirin) (n=4)	Grup 3 (PROD) (n=21)	Grup 4 (PROD+ Ribavirin) (n=1)	P
Tedavi Süresi (hafta)						
12	26 (52)	---	4 (16)	21 (80)	1 (4)	
24	24 (48)	24 (100)	---	---	---	

Çalışmamızda 22 hastaya PROD (+/- ribavirin) içeren tedavi rejimi verilmiştir. PROD içeren tedavi rejimi alan bütün hastaların tedavi sonu (12. hafta) HCV PCR sonucu negatif saptandı. 24. hafta HCV PCR sonucu (KVY12) 21 hastada değerlendirilebildi. Bir hastanın 24. haftadaki HCV PCR bakılmadı. Sonucu değerlendirilen 21 hastanın hepsinde KVY12 sağlandı.

Çalışmaya alınan hastaların 28'ine SOF/LDV (+/- ribavirin) içeren tedavi rejimi verildi. Bu hastalardan 4'ü 12 hafta, 24'ü ise 24 hafta tedavi aldı. Bu grupta 12 hafta tedavi alan bütün hastaların tedavi sonu ve 24. haftadaki HCV PCR sonuçları negatif saptandı. 24

hafta tedavi alan hasta grubunda tedavinin 12. haftasında bütün hastalarda HCV RNA negatif saptandı. Bir hasta mezenter iskemisi nedeni ile eksitus oldu ve bu hastanın KVV'ı değerlendirilemedi. Bir hastaya da ulaşılamadığı için 24 ve 36. hafta HCV PCR sonucu değerlendirilemedi. 24 hafta tedavi verilen hastalardan 22 hastanın 36. hafta HCV PCR sonucu değerlendirildi ve sonucu bakılabilen 22 hastanın hepsinde KVV sağlandı. Tedavi yanıtı ile ilgili Şekil:4.1'de verilmiştir.

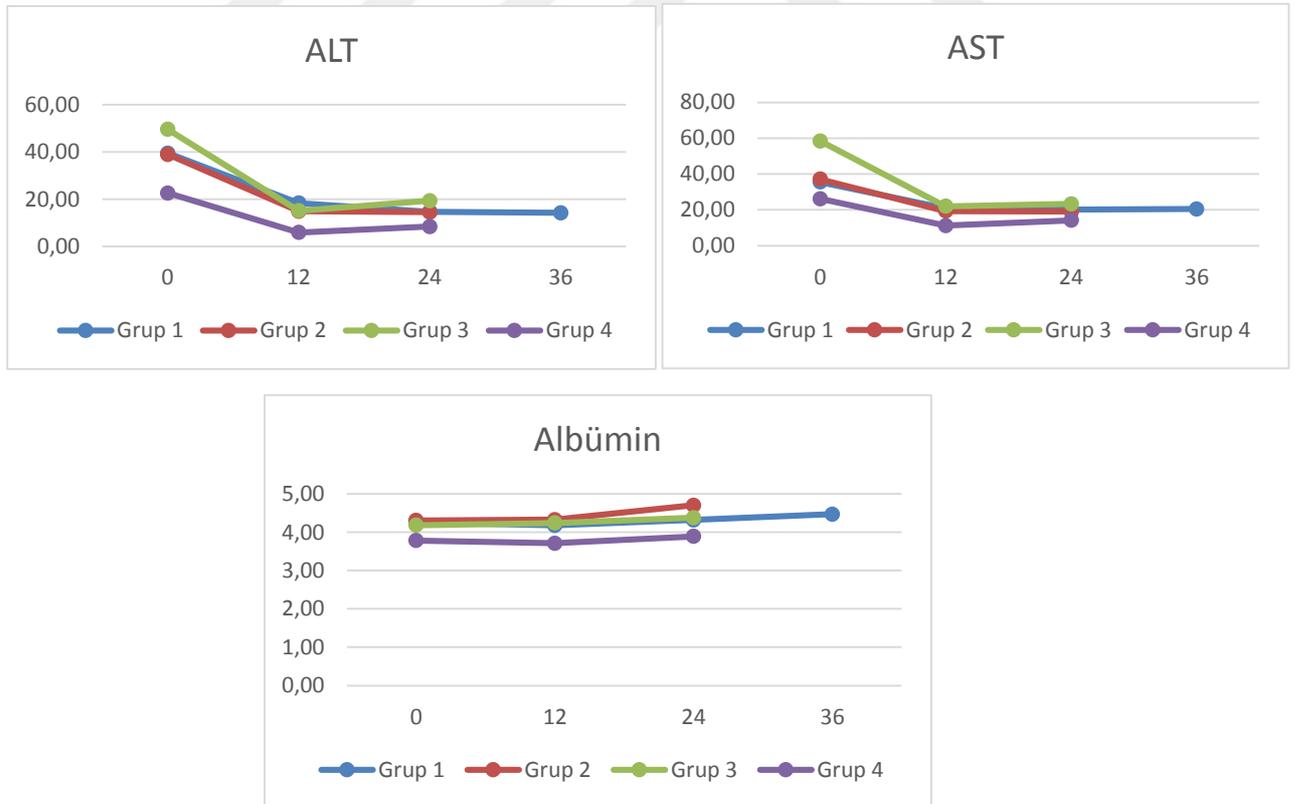
Şekil 4.1: DEA tedavisi alan hastaların KVV değerlendirmesi



Hastalarımızda tedavi uyumu genellikle çok iyiydi. PROD tedavisinde; ombitasvir/pariteprevir/ritonavir kutusundaki ilaçlar 1x2 tablet, dasabuvir ise ayrı kutuda olup 2x1 tablet olarak kullanılması gerekiyordu. Üç hasta tedavi başlangıcında ilaçları karıştırıp yanlış kullandı. Bir hasta 1. ay tedavisinde 1 adet dasabuvir almayı unuttu, diğer hasta ilk 3 gün her iki kutudaki ilaçları da 2x1 tablet olarak kullandı, bir hasta da ilk 4 gün ombitasvir/pariteprevir/ritonavir'i 2x2 tablet olarak aldı. SOF/LDV ribavirinsiz kullanımı daha kolay olup günde 1 tablet almıyordu. SOF/LDV grubunda bir hasta 2. kutu ilacını kaybettiği için 8 gün tedaviye ara vermek durumunda kaldı. Ancak bu hastalarda da KVV sağlandı.

Tedavi takibinde ALT, bilirubin, albümin, INR, kreatinin ve trombosit değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımına incelendiğinde; bu laboratuvar parametrelerinin 0., 12., 24. ve 36. haftadaki sonuçlarının tedavi gruplarına göre dağılımında fark görülmemiştir. Laboratuvar değerlerinin hastaların takibinde tedavi gruplarına göre değişimi tablo 4.8'de verilmiştir.

Şekil 4.2: Tedavi takibinde gruplara göre AST, ALT ve albümin değişim grafikleri



Tablo 4.8: Laboratuvar değerlerinin hastaların takibinde tedavi gruplarına göre değişimi

	Toplam	Grup 1 (SOF/LDV)	Grup 2 (SOF/LDV+ Ribavirin)	Grup 3 (PROD)	Grup 4 (PROD+ Ribavirin)	P
ALT						
0. Hafta	42,4(11-192)	39,5(11,8-65)	39 (22,8-70,1)	49,5(11,1-92)	22,6	0,063
12. Hafta	16 (3,6-62,5)	18,4(3,6-37,2)	14,9 (12-19,6)	15,1(7,1-62,5)	5,9	0,867
24. Hafta	18 (2,7-27,4)	14,7 (2,7 - 25)	14,5(10- 23,5)	19,4(8,2-27,4)	8,4	0,390
36. Hafta	14(5,8- 34,9)	14,2(5,8-34,9)				
Bilirubin						
0. Hafta	0,6(0,3 - 3,1)	0,6 (0,3 - 3,1)	0,6 (0,5 - 0,9)	0,7(0,3 - 2,4)	0,4	0,828
12. Hafta	0,6(0,1 - 2,3)	0,6 (0,3 - 2,3)	0,6 (0,4 - 1)	0,6(0,1 - 1,7)	0,5	0,935
24. Hafta	0,5(0,2 - 2,4)	0,5 (0,3 - 2,4)	0,4 (0,3 - 0,5)	0,5(0,2 - 1,2)	0,3	0,137
36. Hafta	0,5(0,3 - 1,6)	0,5 (0,3 - 1,6)				
Albumin						
0. Hafta	4,2 (2 - 4,9)	4,3 (2 - 4,8)	4,3 (4,1 - 4,6)	4,2 (3,2 - 4,9)	3,8	0,776
12. Hafta	4,2 (2,1 - 5)	4,2 (2,1 - 4,9)	4,3 (4,1 - 4,6)	4,2 (3,8 - 5)	3,7	0,623
24. Hafta	4,4 (3,5 - 5)	4,3 (3,5 - 5)	4,7 (4,5 - 5)	4,4 (4 - 4,8)	3,9	0,049
36. Hafta	4,5(3,2 - 5,1)	4,5 (3,2 - 5,1)				
INR						
0. Hafta	1(0,8-1,3)	1,1 (0,8 - 1,3)	1 (0,9 - 1,2)	1 (0,8 - 1,3)	1,1	0,351
12. Hafta	1(0,8-1,9)	1,1 (0,9 - 1,9)	1,1 (1 - 1,2)	1 (0,8 - 1,3)	1,1	0,076
24. Hafta	1,1(0,9-1,8)	1,1 (0,9 - 1,8)	1,1 (1,1 - 1,2)	1 (0,9 - 1,2)	1,2	0,458
36. Hafta	1 (0,6 - 1,3)	1 (0,6 - 1,3)				
Trombosit						
0. Hafta	179(47-389)	195 (79-379)	175 (149-80)	178(47-389)	350	0,635
12. Hafta	211(48-488)	218 (75-476)	245(209-287)	194(48-488)	326	0,171
24. Hafta	210(50-499)	225(100-454)	188(152-248)	189(50-499)	219	0,344
36. Hafta	219 (82-247)	219 (82-247)				

Hastaların takibinde AST ve ALT değerleri tedavi başlangıcına göre tedavinin 12., 24. ve 36. haftalarında azalmış görülmüş olup bu azalış anlamlıdır. ($p<0,001$, $p<0,001$). Tedavi takibinde hastaların AST ve ALT değerleri tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9: Tedavi takibinde hastaların AST ve ALT değerleri

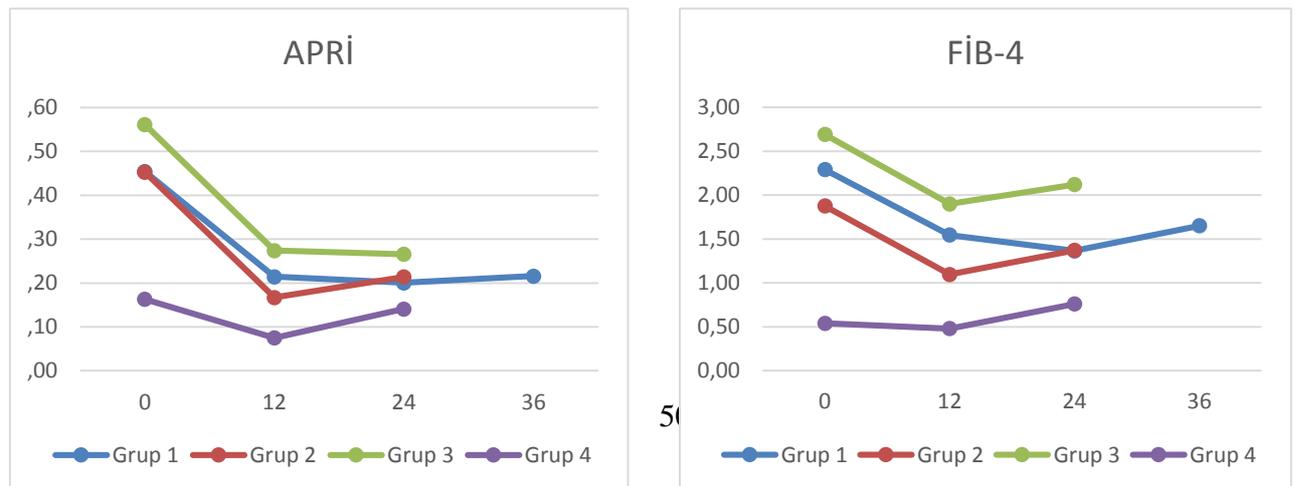
	Ortanca (min-mak)	n	p
AST			
0.Hafta	38,6 (11,9 - 168)a	50	<0,001
12.Hafta	21,2 (11,2 - 61,3)b	50	
24.Hafta	20,9 (10,4 - 42,4)b	47	
36.Hafta	20,5 (10,4 - 31,6)b	21	
ALT			
0.Hafta	42,4 (11,1 - 192)a	50	<0,001
12.Hafta	16,1 (3,6 - 62,5)b	50	
24.Hafta	17,9 (2,7 - 27,4)b	47	
36.Hafta	14,2 (5,8 - 34,9)b	21	

Hastaların takibinde hesaplanan APRI skoru tedavinin 12., 24. ve 36. haftasında başlangıca göre düşük bulunmuş olup aradaki fark anlamlıdır. FİB-4 skorunda da 12., 24. ve 36. haftalarda başlangıç değerlerine göre azalma mevcut olup bu azalma 12. ve 24. haftalar için anlamlıdır. APRI, FİB-4 ve MELD skorlarının tedavi gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 0., 12., 24. ve 36. haftalarda tedavi gruplarına göre bu skorların sonuçlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. MELD skorunda ise tedavi takibinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. APRI, FİB-4, MELD skorlarının hastaların takibinde tedavi gruplarına göre değişimi tablo 4.10’da verilmiştir.

Tablo 4.10: APRI, FIB-4, MELD skorlarının hastaların takibinde tedavi gruplarına göre değişimi

	Toplam	Grup 1 (SOF/LDV)	Grup 2 (SOF/LDV+ Ribavirin)	Grup 3 (PROD)	Grup 4 (PROD+ Ribavirin)	P
APRI						
0. Hafta (n:50)	0,5 (0,1 - 3,2) a	0,5 (0,1 - 3,2)	0,5 (0,3 - 0,7)	0,6 (0,1 - 3)	0,2 (0,2 - 0,2)	0,184
12. Hafta (n:50)	0,2 (0,1 - 1,8) b	0,2 (0,1 - 1,8)	0,2 (0,1 - 0,2)	0,3 (0,1 - 0,9)	0,1 (0,1 - 0,1)	0,151
24. Hafta (n:47)	0,2 (0,1 - 0,9) b	0,2 (0,1 - 0,6)	0,2 (0,1 - 0,3)	0,3 (0,1 - 0,9)	0,1 (0,1 - 0,1)	0,063
36. Hafta (n:21)	0,2 (0,1 - 0,6) b	0,2 (0,1 - 0,6)				
	p<0,001					
FIB-4						
0. Hafta (n:50)	2,2 (0,5 - 12,9) a	2,3 (0,6 - 5,3)	1,9 (0,7 - 2,4)	2,7 (0,5 - 12,9)	0,5 (0,5 - 0,5)	0,202
12. Hafta (n:50)	1,6 (0,4 - 10,2) b	1,5 (0,5 - 10,2)	1,1 (0,4 - 1,4)	1,9 (0,7 - 8,7)	0,5 (0,5 - 0,5)	0,067
24. Hafta (n:47)	1,6 (0,5 - 7,5) b	1,4 (0,5 - 3,9)	1,4 (0,5 - 2)	2,1 (0,5 - 7,5)	0,8 (0,8 - 0,8)	0,070
36. Hafta (n:21)	1,7 (0,5 - 3,7) ab	1,7 (0,5 - 3,7)				
	p:0,006					
MELD						
0. Hafta (n:50)	6,9 (6,4 - 20,4)	7,1 (6,4 - 20,2)	6,7 (6,4 - 8)	6,4 (6,4 - 12,4)	20,4 (20,4 - 20,4)	0,231
12. Hafta (n:50)	7 (6,4 - 20,8)	7,5 (6,4 - 20)	7,2 (6,9 - 8,7)	6,4 (6,4 - 10,9)	20,8 (20,8 - 20,8)	0,056
24. Hafta (n:47)	7 (6,4 - 26,8)	7,2 (6,4 - 20,5)	7,6 (7 - 8,2)	6,8 (6,4 - 9,4)	26,8 (26,8 - 26,8)	0,516
36. Hafta (n:21)	6,9 (6,4 - 20,7)	6,9 (6,4 - 20,7)				
	p:0,870					

Şekil 4.3: Tedavi gruplarına göre APRI ve FIB-4 değişim grafiği



Tedavi planlanan hastaların tedavi öncesinde var olan semptomları değerlendirildiğinde; hastalarda en sık yorgunluk (%68,9) saptanmış olup halsizlik (%64,4) ve güçsüzlük (%62,2) şikayetlerinde hastaların yarısından fazlasında var olduğu görülmüştür. Kas ağrısı, kas spazmı, uykusuzluk, baş dönmesi, kaşıntı, kabızlık, iştahsızlık diğer sık saptanan semptomlardır. Hastaları tedavi başlangıcında var olan semptomlarının dağılımı Tablo 4.11’de verilmiştir.

Tablo 4.11: Tedavi başlangıcında var olan semptomların dağılımı

Başlangıç değerlendirmesi	Sıklık	Yüzde
Yorgunluk	31	68,9
Halsizlik	29	64,4
Güçsüzlük	28	62,2
Kas ağrısı	20	44,4
Kas spazmı	19	42,2
Uykusuzluk	18	40,0
Baş dönmesi	17	37,8
Kaşıntı	17	37,8
Kabızlık	14	31,1
İştahsızlık	12	26,7
Baş ağrısı	12	26,7
Anemi	9	20,0
Bulantı	8	17,8
Öksürük	8	17,8
Kilo kaybı	7	15,6
Döküntü	7	15,6
Ateş	6	13,3
Dispne	6	13,3
Deride kuruluk	5	11,1
Kilo alımı	3	6,7
Diyare	3	6,7

Tedavi verilen hastaların 12. haftada var olan semptomları sorgulandığında halsizlik ve yorgunluk %44,4 (n:20), uykusuzluk %37,8 (n:17) oranında saptanmıştır. 24. ve 36. Haftalarda ise en sık kilo alımı, halsizlik ve yorgunluk izlenmiştir. Tedavilerin 12., 24. ve 36. haftasında hastalarda görülen semptomların dağılımı tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12: Tedavilerin 12., 24. ve 36. haftasında hastalarda görülen semptomların dağılımı

Tedavinin 12. Haftasındaki değerlendirme	Sıklık	Yüzde	Tedavinin 24. Haftasındaki değerlendirme	Sıklık	Yüzde
Yorgunluk	20	44,4	Kilo alımı	21	58,3
Halsizlik	20	44,4	Halsizlik	14	38,9
Uykusuzluk	17	37,8	Yorgunluk	13	36,1
Kaşıntı	16	35,6	Kas ağrısı	10	27,8
Kilo alımı	15	33,3	Uykusuzluk	9	25,0
Öksürük	15	33,3	Kas spazmı	9	25,0
Kas spazmı	15	33,3	Güçsüzlük	8	22,2
Herpes Virüs reaktivasyonu	15	33,3	Baş dönmesi	6	16,7
Güçsüzlük	14	31,1	Kabızlık	6	16,7
Kas ağrısı	14	31,1	Kaşıntı	6	16,7
Baş ağrısı	12	26,7	Herpes Virüs reaktivasyonu	6	16,7
Baş dönmesi	11	24,4	İştahsızlık	5	13,9
Kabızlık	10	22,2	Baş ağrısı	4	11,1
Anemi	10	22,2	Anemi	4	11,1
Dispne	9	20,0	Deride kuruluk	3	8,3
İştahsızlık	6	13,3	Öksürük	3	8,3
Deride kuruluk	5	11,1	Dispne	3	8,3
Kilo kaybı	3	6,7	Döküntü	2	5,6
Bulantı	3	6,7	Kilo kaybı	1	2,8
Ateş	2	4,4	Bulantı	1	2,8
Kusma	1	2,2			
Diyare	1	2,2			
Döküntü	1	2,2			

Tedavinin 36. Haftasındaki değerlendirme	Sıklık	Yüzde
Kilo alımı	9	50,0
Halsizlik	5	27,8
Yorgunluk	4	22,2
Güçsüzlük	3	16,7
Uykusuzluk	3	16,7
Kas spazmı	3	16,7
Anemi	3	16,7
Kilo kaybı	2	11,1
Baş ağrısı	2	11,1
Baş dönmesi	2	11,1
Kabızlık	2	11,1
Kas ağrısı	2	11,1

Çalışmamızdaki hastaların takibinde tedavi başlangıcında var olan halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, bulantı, kabızlık, uykusuzluk, kaşıntı, kas ağrısı ve kas spazmı semptomları tedavinin 12. 24. ve 36. haftalarında azaldığı görülmüştür. Tedavinin 12. ve 24. haftaları arasında yorgunluk, güçsüzlük, uysuzlukluk, kaşıntı ve öksürük semptomları sıklığında anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Bu semptomların sıklığındaki azalma 24 ve 36. haftalar arasında anlamını yitirmiştir. Hastaların takibinde kaydedilen semptomların 0., 12., 24. ve 36. haftalardaki dağılımı Tablo 4.13’de verilmiştir.

Tablo 4.13: Hastaların takibinde kaydedilen semptomların 0., 12., 24. ve 36. haftalardaki dağılımı

	0.hafta	12.hafta (a)	24.hafta (b)	P (a-b)	36.hafta (c)	P (b-c)
Halsizlik	29 (%60,4)	20 (%42,6)	14 (%31,8)	0.146	5 (%23,8)	1
Yorgunluk	31 (%64,6)	20 (%42,6)	13 (%28,9)	0.039	4 (%19)	1
Güçsüzlük	28 (%58,3)	14 (%29,8)	8 (%17,8)	0.031	3 (%14,3)	1
Ateş	6 (%12,5)	2 (%4,3)	0 (%0)		0 (%0)	
İştahsızlık	12 (%25)	6 (%12,8)	5 (11,1)	1.000	1 (%4,8)	0.5
Kilo kaybı	7 (%14,6)	3 (%6,4)	1 (%2,2)	0.500	2 (%9,5)	1
Kilo alımı	3 (%6,2)	15 (%31,9)	21 (%46,7)	0.070	9 (%42,9)	1
Baş ağrısı	12 (%25)	12 (%25,5)	4 (%8,9)	0.109	2 (%9,5)	1
Baş dönmesi	17 (%36,2)	11 (%23,4)	6 (%13,3)	0.125	2 (%9,5)	1
Bulantı	8 (%16,7)	3 (%6,4)	1 (%2,2)	0.500	1 (%4,8)	1
Kabızlık	14 (%29,2)	10 (%21,3)	6 (%13,3)	0.250	2 (%9,5)	0.5
Uykusuzluk	18 (%37,5)	17 (%36,2)	9 (%20)	0.039	3 (%14,3)	0.5
Döküntü	7 (%14,6)	1 (%2,1)	2 (%4,4)	1.000	1 (%4,8)	1
Deride kuruluk	5 (%10,4)	5 (%10,6)	3 (%6,7)	1.000	1 (%4,8)	0.5
Kaşıntı	17 (%35,4)	16 (%34)	6 (%12)	0.006	1 (%4,8)	0.25
Öksürük	8 (%16)	15 (%31,9)	3 (%6,7)	0.001	0 (%0)	
Kas spazmı	19 (%39,6)	15 (%31,9)	9 (%20)	0.063	3 (%14,3)	0.5
Kas ağrısı	20 (%41,7)	14 (%29,8)	10 (%20)	0.216	2 (%9,5)	0.25
Herpes Virüs aktivasyonu	0 (%0)	15 (%31,9)	6 (%13,3)	0.077	0 (%0)	

Tedavi sürelerinin hastalarda görülen semptom ve şikayetlere etkisini karşılaştırdığımızda; 12 hafta ve 24 hafta tedavi alan hasta grupları arasında tedavi sonunda görülen semptom ve şikayetler açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 4.14: On iki ve yirmi dört hafta tedavi alan gruplarda tedavi sonunda görülen yan etkilerin karşılaştırılması

	24 hafta tedavi alan hastalar		12 hafta tedavi alan hastalar		P
	Yok	Var	Yok	Var	
Halsizlik	15 (71,4)	6 (28,6)	12 (48)	13 (52)	0,14
Yorgunluk	16 (76,2)	5 (23,8)	13 (52)	12 (48)	0,128
Güçsüzlük	17 (81)	4 (19)	17 (68)	8 (32)	0,502
Ateş	21 (100)		25 (100)		----
İştahsızlık	18 (85,7)	3 (14,3)	24 (96)	1 (4)	0,318
Kilo kaybı	20 (95,2)	1 (4,8)	24 (96)	1 (4)	1
Kilo alımı	12 (57,1)	9 (42,9)	16 (64)	9 (36)	0,764
Baş ağrısı	18 (85,7)	3 (14,3)	20 (80)	5 (20)	0,71
Baş dönmesi	18 (85,7)	3 (14,3)	20 (80)	5 (20)	0,71
Bulantı	20 (95,2)	1 (4,8)	24 (96)	1 (4)	1
Kusma	21 (100)		25 (100)		---
Diyare	21 (100)		24 (96)	1 (4)	1
Kabızlık	17 (81)	4 (19)	21 (84)	4 (16)	1
Uykusuzluk	16 (76,2)	5 (23,8)	17 (68)	8 (32)	0,744
Döküntü	19 (90,5)	2 (9,5)	25 (100)		0,203
Deride kuruluk	18 (85,7)	3 (14,3)	22 (88)	3 (12)	1
Kaşıntı	20 (83,3)	4 (16,7)	17 (68)	8 (32)	0,502
Öksürük	18 (85,7)	3 (14,3)	19 (76)	6 (24)	0,478
Dispne	21 (100)		20 (80)	5 (20)	0,054
Kas spazmı	16 (76,2)	5 (23,8)	18 (72)	7 (28)	1
Kas ağrısı	19 (79,2)	5 (20,8)	17 (68)	8 (32)	0,744

Hastaların takibinde 12. haftada 15 (%31,9) hastada, 24. haftada 21 (%46,7) hastada ve 36. haftada ise 9 (%42,9) hastada kilo alımı olmuştur ve tedavi grupları arasında kilo alan hasta sayısı bakımından fark görülmemiştir. 12. haftada alınan ortalama kilo 4 (2 – 18) kg olup grup 1 ve grup 3 arasında alınan kilo miktarı bakımından fark saptanmamıştır. 24. haftada ortalama 4 (1 – 15) kg, 36. haftada ise 4 (2 – 8) kg kilo alımı görülmüştür ve tedavi grupları arasında alınan kilo miktarı bakımından fark yoktur. Hastaların tedavi sırasında gelişen kilo alımının haftalara ve tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 4.15’de verilmiştir.

Tablo 4.15: Tedavi sırasında gelişen kilo alımının haftalara ve tedavi gruplarına göre dağılımı

	Toplam	Grup 1 (SOF/LDV)	Grup 2 (SOF/LDV + Ribavirin)	Grup 3 (PROD)	Grup 4 (PROD+ Ribavirin)	P
12. Hafta kilo alımı						
Alınan kilo miktarı (kg)	4 (2 – 18)	3 (3 – 4)	3 (3 – 3) *	4 (2 – 18)		0,193**
Kilo almayan hasta sayısı ve %	32 (68,1)	16 (72,7)	3 (75)	12 (60)	1 (100)	0,642
Kilo alan hasta sayısı ve %	15 (31,9)	6 (27,3)	1 (25)	8 (40)	0 (0)	
24. Hafta kilo alımı						
Alınan kilo miktarı (kg)	4 (1 – 15)	4 (2 – 7)	3 (3 – 3) *	5 (1 – 15)		0,317**
Kilo almayan hasta sayısı ve %	24 (53,3)	12 (57,1)	2 (66,7)	9 (45)	1 (100)	0,646
Kilo alan hasta sayısı ve %	21 (46,7)	9 (42,9)	1 (33,3)	11 (55)	0 (0)	
36. Hafta kilo alımı						
Alınan kilo miktarı (kg)	4 (2 – 8)	4 (2 – 8)				
Kilo almayan hasta sayısı ve %	12 (57,1)	12 (57,1)				
Kilo alan hasta sayısı ve %	9 (42,9)	9 (42,9)				

* Bir hasta, ** 1.ve 3.grupların ortanca kilo değerleri karşılaştırılmıştır

Çalışmamızda DEA tedavinin 12. haftasında herpes virüs reaktivasyonu 15 (%31,9) hastada saptanmış olup tedavi başlangıcına göre anlamlı şekilde artmıştır. Bu anlamlı artış tedavinin ilerleyen haftalarında anlamını kaybetmiştir. Herpes virüs reaktivasyonunun tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 4.16’de verilmiştir.

Tablo 4.16: Herpes virüs reaktivasyonunun tedavi gruplarına göre dağılımı

	Toplam n(%)	Grup 1 (SOF/LDV) n(%)	Grup 2 (SOF/LDV+ Ribavirin) n(%)	Grup 3 (PROD) n(%)	Grup 4 (PROD+ Ribavirin) n(%)	P
12. hafta Herpes Virus reaktivasyonu						
Yok	32 (68,1)	13 (59,1)	1 (25)	18 (90)	---	0,012
Var	15 (31,9)	9 (40,9)	3 (75)	2 (10)	1 (100)	
24. hafta Herpes Virus reaktivasyonu						
Yok	39 (86,7)	16 (76,2)	3 (100)	19 (95)	1 (100)	0,166
Var	6 (13,3)	5 (23,8)	---	1 (5)	---	
36. hafta Herpes Virus reaktivasyonu						
Yok		21 (100)				

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BECK-Anksiyete skorları karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortanca değerler arasında fark saptanmıştır (p=0,001). Tedavi öncesinde ortanca değer 10 iken tedavi sonrasında ortanca değer 5,5 olarak elde edilmiştir ve düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi sonrası ortanca değerler grup 1 ve 2 arasında farklılık göstermektedir (p=0,026) Birinci grubun ortanca değeri ile 2. grubun ortanca değeri arasında fark mevcuttur. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen BECK-Anksiyete skorlarının tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17: Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen BECK-Anksiyete skorlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

	Toplam (n=50)	Grup 1 (SOF/LDV) (n=24)	Grup 2 (SOF/LDV+ Ribavirin) (n=4)	Grup 3 (PROD) (n=21)	Grup 4 (PROD+ Ribavirin) (n=1)	P
BECK-A Skorlarının Karşılaştırılması						
Tedavi Öncesi	10 (1 – 35)	9 (1 – 28)	6,5 (4 – 23)	11 (1 – 35)	4 (4 – 4) *	0,762
Tedavi Sonrası	5,5 (0 – 40)	4 (0 – 25)a	16 (7 – 21) b	8 (0 – 40) ab	6 (6 – 6) *	0,026
Fark	4 (-30 – 23)	5 (-4 – 23)	-4 (-15 – 3)	4 (-30 – 20)	-2 (-2 - -2) *	0,062
P	0,001					

* Bir hasta, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

Hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında hesaplanan SF-36 skorlarının tedavi gruplarına göre dağılımı değerlendirilmiştir. Grup 4 de sadece 1 hasta olduğu için SF-36 skorlarının tedavilere göre değişimini hesaplanırken bu grup analize dahil edilmemiş, analiz diğer gruplar arasında yapılmıştır. SF-36 parametrelerinden; fiziksel aktivite, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, canlılık ve vitalite skorlarında bütün tedavi alan hastalar arasında tedavi sonunda anlamlı olarak artış saptanmıştır (p değerleri sırasıyla <0,001, <0,001, 0,001, <0,001). Bu anlamlı farklılık grup 1 ve grup 3’den kaynaklanmaktadır. Genel sağlık parametresinin gruplara göre değişimi değerlendirildiğinde grup 1 ve grup 3’te tedavi sonunda artış görülmektedir ancak bu artış grup 3 için anlamlı olup grup 1’de anlamlı değildir. Genel sağlığın grup 2’de tedavi sonunda azaldığı görülmüştür ancak bu değişim anlamlı değildir. Sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık parametrelerinde de tüm hastalara bakıldığında tedavi sonunda anlamlı olarak iyileşme görülmüştür. (Sırasıyal p değerleri; 0,024, 0,002, 0,001). Bu parametrelerdeki değişimin tedavi gruplarına göre dağılımına bakıldığında ise; sadece grup 1’de anlamlı değişiklik olduğu görülmüştür. Grup 2’de tedavi öncesi ve sonrası bakılan hiçbir

SF-36 parametresinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilen SF-36 skorlarının tedavi gruplarına göre dağılımı Tablo 4.18’de verilmiştir.

Tablo 4.18: Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilen SF-36 skorlarının tedavi gruplarına göre dağılımı

		Toplam	Grup 1 (SOF/LDV) n:22	Grup 2 (SOF/LDV+ Ribavirin) n:4	Grup 3 (PROD) n:20	P
Fiziksel aktivite	Önce	65 (25-100)	60 (25-100)	87,5 (25-100)	65 (30-100)	0,382
	Sonra	80 (25-100)	80 (40-100)	90 (50-95)	75 (25-100)	0,482
	P	<0,001	0,004	0,414	0,036	
Fiziksel rol güclüğü	Önce	75 (0-100)	62,5 (0-100)	100 (0-100)	75 (0-100)	0,398
	Sonra	75 (0-100)	100 (50-100)	87,5 (0-100)	75 (0-100)	0,571
	P	<0,001	0,003	0,317	0,015	
Ağrı	Önce	64 (0-100)	71 (32-100)	87 (41-100)	52 (0-100)	0,260
	Sonra	74 (20-100)	79 (20-100)	79 (52-84)	74 (22-100)	0,830
	P	0,001	0,048	0,276	0,002	
Genel Sağlık	Önce	56 (5-100)	60 (35-100)	49,5 (10-100)	56 (5-100)	0,585
	Sonra	65 (25-100)	67 (35-100)	46 (35-100)	65 (25-86)	0,456
	P	0,004	0,078	0,655	0,010	
Canlılık/ Vitalite	Önce	55 (0-100)	47,5 (15-90)	65 (20-95)	55 (0-100)	0,573
	Sonra	70 (15-100)	75 (40-95)	45 (20-95)	65 (15-100)	0,225
	P	<0,001	<0,001	0,317	0,034	
Sosyal Fonksiyon	Önce	75 (0-100)	75 (0-100)	81 (37-100)	75 (12-100)	0,951
	Sonra	87 (0-100)	87 (50-100)	56 (0-100)	75 (12-100)	0,151
	P	0,024	0,003	0,655	0,507	
Emosyonel Rol Güclüğü	Önce	66 (0-100)	66 (0-100)	100 (66-100)	66 (0-100)	0,303
	Sonra	100 (0-100)	100 (66-100)	100 (66-100)	100 (0-100)	0,994
	P	0,002	0,008	1,000	0,057	
Mental Sağlık	Önce	72 (4-100)	72 (20-92)	72 (40-100)	72 (4-100)	0,935
	Sonra	84 (28-100)	84 (60-96)	70 (44-96)	74 (28-100)	0,359
	P	0,001	0,002	0,785	0,097	

Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 tedavi öncesinde değerlendirildiğinde en çok ‘hiçbir zaman’ yanıtı ‘sarılık varlığı’ ve ‘sarılığın günlük yaşantıya etkisi’nin sorgulandığı 9a ve 9b sorularıdır (Sırasıyla n:44(%91,7), n:46(%95,8)). Kaşınımın günlük aktiviteye (1b) ve uykuya etkisi (1c), sağ üst kadran ağrısının günlük yaşantıya etkisi (3b), iştahta azalmanın günlük aktiviteye etkisi (6b) ve karaciğer hastalığının mali işlere etkisini (12) değerlendiren sorulara da sık oranda ‘hiçbir zaman’ yanıtı verilmiştir (Sırasıyla n: 43(%89,6), 39(%81,2), 34(%70,8), 40 (%83,3), 35(%72,9)). En çok ‘her zaman’ yanıtı verilen sorular ise depresyon ve cinsel istekte azalmanın varlığını sorgulayan 7a. ve 14.

sorulardır (Her iki cevap sayısı da n:7 (%14,6)). En az 'hiçbir zaman' yanıtı verilen sorular artralji, depresyon ve unutkanlık varlığını sorgulayan 2a, 7a, 10. sorular olmuştur (Sırasıyla n:11 (%22,9), 14 (%29,2), 13 (%27,1)). Her zaman yanıtı hiç işaretlenmeyen 6 adet soru mevcuttur. Hastaların tedavi başlangıcında karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeği 2.0 sorularına verdikleri yanıtlar Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19: Tedavi başlangıcında Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 sorularına verilen yanıtların dağılımı

	Hiçbir zaman	Seyrek olarak	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
1a.Kaşıntı varlığı	25(52,1)	8(16,7)	9(18,8)	5(10,4)	1(2,1)
1b.Kaşıntının günlük aktiviteye engel olması	43(89,6)	3(6,2)	2(4,2)	0(0)	0(0)
1c.Kaşıntının uykuya engel olması	39(81,2)	3(6,2)	3(6,2)	3(6,2)	0(0)
2a.Artralji varlığı	11(22,9)	11(22,9)	18(37,5)	3(6,2)	5(10,4)
2b.Artraljinin günlük aktiviteye engel olması	20(41,7)	14(29,2)	10(20,8)	2(4,2)	2(4,2)
3a.Sağ üst kadranda ağrısı	28(58,3)	7(14,6)	9(18,8)	2(4,2)	2(4,2)
3b.Sağ üst kadranda ağrısının günlük aktiviteye engel olması	34(70,8)	8(16,7)	3(6,2)	0(0)	3(6,2)
4a.Gün boyu uyuklama hali	16(33,3)	12(25)	9(18,8)	9(18,8)	2(4,2)
4b.Uykulu olma durumunun günlük aktiviteye engel olması	28(58,3)	9(18,8)	8(16,7)	3(6,2)	0(0)
5a.KC hastalığının aile yaşantısında kaygı oluşturmaması	19(39,6)	5(10,4)	17(35,4)	3(6,2)	4(8,3)
5b. KC hastalığından oluşan kaygının günlük aktiviteye etkisi	28(58,3)	6(12,5)	12(25)	2(4,2)	0(0)
6a. İştahta azalma	33(68,8)	5(10,4)	5(10,4)	3(6,2)	2(4,2)
6b. İştahta azalmanın etkisi	40(83,3)	5(10,4)	1(2,1)	1(2,1)	1(2,1)
7a. Depresyon varlığı	14(29,2)	9(18,8)	17(35,4)	1(2,1)	7(14,6)
7b. Depresyonun günlük aktiviteye ve sosyal ilişkilere engeli	26(54,2)	7(14,6)	11(22,9)	2(4,2)	2(4,2)
8. Komplikasyon korkusu	24(50)	7(14,6)	10(20,8)	2(4,2)	5(10,4)
9a. Sarılık varlığı	44(91,7)	1(2,1)	2(4,2)	1(2,1)	0(0)
9b. Sarılık varlığının günlük aktivite ve sosyal ilişkilere etkisi	46(95,8)	0(0)	2(4,2)	0(0)	0(0)
10. Unutkanlık	13(27,1)	11(22,9)	15(31,2)	6(12,5)	3(6,2)
11. Kişilik değişikliği	29(60,4)	8(16,7)	7(14,6)	1(2,1)	3(6,2)
12. KC hastalığının mali işlere engeli	35(72,9)	6(12,5)	4(8,3)	0(0)	3(6,2)
13. KC hastalığının zaman kullanımını etkilemesi	20(41,7)	15(31,2)	8(16,7)	3(6,2)	2(4,2)
14. Cinsel istekte azalma	17(35,4)	8(16,7)	9(18,8)	7(14,6)	7(14,6)
15. Cinsel aktivitede azalma	17(35,4)	7(14,6)	10(20,8)	8(16,7)	6(12,5)

Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0'a tedavi sonrası verilen yanıtlar değerlendirildiğinde; En çok 'hiçbir zaman' yanıtı verilen sorular tedavi öncesinde de olduğu gibi 'sarılık varlığı' ve 'sarılığın günlük yaşantıya etkisi'nin sorgulandığı 9a ve 9b (Sırasıyla n: 44(%93,6), 45(%94,8)), en çok her zaman cevabı verilen sorular ise cinsel istek ve aktivitedeki azalmayı sorgulayan 14 ve 15. sorular olmuştur (n: 5(%10,6) 6 (%13)). En az 'hiçbir zaman' yanıtı verilen sorular artralji ve depresyonu sorgulayan 2a ve 10. sorulardır (Sıraasıyla n: 14(%29,8), 18(%38,3)). Tedavi sonunda hiçbir zaman cevabı genellikle %50'den fazla görülmüştür. Sadece 7a, 10, 14 ve 15. sorulara %50'den daha az hasta 'hiçbir zaman' yanıtı vermiştir. Her zaman yanıtı hiç işaretlenmeyen 12 adet soru mevcuttur. Hastaların tedavi sonrası kronik karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeği 2.0 yanıtlarının dağılımı Tablo 4.20'de verilmiştir.

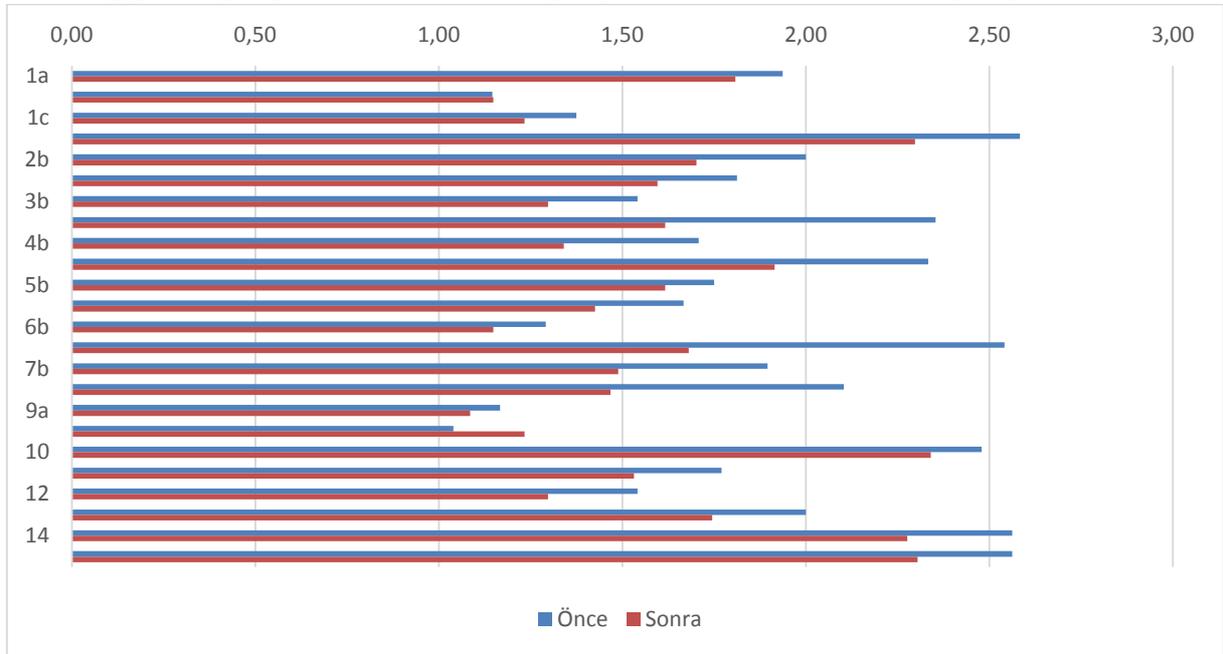


Tablo 4.20: Tedavi sonrası Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 sorularına verilen yanıtların dağılımı

	Hiçbir zaman	Seyrek olarak	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
1a.Kaşıntı varlığı	24(51,1)	13(27,7)	7(14,9)	1(2,1)	2(4,3)
1b.Kaşıntının günlük aktiviteye engel olması	41(87,2)	5(10,6)	1(2,1)	0(0)	0(0)
1c.Kaşıntının uykuya engel olması	39(83)	5(10,6)	3(6,4)	0(0)	0(0)
2a.Artralji varlığı	14(29,8)	15(31,9)	10(21,3)	6(12,8)	2(4,3)
2b.Artraljinin günlük aktiviteye engel olması	27(57,4)	13(27,7)	1(2,1)	6(12,8)	0(0)
3a.Sağ üst kadranda ağrısı	30(63,8)	8(17)	8(17)	0(0)	1(2,1)
3b.Sağ üst kadranda ağrısının günlük aktiviteye engel olması	38(80,9)	6(12,8)	2(4,3)	0(0)	1(2,1)
4a.Gün boyu uykulu olma hali	28(59,6)	11(23,4)	6(12,8)	2(4,3)	0(0)
4b.Uykulu olma durumunun günlük aktiviteye engel olması	37(78,7)	4(8,5)	6(12,8)	0(0)	0(0)
5a.KC hastalığının aile yaşantısında kaygı oluşturması	25(53,2)	7(14,9)	11(23,4)	2(4,3)	2(4,3)
5b.KC hastalığından oluşan kaygının günlük aktiviteye etkisi	31(66)	5(10,6)	9(19,1)	2(4,3)	0(0)
6a.İştahta azalma	38(80,9)	1(2,1)	5(10,6)	3(6,4)	0(0)
6b.İştahta azalmanın etkisi	43(91,5)	2(4,3)	1(2,1)	1(2,1)	0(0)
7a.Depresyon varlığı	29(61,7)	5(10,6)	12(25,5)	1(2,1)	0(0)
7b.Depresyonun günlük aktiviteye ve sosyal ilişkilere engeli	34(72,3)	5(10,6)	6(12,8)	2(4,3)	0(0)
8.Komplikasyon korkusu	34(72,3)	7(14,9)	4(8,5)	1(2,1)	1(2,1)
9a.Sarılık varlığı	44(93,6)	2(4,3)	1(2,1)	0(0)	0(0)
9b.Sarılık varlığının günlük aktivite ve sosyal ilişkilere etkisi	45(97,8)	1(2,2)	0(0)	0(0)	0(0)
10.Unutkanlık	18(38,3)	8(17)	11(23,4)	7(14,9)	3(6,4)
11.Kişilik değişikliği	35(74,5)	4(8,5)	5(10,6)	1(2,1)	2(4,3)
12.KC hastalığının mali işlere engeli	41(87,2)	1(2,1)	3(6,4)	1(2,1)	1(2,1)
13.KC hastalığının zaman kullanımını etkilemesi	28(59,6)	10(21,3)	3(6,4)	5(10,6)	1(2,1)
14.Cinsel istekte azalma	21(44,7)	7(14,9)	9(19,1)	5(10,6)	5(10,6)
15.Cinsel aktivitede azalma	20(43,5)	8(17,4)	8(17,4)	4(8,7)	6(13)

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeğinde cevaplar hiçbir zaman:0, seyrek olarak:1, bazen:2, çoğu zaman:3 ve her zaman:4 puan olarak puanlandırılmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası vermiş oldukları puanlar karşılaştırıldığında tedavi sonunda soruların büyük çoğunluğunda puanlarda azalma olduğu, hastaların şikayetlerinin azalmış olduğu görülmüştür. Depresyon varlığı sorguyulan 7a sorusunun cevabı tedavi öncesinde 2,54 puan iken tedavi sonunda 1,68'e gerilediği dikkati çekmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası kronik karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeği sorularına verilen cevaplarının karşılaştırılması Şekil 4.4'de verilmiştir.

Şekil 4.4: Tedavi öncesi ve sonrası Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0 sorularına verine cevaplarının karşılaştırılması



Kronik karaciğer hastalığı yaşam kalite ölçeği 2.0'da gün boyu uyuklu olma hali, uyuklu olmanın günlük yaşantıya etkisi, depresyon varlığı, depresyonun günlük yaşantıya etkisi ve karaciğer hastalığının komplikasyonu gelişme korkusu parametrelerinde tedavi sonunda anlamlı oranda düzelme olduğu saptanmıştır. Kronik karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeğinde tedavi sonunda anlamlı değişiklikler saptanan parametrelerin dağılımı Tablo 4.21'de verilmiştir.

Tablo 4.21: Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0’da tedavi sonunda anlamlı değişiklikler saptanan parametrelerin dağılımı

	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası		P
		Yok	Var	
Gün boyu uykulu olma hali	Yok	15 (93,8)	1 (6,3)	0,002
	Var	13 (38,2)	21 (61,8)	
Uykulu olmanın günlük yaşantıya etkisi	Yok	25 (89,3)	3 (10,7)	0,035
	Var	12 (54,5)	10 (45,5)	
Depresyon varlığı	Yok	14 (100)	0 (0)	<0,001
	Var	15 (41,7)	21 (58,3)	
Depresyonun günlük yaşantıya etkisi	Yok	24 (92,3)	2 (7,7)	0,039
	Var	10 (41,7)	14 (58,3)	
Karaciğer hastalığının komplikasyonu gelişme korkusu	Yok	22 (91,7)	2 (8,3)	0,013
	Var	12 (46,2)	14 (53,8)	

Hepatit C tedavisi bekleme sürecinin hastalar üzerine etkisi değerlendirildiğinde; hastaların direkt etkili antiviral tedavi bekleme süresi ortanca 4, minimum 1, maksimum 15 yıl idi. Direkt etkili antiviral tedavileri temin etmek için bekleme süresi Tablo 4.22’de verilmiştir

Tablo 4.22: Direkt etkili antiviral tedavileri temin etmek için bekleme süresi

	Ortanca	Min	Mak
Yeni HCV tedavisi almak için bekleme süresi (yıl)	4	1	15

Tedavi bekleyen hastaların %58,3’ü bu ilaçları temin etmeyi düşünmüş ancak ilaçların fiyatı pahalı olduğu için temin edememişti. Bekleme sürecinde hastalarda en çok olarak hastalığının ilerleme endişesi (%56,2) ve siroz (%47,9) olma korkusu görülmüştür. Hastaların %18,8’ine ise bekleme sürecinin herhangi bir etkisi olmamıştır. Tedavi bekleme sürecinde hastaların %21,2’si bitkisel ilaç kullanmış olup %6,3’ü tıp dışı kişi veya kurumlara başvurmuştu. Tedavi başlanan hastaların %81,3’ü bu tedaviler ile tamamen iyileşmeyi umuyordu. Hastaların %27,1’inde psikiyatrik hastalık nedeni ile muayene olma öyküsü mevcuttu. Hepatit C tedavisi bekleme sürecinin hastalar üzerine etkisinin değerlendirildiği anket cevaplarının sıklık ve yüzdeleri Tablo 4.23’de verilmiştir.

Tablo 4.23: Hepatit C tedavisi bekleme sürecinin hastalar üzerine etkisinin değerlendirilmesi

	Sıklık	Yüzde
Ücretli almayı düşündünüz mü?		
Hayır	17	35,4
Düşündüm ama ilacın fiyatı yüksek olduğu için alamadım	31	64,6
Bekleme süreci siz nasıl etkiledi		
Endişe	27	56,2
Siroz olma korkusu	23	47,9
Kanser olma korkusu	16	33,3
Ölüm korkusu	6	12,5
Eşine HCV bulaştırma korkusu	18	37,5
Çocuklarına HCV bulaştırma korkusu	19	39,6
Arkadaşlarına HCV bulaştırma korkusu	11	22,9
Herhangi bir etkisi olmadı	9	18,8
Diğer	3	6,2
Yeni tedavilerden beklentileriniz		
Tamamen iyileşebilirim	39	81,3
Hastalığın tekrarlama ihtimali olabilir	1	2,1
Hastalık tam anlamıyla silinmeyebilir	8	16,7
Bitkisel ilaç kullandınız mı?		
Evet	10	20,8
Hayır	38	79,1
Tıp doktoru dışında başka kuruma başvurduğunuz mu?		
Evet	3	6,3
Hayır	45	93,7
Psikiyatrik hastalık nedeni ile muayene oldunuz mu?		
Evet	13	27,1
Hayır	35	72,9
Psikiyatrik hastalık nedeni ile tedavi oldunuz mu?		
Evet	11	22,9
Hayır	37	77,1

5. TARTIŞMA

Kronik Hepatit C tedavisinde öncesinde kullanılan Pegile interferon-alfa (IFN) ve ribavirin (RBV), düşük etkinlikte ve yan etkileri yüksek tedavilerdi. Ancak yeni tedavi rejimleri daha yüksek etkinlik ve daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir.

Direkt etkili antiviraller ile tedavi olan kronik hepatit C hastalarında kalıcı viral yanıt (KVY) oranları %90'ın üzerinde bildirilmiştir. Çalışmamızda KVY oranı %100 saptamıştır. Hastalarımızda tedavide kullanmış olduğumuz Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) ve Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir/Dasabuvir (PROD)'in HCV ile enfekte olmuş yetişkinlerde etkinliğini tek tek değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. SOF/LDV çalışmalarında genotip 1, sirotik veya non sirotik hastalarda kalıcı viral yanıt oranları %94-99, PROD çalışmalarında ise KVY oranları %89-99 arasında değişmektedir (Afdhal, 2014; Andreone, 2014). Bu iki rejimin etkinliğinin karşılaştırıldığı 126 merkezden 6961 hastanın incelendiği bir çalışmada hastalara SOF/LDV (n:4478), SOF/LDV + RBV (n:1269), PROD (n:297) ve PROD + RBV (n:917) tedavi rejimleri verilmiş ve tedavi sonu yanıtlar karşılaştırılmıştır. Intention-to-treat analize göre KVY oranları SOF/LDV için %91,4 (3813/4170), SOF/LDV + RBV için %90 (1098/1220), PROD için %95,1 (269/283) ve PROD + RBV için %85,8 (746/869)'dir. Bu çalışmada ayrıca FIB- 4 > 3.25 olması ve yüksek vücut kitle indeksinin olması KVY'da anlamlı negatif prediktör olarak değerlendirilmiştir (Backus ve ark., 2016). Ioannou ve arkadaşları SOF/LDV veya PROD tedavi rejimlerinin ribavirinli veya ribavisiz kullanıldığı 17.487 kronik hepatit C hastasının tedavi yanıtlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmaya göre incelenen 13.974 genotip 1 kronik hepatit C hastasında kalıcı viral yanıt oranı ortalama %92,8'dir ve SOF/LDV ile PROD tedavileri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda toplam 50 hastaya SOF/LDV (n:24), SOF/LED+RBV (n:4), PROD (n:21) PROD+RBV (n:1) tedavisi verdik. Tedavi verilen bütün hastaların tedavi sonu HCV PCR sonuçları negatif saptandı. PROD±RBV alan hasta grubunda 1 hastanın sonucuna bakılamamakla birlikte sonuç değerlendirilen 21 hastanın hepsinde KVY12 sağlandı. SOF/LDV±RBV alan 28 hastanın 26'sında KVY12 bakılabildi. KVY12 değerlendirilen 26 hastanın hepsinde de KVY12 sağlandı. Toplamda 50 hastanın 47'sinde KVY12 değerlendirilebildi ve KVY12 oranı bütün tedavi gruplarında %100 olarak saptanmıştır. Çalışma grubumuz diğer çalışmalardan küçük olduğu için farklılık bulunmuş olabilir.

Tedavi süresi ve tedaviye ribavirin eklenmesinin kalıcı viral yanıt oranlarına etkisinin de değerlendirildiği Ioannou'nun çalışmasına göre; alt grup analizlerine bakıldığında genotip 1 hastalarında SOF/LDV 8 hafta kullanıldığında KVY oranı %94,3, 12 hafta kullanımında %95, 24 hafta kullanımında %94,6 olarak bulunmuştur. SOF/LDV+Ribavirin tedavisi 12

hafta kullanıldığında KVV oranı %92,9, 24 hafta kullanıldığında ise KVV oranı %95,8 olarak bulunmuştur. PROD tedavi kolunda ise KVV yanıt oranları 12 hafta kullanıldığında %98, PROD+Ribavirin 12 hafta verildiğinde %96,3, 24 hafta verildiğinde %100 olarak bulunmuştur. Subgrup analizinde bu tedavi rejimleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış olup tüm rejimlerde %90'ın üzerinde yanıt elde edilmiştir (Ioannou ve ark., 2016). Biz çalışmamızda 26 hastaya 12 hafta tedavi verdik. On iki hafta tedavi alan hastaların %80'i (n:21) PROD, %4'ü (n:1) PROD + ribavirin ve %16'sı (n:4) SOF/LDV + ribavirin tedavisi almıştır. Yirmi dört hafta tedavi ise 24 hastaya verilmiş olup bu hastalar SOF/LDV tedavisi almıştı. Sonucu değerlendirilen bütün hastalarda KVV12 sağlandığı için tedavi sürelerinin KVV12'ye etkisi arasında bir fark saptanmamıştır.

On iki ülkeden, 20 kohort çalışma, toplamda 5158 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde PROD ± RBV verilen genotip 1a, 1b ve 4 hastalarında kalıcı viral yanıt oranları, virolojik relaps, hepatik dekompanse, ilaç kesimi ve ciddi yan etki oranları analiz edilmiştir. Genotip 1 enfeksiyonunda KVV oranı %96,8 genotip 4'de ise KVV oranı %98,9 olarak hesaplanmıştır. Meta-analize göre; genotip 1a hastalarında, sirotik olanlarda %94, non-sirotik hastalarda %97 oranında KVV oranları elde edilmiştir. Genotip 1b hastalarında ise KVV oranları sirotik hastalarda %98 non-sirotik hastalarda ise %99'dur. Faz 3 çalışmalardaki sonuçlar ile benzer şekilde 5000'den fazla HCV genotip 1 veya 4 enfeksiyonu olan hastaların değerlendirildiği bu meta-analizde PROD ± RBV tedavisinin yüksek etkinlik ve güvenlik profili ortaya konulmuştur (Wedemeyer ve ark., 2017). Çalışmaya aldığımız bütün hastalar HCV genotip 1 idi. HCV subtipi bakılan 46 hastanın %88'i (n: 44) genotip 1b, %4'ü (n:2) ise genotip 1a idi. Çalışmamıza alınan hastaların %66'sı (n: 33) non-sirotik, %32'si (n: 16) kompanse sirotikti. Dekompense sirozu olan sadece 1 hasta (%2) vardı. Çalışmamıza alınan hastaların çoğunluğu enfeksiyon hastalıkları kliniğinde takip edilen hastalar olduğu için sirotik hasta sayısı düşüktü. Çalışmamızda değerlendirilen bütün hastalarda KVV12 elde edildiği için genotip/subtip dağılımı ve siroz durumunun tedavi yanıtında etkisi gösterilememiştir. Wedemeyer meta analizinde PROD verilen hastalarda hepatik dekompanse oranını %1'den daha az saptamıştır. Bizim PROD rejimini kullandığımız hastaların %28,6'sında (n: 6) kompanse siroz mevcuttu ve hastalarda hepatik dekompanse görülmedi. Dekompense hastaların oranının artması durumunda KVV oranlarının düşmesi beklenir. SOLAR-2 çalışmasında SOF/LDV±ribavirin verilen 333 ileri karaciğer yetmeziği hastasında child B hastalarda KVV oranı %87-96, child C hastalarında ise %78-85 olarak bildirilmiştir. Çalışmada 17 hasta hepatik dekompanseye bağlı komplikasyonlar nedeni ile kaybedilmiştir (Manss ve ark., 2016) Çalışmamızda dekompanse

sirozu olan 1 hasta vardı ve bu hasta tedavi sırasında eksitus oldu. Hasta popülasyonumuzdaki diğer hastalarda dekompanse sirozu olan hasta olmayışı çalışmamızda KVY oranımızın yüksek olmasını etkilemiş olabilir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında hepatit C prevalansı yüksektir. Hepatit C virüsünün direkt olarak membranoproliferatif glomerülonefrit veya kriyoglobülinemiye neden olarak kronik böbrek hastalığına yol açabilmesi ve böbrek hastalarına kan transfüzyonu, diyaliz, böbrek nakli ile Hepatit C virüsünün bulaşması bu hasta grubunda HCV prevalansının yüksek olmasının nedenleri arasında sayılabilir. Kronik böbrek hastalığı olan kronik hepatit C hastalarında interferonsuz tedavi rejimlerinin genotip, viral yük, siroz durumu, ribavirin kullanılıp kullanılmamasından bağımsız olarak etkili ve güvenli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Cabeses 2016, Pockros 2015).

İleri kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda kullanılabilecek direkt etkili antiviral tedavi rejimleri arasında Elbasvir-grazoprevir, PROD yer almaktadır (Leise ve ark., 2017). PROD tedavisinin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda etkinlik, güvenlik ve farmakokinetiğini saptamak için yapılan çok merkezli bir çalışmada KBY olan 20 adet genotip 1, non-sirozik kronik hepatit C hastasına 12 hafta süre ile PROD verilmiş ve bu hastaların %90'ında KVV12 elde edilmiştir. Tedavi sırasında önemli bir yan etki gözlemlenmeyen araştırmacılar, bu verilerle, PROD tedavisinin evre 4 ve 5 KBY hastalarında doz ayarlaması gerektirmeden güvenle kullanılabileceğini sonucuna varmışlardır (Pockros, 2015). PROD kullanımı gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği bir meta-analizde ise son evre kronik böbrek hastası olan 67 hastanın 65'inde (%97) kalıcı viral yanıt sağlanmıştır (Wedemeyer ve ark., 2017). Sofosbuvir/Ledipasvir tedavisinin hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak ciddi böbrek yetmezliği (GFR < 30 ml/dak/1.73m²) ya da son evre böbrek hastalığı gerektiren diyaliz olan hastalarında güvenlik ve etkinliğine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Sofosbuvir-Ledipasvir verilen KBY hastalarında %75 oranında kalıcı viral yanıt sağlandığı klinik bir çalışmada sunulmuştur (Cabeses, 2016).. Çalışmada KVV12 oranı "intention-to-treat" analize göre %89 olarak belirlenmiş. Tedavi sonunda GFR'de ortalama 3,4 ml/min/1.73 m² azalma olmuştur. (Kitzman, 2015). Antiviral tedavi verdiğimiz hastalar arasında 2 kişide hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Hastalardan birine ilaç etkileşimi nedeni ile PROD verilemedi. SOF/LDV'in klinik çalışmaları değerlendirilerek hastaya 24 hafta SOF/LDV verildi. Bu hastamızda tedavinin 4. haftasında konuşma bozukluğu gelişti. Hastada beyin parankiminde kendini sınırlamış kanama saptandı. Çok büyük miktarda kanama olmayan hastada sonrasında nörolojik sekel kalmadı. Hastamızın 2 yıl öncesinde de

intrakranial kanama öyküsü mevcuttu ve bu kanamanın tedavi ile ilişkisi değerlendirilemedi. Literatürde hemodiyaliz hastalarında SOF/LDV deneyimi ile ilgili kısıtlı veriler bulunmaktadır ve klinik deneyimlerde SOF/LDV verilen hastalarda kanama ile ilgili bir komplikasyon bildirilmemiştir. Kitzman ve arkadaşları ileri evre böbrek yetmezliği olan 9 hastaya tam doz sofosbuvir bazlı rejimler ile tedavi etmişler, bu hastalardan pegile interferon+ribavirin+sofosbuvir verilen bir hasta tedavi sırasında stroke geçirmiş ancak tedaviye bağlı yan etki olarak değerlendirilmemiştir. Singht ve arkadaşlarının çalışmasında 8 hemodiyaliz hastasına 12 hafta sofosbuvir tabanlı tedavi (4 hasta SOF/LDV, 4 hasta SOF/simeprevir) verilmiş ve bizim çalışmamızla benzer olarak bütün hastalarda KVV sağlanmış ve önemli bir yan etki saptanmamıştır (Singht ve ark., 2016). Kronik böbrek yetmezliği olan diğer hastamız genotip 1a olduğu için hastaya PROD+ribavirin 12 hafta verildi ve hastada herhangi bir yan etki gözlemlenmedi. Çalışmamızda hasta sayımız az olmakla beraber literatür ile benzer olarak direkt etkili antiviral tedavi verilen her iki hemodiyaliz hastasında da kalıcı viral yanıt sağlandı.

Yeni nesil direkt etkili antiviral ajanların yan etkisi eski rejimlere göre belirgin olarak daha azdır. PROD kullanan 5000'den fazla hastanın değerlendirildiği bir analizde yan etkiler nedeni ile ilaç kesilme oranı %2,5, mortalite oranı ise %0,5 olarak saptanmıştır (Wedemeyer ve ark., 2017) SOF/LDV ± ribavirin alan 2567 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde ise yan etki nedeni ile ilaç kesilme oranı <%1 olarak görülmüştür (Ferreira ve ark., 2016). Tedavi verdiğimiz 50 hasta arasında, yan etki veya başka nedenlerden dolayı tedavisi kesilen hasta olmadı. SOF/LDV verilen, dekompanse sirozu olan bir hasta, tedavinin 10. haftasında mezenter iskemi nedeni ile exitus oldu. Bu hastada, tedavinin 4. ve 8. haftasında serumda HCV RNA negatif saptanmıştı. Komorbid hastalıkları ve ileri karaciğer yetmezliği olan hastada mortalite tedavi ile ilişkilendirilmemiştir. Literatürde şimdiye kadar Sofosbuvir/Ledipasvir ile ilişkili mortalite bildirilmemiştir. İleri karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan SOLAR-1 çalışmasında Child B ve C olan 337 hastanın 13'ünde ölüm görülmüştür. Ölümler çoğunlukla sepsis veya multiorgan yetmezliği nedeni ile olup bu çalışmada tedavi ile ilişkili ölüm bildirilmemiştir (Charlton ve ark., 2015). SOF/LDV ± ribavirin gerçek yaşam verilerinin derlenmiş olduğu metaanalizlerde de ölüm oranından bahsedilmemiştir (Ferreira, 2016; Flisiak, 2017). Çalışmamızda PROD verilen grupta ise exitus görülmemiştir.

SOF/LDV tedavisinin faz 3 çalışmalarında en sık bildirilen yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı, uykusuzluk ve mide bulantısı, PROD rejiminde de yan etki olarak en sık asteni, yorgunluk, mide bulantısı ve baş ağrısı bildirilmiştir (Afdhal, 2014; Wedemeyer, 2017).

Çalışmalarda her iki tedavi grubunda da tedaviye ribavirin eklendiğinde yan etkilerin daha da arttığı izlenmiştir. Bizim çalışmamızda hastalar genellikle tedaviyi iyi tolere ettiler ve hastalarda tedavi kesilmesine neden olan ciddi bir yan etki gözlemlenemedi. Tedavinin 1. haftasında hafif şiddette bulantı dispepsi gibi şikayetler bildirildi ancak bu şikayetler tedavinin devamında kesildi. Yan etkiler genellikle hafif şiddette olup hastalarda en sık saptanan semptomlar tedavinin 12. haftasında halsizlik (n:20, %44,4), yorgunluk (n:20, %44,4), uykusuzluk (n:17, %37,8) ve üst solunum yolu enfeksiyonu (n:17, %37,8) iken tedavinin 24. haftasında en sık kilo alımı (n:21, %58,3), halsizlik (n:14, %38,9) ve yorgunluk (n:13, %36,1) olmuştur. Ancak tedavi başlamadan öncesinde de hastalarda halsizlik (n:26, %64,4), yorgunluk (n:31, %68,9), güçsüzlük (n:28, %62,2), uykusuzluk (n:18, %40) şikayetleri mevcuttu. Tedavi seyrinde bu şikayetlerin oranının azaldığı görülmüştür. Tedavinin 12. ve 24. haftaları arasında yorgunluk, güçsüzlük, uykusuzluk, kaşıntı ve öksürük semptomları sıklığında anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Bu tedaviler ile viral replikasyonun durdurulması yanında hastalarda tedavi olmuş olmanın mutluluğu da psikolojik olarak kendilerini iyi hissetmelerine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda DEA tedavinin 12. haftasında herpes virüs reaktivasyonu 15 (%31,9) hastada saptanmış olup tedavi başlangıcına göre anlamlı şekilde artmıştır. Bu anlamlı artış tedavinin ilerleyen haftalarında anlamını kaybetmiştir. Literatüre baktığımızda İspanya'da 576 direkt etkili antiviral tedavi verilen hastanın 10'unda (7 kütanöz, 2 oküler, 1 labial) herpes virüs reaktivasyonu gözlemlenmiştir. Herpes virüs reaktivasyonu gelişen hastaların 7'sine SOF/LDV±RBV, 2'sine PROD±RBV, 1 hastaya ise sofosbuvir+simeprevir tedavileri verilmiş. Çalışmada bu yan etkilerin nedeni olarak kronik hepatit C hastalarında bozulmuş olan immün sistemin DEA tedaviler ile onarımının paradoksik olarak reaktivasyonlara neden olması olarak belirtmişlerdir. HIV hastalarındaki antiviral tedavi sonrası gelişen IRIS ile benzer bir durum olarak tanımlamışlardır. Diğer yandan bu tedaviler ile hızlı HCV klerensi sonucu IFN-stimüle genlerin down regülasyona uğraması da diğer viral enfeksiyonların reaktivasyonuna neden olabilir (Perelló ve ark., 2016). Yine immün sistemde olan bu değişikliğin hepatoselüler karsinom gelişimi veya rekürrensine neden olabileceği bildirilen yayınlar mevcut olmakla birlikte bu konuda net bir randomize çalışma mevcut değildir (Yang, 2016; Evren, 2016; Reig 2016). Biz hastalarımızı tedavi öncesi ve sonrasında radyolojik karaciğer görüntülemesi (USG/BT veya MRG) ile değerlendirdik. Tedavi öncesinde 1 hastada HCC saptadık ve hastaya SOF/LDV tedavi ile eş zamanlı TAKE (Transarterial kemoembolizasyon) uygulandı. Tedavi sonrası HCC rekürrensi açısından takibe alındı. DEA tedavi alan hastalarımızdan tedavi takibi veya sonunda hepatoselüler kanser gelişimi

gözlemedik. SOF/LDV alan bir hastamıza tedavinin 20. haftasında akciğer skumaöz hücreli karsinomu tanısı koyduk. Ancak hastanın tedavi öncesi akciğer görüntülemesi olmadığı için olayın tedavi ile ilişkisini saptayamadık.

Pegile İnterferon/Ribavirin tedavisi ile hastalarda belirgin kilo kaybı gözlemleniyordu. Ancak çalışmamızda direkt etkili antiviral tedaviler ile kilo kaybı görülmedi. Aksine tedavinin 12. haftasında 15 (%31,9) hastada ortalama 4(2 – 18) kg kilo alımı, tedavinin 24. haftasında ise 21 (%46,7) hastada ortalama 4(1 – 15) kg kilo alımı görülmüştür. Kilo alımı ile tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Ancak bu tedavilerin faz 3 çalışmalarında (SOF/LDV'in ION-1, ION-2, ION-3 çalışmaları ve PROD'un Sapphire, Pearl, Turquoise-2 çalışmaları), bildirilen yan etkiler arasında kilo alımı bulunmamaktadır. Çalışmamızda VKİ hesaplamadığımız için bu kilo alımının yan etki mi yoksa öncesinde kayıp olan kiloların alınması mı olduğu yorumunu yapamadık.

Ribavirin alan hasta grubunda anemi, kollarda uyuşma baş dönmesi gibi yan etkiler gözlemlendi. Ribavirin kullanan hastalardan birinde tedavinin 2. ayında derin anemi halsizlik nedeni ile hastaneye yatışı oldu. Ribavirin tedavisi kesilerek Sofosbuvir/ledipasvir tedavisi 24 haftaya tamamlandı. Ribavirin alan diğer bir hastada ise tedavinin 1. ayında kollarda uyuşma ve baş dönmesi nedeni ile ribavirin dozu 1000 mg'a, 3. ayda da 800 mg'a düşüldü. Literatürde de tedaviye ribavirin eklendiğinde yan etki oranının arttığı bildirilmiştir. SOF/LDV±RBV tedavilerinin değerlendirildiği meta-analizlerde ribavirin eklenen gruplarda yan etki oranının daha fazla olduğu, halsizlik yorgunluk bulantı uykusuzluk ve anemi'nin daha sık görüldüğü belirtilmiştir. (Tao, 2017; Ferreira, 2017)

Hasta grubumuzun %78'ini (n:39) tedavi deneyimli hastalar oluşturuyordu. Hastaların %58,3'ü bu tedavileri SUT'a göre geri ödeme kapsamına alınmadan önce temin etmek istemiş ancak pahalı olması nedeni ile ilaçları temin edememişti. Ayrıca çalışmaya alınan hastalar senelerdir hepatit C tedavisi (ortalama 4(1-15) yıl) olmayı bekledikleri için tedaviye çok hevesli ve istekliydiler. Bu tedaviler SUT gereği hastalara bir defaya mahsus ödeniyordu. Bu nedenle hastalarda genel olarak tedaviyi eksik/yanlış kullandığında ikinci kez temin edememe korkusu da vardı. Bu nedenle hastalarımızın yaş ortalaması yüksek olmasında rağmen tedavi uyumu genellikle çok iyiydi. Ayrıca tedavi öncesinde bütün hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar değerlendirilip ilaç etkileşimi minimize edildi ve hastalara tedavi öncesi ilaçları nasıl kullanılacağı ayrıntılı olarak anlatıldı. PROD tedavisinde iki ayrı ilaç kutusu mevcut olması nedeni ile kullanımı sırasında karışıklık ihtimali vardı. İlaçların nasıl kullanılması gerektiği hastalara ayrıntılı olarak anlatılmasına rağmen 3 hasta tedavinin ilk haftasında ilaçları karıştırıp yanlış kullandı. SOF/LDV grubunda ise bir hasta ilacını kaybettiği için 8 gün

tedaviye ara vermek durumunda kaldı. Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre direk etkili antiviral ilaçlar sadece 3. basamak hastanelerde reçete edilebiliyor ve sadece belirlenen illerde belirlenen eczanelerden temin edilebiliyordu. Bu nedenle hastalar ilaç temini için uzak illerden gelmek durumunda kaldı. PROD kullanan bir hasta gelemediği için 1. ay tedavisi sonunda 2 gün ilacını alamadı. SOF/LDV kullanan bir hastamız da sağlık güvencesinde olduğu kurum ilacının geri ödemesinde sorun çıkardığı için ilk kutu ilaç bitiminden sonra 1 hafta kadar ikinci kutu ilacını temin edemedi. Ancak bu hastalarda da KVV 12 negatifliği sağlandı. Bütün hastalarda kalıcı viral yanıt sağlanmasında hastaların tedaviye çok istekli olmaları nedeni ile ilaçları çoğunlukla düzenli kullanmaları, doktordan habersiz ek bir ilaç ve bitkisel tedavi kullanmamış olmaları ve tedavi planlanırken ilaç etkileşiminin minimize edilmesi de etkili olmuş olabilir.

Sağlıkta yaşam kalitesi (SYK) değerlendirmeleri hastalığın ve tedavilerin yarattığı yükü yine hastanın kendi bakış açısıyla ifade etmektedir. Kronik karaciğer hastalarında, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde belirgin bozulma söz konusudur (Çaylan ve ark., 2007). Özellikle ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde, siroz olmayan veya erken evre siroz olan hastalara göre SYK'nin daha fazla bozulduğu gösterilmiştir (Guetteling ve ark., 2006). Kronik hepatit C tedavisinde öncesinde kullanılan interferon ve ribavirin tedavileri çok ağır tedaviler olup tedavi sırasında hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde bozuyordu. Kalıcı viral yanıt (KVV) sağlandığında ise hastaların yaşam kalitesinde belirgin düzelme olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Younossi ve ark., 2016). Bu çalışma Türkiye'de DAA rejimi alan hastalarda yaşam kalitesinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda direkt etkili antiviral tedavilerin tedavi sırasında ve bitiminde hastaların yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için SF-36, kronik karaciğer hastalığı yaşam kalitesi ölçeği 2.0 ve beck anksiyete ölçeğini kullandık. Çalışmamızda anketler genellikle kendi kendine yönetim (self-administration) tekniği ile doldurulmuştur. Ancak bazı hastaların yaş ve eğitim durumu formları doldurmak için ideal şartı taşıymıyordu. Eğitim seviyesi düşük ve yaşı ileri olan hastaların bu ölçekteki soruları anlayıp doğru cevaplamaları gerçekten zordu. Hasta grubumuzda anketlerin daha iyi algılanıp daha doğru cevaplanması için kendi kendine anketi dolduramayacak olan orta-ileri yaş grubu ve okuma yazması olmayan hastalarda anketler yüz yüze görüşme tekniğiyle dolduruldu. Böylelikle katılımcıların soruları daha iyi anlayıp dikkatle yanıtlaması sağlanmıştır. Ancak bu yöntemin de olumsuz tarafı hastaların kolayca yönlendirilebilmeleri ve klinikte bunu yapmanın pratik olmamasıdır.

Hepatit C tedavisinin yaşam kalitesine etkisinin SF-36 ile değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Almanya'da PegIFN+RBV verilen hastalardan 2223 tane SF-36

skorunun analiz edildiği çalışmada, tedavi sırasında ve tedavinin sonunda fiziksel rol, duygusal rol ve canlılıkta en fazla olmak üzere tüm SF-36 için yaşam kalitesinde belirgin bir düşüş görülürken tedaviden 24 hafta sonra hastaların çoğunda ortalama yaşam kalitesi skorlarında, başlangıç puanlarına kıyasla önemli derecede yükselme olmuştur. (Stahmeyer ve ark., 2015) Direkt etkili antivirallerin yaşam kalitesine etkisini araştırıldığı çalışmalar daha çok SOF/LDV ile yapılmış olup ve bu çalışmalarda IFN içermeyen tedavi rejimlerinin yaşam kalitesini belirgin oranda daha çok yükselttiği gösterilmiştir. (Younossi, 2016; Carrieri, 2017) PROD rejimini ise geniş çaplı çalışması olmayıp kısıtlı klinik çalışmalarda SF-36 skorunu minimal azalttığı gösterilmiştir. (Liu ve ark., 2015) SOF/LDV alan hastaların SF-36 parametrelerinin tedavi sürecinde ve tedavinin sonunda iyileşme olduğu ve bu iyileşmenin tedavi bitiminden sonraki 12. haftada da devam ettiği Younossi ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiştir. Çalışmamızda hastalara tedavi başlangıcı ve tedavi sonunda SF-36 anketi uygulandı ve tedavi sonunda bütün SF-36 parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür. Tedavi gruplarına göre bu parametrelerin değişimine bakıldığında fiziksel aktivite, fiziksel rol gücü, ağrı, canlılık ve vitalite skorlarında SOF/LDV ve PROD tedavisi alan grupta anlamlı iyileşme görülmüştür. Genel sağlıkta PROD grubundaki değişim anlamlı iken SOF/LDV kolundaki iyileşme anlamlı değildi ($p=0.010$, $p=0.078$). SOF/LDV faz çalışmaları olan ION 1-2-3 çalışmalarındaki 582 SOF/LDV verilen hastanın tedavi sonu SF-36 skorları değerlendirilmiş ve tedavi sonunda genel sağlık kolunda anlamlı iyileşme görülmüştür (Younossi ve ark., 2015). Çalışmamızda SOF/LDV kolundaki iyileşmenin anlamlı olmaması hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. PROD rejiminin faz-3 çalışması olan PEARL-3 çalışmasında PROD \pm RBV verilen 210 hastanın SF-36 skorlarının değerlendirildiği bir posterde genel sağlık parametresinde tedavinin 4. haftasından itibaren iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ancak bu posterde bizim çalışmamızdan farklı olarak SF-36'nın diğer parametrelerinde tedavi sonunda anlamlı bir iyileşme görülmemiştir (Liu ve ark., 2015). Bizim çalışmamıza benzer olarak SOF/LDV \pm IFN \pm RBV tedavileri verilen 3.425 hastanın yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir metaanalizde IFN ve RBV içermeyen gruplarda SF-36 skorunun genel sağlık ve canlılık alt grubunda daha belirgin olmak üzere genel olarak bütün yaşam kalitesi ölçeklerinde diğer tedavi gruplarına göre belirgin olarak daha fazla iyileşme saptanmıştır. (Younossi ve ark., 2016). Younossi ve arkadaşlarının Asya'lılarda yaptığı bir diğer çalışmada ise SOF/LDV \pm ribavirin \pm IFN verilen 106 hastanın tedavi sonunda sosyal fonksiyon, emosyonel rol gücü ve mental sağlık parametrelerindeki iyileşme ise sadece SOF/LDV alan grupta olmuştur ($p=0.003$, $p=0,008$, $p=0.002$). Çalışmamızda SOF/LDV tedavisine ribavirin eklendiğinde hiçbir SF-36 parametresinde

tedavi sonunda anlamlı bir iyileşme olmadığı görülmüştür. Bu sonuç Younossi ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumludur. Literatürde PROD ve SOF/LDV'nin ayrı ayrı yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran çalışmalar varken; bu iki tedavi rejiminin yaşam kalitesine etkisinin birbiri ile karşılaştırıldığı ilk çalışma, bizim çalışmamızdır.

Çalışmamızda Kronik Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği ve SF 36 ölçeğinin eş zamanlı kullanılması ile hasta değerlendirmesinde bütüncül bir yaklaşım oluşmuştur. Ölçekte alınan yüksek puanlar yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu ifade etmektedir. Çalışmamızda tedavi öncesinde eklem ağrısı en yüksek puan (2,58) almış olup tedavi sonunda en yüksek puanı alan soru unutkanlık (2,34) olmuştur. Ancak her iki semptomda da tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre azalma saptanmıştır. Ölçekteki tüm soruların cevapları incelendiğinde; tedavi öncesinde en çok hiçbir zaman cevabı verilerek bu ölçekten en çok 0 puan alınan soru sarılık varlığı ve sarılığın hastaların işini, günlük aktivitelerini ve/veya sosyal ilişkilerine etkisi sorgulayan sorular olmuştur. Bu sonuç Eraydın ve Van der Plas tarafından yapılan çalışmalar ile benzer saptanmıştır (Van der Plas, 2004; Eraydın, 2015). Hastalarda sarılık oranının az görüldüğü ve sarılığın, hastaların günlük aktiviteleri ve sosyal ilişkilerini önemli oranda etkilemediği görülmüştür. Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun non-sirotik olması da sarılığın az oranda saptanmasının nedeni olabilir. Eraydın'ın çalışmasında en çok 'her zaman' cevabı verilen soru karaciğer hastalığının ev ve aile yaşantısına etkileri konusunda endişe olmuştur. Bizim çalışmamızda farklı olarak ölçekte en çok 'her zaman' cevabı verilen sorular; tedavi öncesinde depresyon ve cinsel istekte azalma (%14,6), tedavi sonunda ise cinsel istek ve aktivitedeki azalma olmuştur (%10,6 ve %13). Simone M. Van der Plas ve arkadaşları tarafından Hollanda'da 1175 hastada yapılan çalışmada; hastalarda uyku hali (%71), eklem ağrısı (%58), kişilik değişikliği (%69,6) en sık görülen semptomlardır. Eraydın ve arkadaşlarının çalışmasında ise endişe, depresyon, eklem ağrısı, kaşıntı, uyku hali, hafıza sorunları sık saptanmıştır. Çalışmamızda tedavi öncesinde hastaların %50'sinde fazlasında eklem ağrısı, gün boyu uykulu olma hali, endişe, depresyon, unutkanlık, cinsel istek ve aktivitede azalma mevcut iken tedavi sonrasında %50'den fazla saptanan sorunlar eklem ağrısı, cinsel istek ve aktivitede azalma varlığı olmuştur.

HCV, psikiyatrik bozukluklarla büyük oranda bağlantılı olan birkaç enfeksiyondan biridir. Bu güçlü ilişki nedenlerinden biri uyuşturucu kullanımı HCV enfeksiyonu için önemli risk faktörüdür ve uyuşturucu kullanan kişilerde psikiyatrik bozukluklara sık rastlanmaktadır. Otuz üç bin sekiz yüz yirmi dört HCV'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %86,4'ünde psikiyatrik bozukluk öyküsü, uyuşturucu ya da alkol kullanım öyküsü olduğu görülmüştür (El-Serag ve ark., 2002). Diğer taraftan HCV tedavisinde kullanılan IFN alfa,

depresif sendrom, ajitasyon ve anksiyete gibi çeşitli nöropsikiyatrik yan etkilere neden olabilir. Hepatit C hastalarında depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik semptomlar yaygındır. Ancak hastaların büyük çoğunluğu tanı almaz ve tedavi edemez. HCV'li hastalarda depresyon prevalansı %21-59 (Quelhas ve Lopes, 2009) anksiyete bozuklukları ise %24 (Golden ve ark., 2005) oranında bildirilmiştir. Yeni teşhis edilen hepatit C olgularının %48,9'unda orta-şiddetli anksiyete saptanmıştır (Gill ve ark., 2005). Navinés ve arkadaşları beş yüz HCV hastasında yaptığı çalışmada ise hastaların %23'ünde psikiyatrik bir bozukluk, %7'sinde de genel anksiyete bozukluğu saptamıştır (Navinés ve ark., 2012). Bu oranlar, karaciğer hastalığının ciddiyetinden bağımsızdır. Çalışmamızda literatürdeki verilere benzer olarak hastaların %27,1'inde psikiyatrik hastalık nedeni ile muayene, %22,9'unda ise psikiyatrik hastalık nedeni ile tedavi olma öyküsü mevcuttu. Kronik hepatit C tedavisinde kullanılan PegIFN ve RBV tedavilerinin kendisinde hastalarda psikiyatrik bozuklukları tetiklemektedir. Tedavi ile indüklenen %3,3-19 arasında anksiyete epizodu gösterilmiştir (Chevaliez ve Pawlotsky, 2007; Fried ve Hadziyannis, 2004). Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan hastalarda depresyon ve anksiyete, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ve antiviral tedaviye uyumu etkilmektedir. HCV enfeksiyonunun başarılı bir şekilde tedavi edilmesi ise, enfeksiyonun nöropsikiyatrik belirtilerini ve SYK skorlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Fried ve Hadziyannis, 2004). Biz çalışmamızda hastaların anksiyete durumunu belirlemek için BECK-Anksiyete ölçeğini kullandık. Bu ölçeğe göre hastaların tedavi başlangıcında ortalama puanı 10 (1-35) olup bu puan hafif düzey anksiyete ile uyumlu idi. Tedavi sonunda ise ortalama puan 5,5 (0-40) bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası BECK-Anksiyete skorları karşılaştırıldığında; tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama değerler arasında fark saptanmış olup ve düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). Tedavi sonrası ortalama değerler tedavi gruplarına göre de farklılık göstermektedir. SOF/LDV ve PROD verilen gruplarda BECK-anksiyete skorunda azalma mevcut iken SOF/LDV+RBV alan grupta anksiyete skorunda artış olduğu görülmüştür. Tedaviye ribavirin eklenmesi hastaların anksiyetesini artırmış olduğu izlenmiş olup bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,026$).

DEA tedaviler dünyada kullanıma başlanmasından 2 yıl sonrasında Türkiye'de SGK kapsamında geri ödemeye alınmıştır. Bu süreçte tedavi bekleyen hastalarımızın %58,3'ü bu ilaçları temin etmeyi düşünmüş ancak ilaçların fiyatı pahalı olduğu için temin edememişti. Bekleme sürecinde hastalarımızın çoğunda hastalığının ilerleme endişesi (%56,2) ve siroz olma korkusu (%47,9) görülmüştür. Yine hastalarımızda kanser olma korkusu, ölüm korkusu, eşine çocuklarına veya arkadaşlarında hastalık bulaştırma korkusu mevcuttu. Bu endişe ile tedavi bekleme sürecinde hastaların %21,2'si bitkisel ilaç kullanmış olup %6,3'ü tıp dışı kişi

veya kurumlara başvurmuştu. Bu durum bize gösteriyor ki, tedavi bekleme sürecinde olan hastalar sadece HCV'ye bağlı komplikasyonlardan dolayı zarar görmemiş, hastalığın yarattığı korku, endişe ve hatta kaygı bozukluğu onları farmakolojik olmayan veya kanıtlanmamış tedavi yöntemlerini denemeye itmiştir; tüm bu nedenlerle bekleme sürecinde olan hastalar sanıldığından daha fazla risk altında kalmışlardır. Çalışmamızın sonuçlarına bakarak şu an tedavisi olmayan ve gelecekte çözüm bulunan hastalıklarda bekleme sürecinin kısa tutulmasının hastaların hayatı konusunda ne kadar önemli olduğu bir kez daha görülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; DEA tedavilerin geniş kapsamlı çalışmalarına oranla çalışmamızdaki hasta sayısı kısıtlıydı. PROD+Ribavirin verilen sadece 1 hasta vardı ve bu grup ile karşılaştırma yapamadık. Hasta popülasyonumuzda sadece genotip 1 hastalar vardı ve non-sirotik hasta sayısı daha fazlaydı. Hastaların sadece kilolarını değerlendirdik, vücut kitle indeksini hesaplamadık. Kendi kendine anketi dolduramayacak olan ileri yaş grubu veya okuma yazması olmayan hastalarda anketler yüz yüze görüşme tekniğiyle dolduruldu. Ancak bu teknik ile hastaların kolayca yönlendirilebilmeleri çalışmamızdaki veri kalitesini etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verileri ile benzer olarak HCV tedavisinde kullanılan direkt etkili antiviral tedavilerden SOF/LDV ve PROD tedavileri oldukça etkin, kalıcı viral yanıt oranları yüksek, yan etki oranı düşük bulunmuştur. Ayrıca bu tedaviler ile hastaların yaşam kalitesi belirgin oranda düzelmektedir. Kronik hepatit C hastalığı sessiz seyrettiği için maalesef hastaların çoğunluğu tanısı bilmemektedir. Hastalığın erken teşhisi ve tedavisi için reklam kampanyaları planlanabilir. Ayrıca hastaların tedaviye daha kolay ulaşabilmesi için sosyal güvenlik kurumlarınca düzenleme yapılabilir.

KAYNAKLAR

- AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015 Sep;62(3):932-54.
- Adinolfi LE, Giordo MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001;113:590-5.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483–93.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889–98.
- Aksoy A. Türk Kızılay Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü verileri, 2012
- Altındış Mustafa, Tabak Fehmi Hepatit mikrobiyolojisi. 2015,s83-113; s183-188; 319-334
- Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis*. 2008; 12(3): 239-44.
- Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatmentexperienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359–65.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988 Dec;56(6):893-7.
- Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients *Arch Virol*. 2004; 149(11): 2115-29.
- Carrier MP, Protopopescu C, Younossi Z. et al. Health-Related Quality of Life in Chronic HCV-Infected Patients Switching to Pegylated-Interferon-Free Regimens (ANRS CO20 CUPIC Cohort Study and SIRIUS Trial). *Patient*. 2017 Mar 28.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343350. 4

- Castillo I, Pardo M, Bartolome J, et al. Occult hepatitis C virüs infection in patients in whom the etiology of persistently abnormal results of liver function tests in unknown. *J Infect Dis.* 2004; 189:7-14
- Çaylan R, Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Kronik hepatitler ve yaşam kalitesi, *Viral Hepatit 2007. İstanbul Viral Hepatitle Savaşım Derneği,* 2007;376-84
- Charlton M, Everson GT, Flamm SL et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015 Sep;149(3):649-59.
- Chopra Sanjiv, Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection, www.uptodate.com, 05.2017
- 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.
- Chrysantos NV, Papatheodoritis GV, Savvas S, et al. Aspartate aminotransferase to platelet index ratio for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:389-96.
- Chung RT, Davis GL, Jensen DM, et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSAs recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. AASLD/IDSAs HCV Guidance Panel. *Hepatology* 2015; 62: 932–54. [http:// www.hcvguidelines.org/full-reportviewAASLDguidelines](http://www.hcvguidelines.org/full-reportviewAASLDguidelines).
- Chopra S., Pockros P.J. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection, www.uptodate.com, 10/2016
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1):153-194.
- Elkady A, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Sugiyama M, Khan A, Ali EM, Mouhamed L, Abou el-fetouh S, AbdEl-Hameed AR, Mizokami M. Performance of two Real-Time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virüs RNA: evaluation on HCV genotypes 1-4. *J Med Virol.* 2010; 82:1878-88

- El-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology*. 2002 Aug;123(2):476-82.
- Eraydın A, Akarsu M, Derviş Hakim G, Keskinoglu P, Ellidokuz H. The validity and reliability of "The liver disease symptom index 2.0" for Turkish society. *Turk J Gastroenterol*. 2014 Oct;25(5):531-8.
- Eric Goldberg, Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis, www.uptodate.com, 04.2017
- Fabrizi F, Martin P. Occult hepatitis C virus infection in hemodialysis. *Am Soc Nephrol* 2008; 19:2248-50
- FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie. October 22, 2015. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>
- Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370:1594.
- Ferreira V. L, Jarek N.A., Tonin F.S. et al. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: A pairwise metaanalysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32 (2017) 749–755
- Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, Janczewska E et al. Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir±ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. *Adv Med Sci*. 2017 May 26;62(2):387-392
- Fontaine H, Lazarus A, Pol S, et al. Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment. *N Engl J Med* 2015; 373:1886.
- Forns X, Martínez-Bauer E, Feliu A, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology* 2005; 41:115.
- Fried M.W., Hadziyannis S.J.. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferon plus ribavirin. *Seminars in Liver Disease*, 24 (2004), pp. 47–54

- Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010; 465:96.
- George N. Ioannou, Lauren A. Beste, Michael F. Chang et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology* 2016; 151:457–471
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49(4):1335–74
- Gill ML, Atiq M, Sattar S, Khokhar N Psychological implications of hepatitis C virus diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Nov;20(11):1741-4.
- Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C virüs genotiplerinin pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi. *Erciyes Tıp Derg.* 2011; 33:99-102
- Golden J., O'Dwyer A.M., R.M. Conroy. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *General Hospital Psychiatry*, 27 (2005), pp. 431–438
- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2014;61(1S):45-57
- Guetteling J.J., De Man R.A., Van Der Plas S.M., Schalm S.W., Busschbach J.J.V., Darlington S.E. (2006) Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 23, 1629-1635.
- Gültekin SÜLEYMANLAR, Kenan ATEŞ, Nurhan SEYAHİ, Türkiye’de Nefroloji, diyaliz ve transplantasyon 2014, T.C. Sağlık bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği Ortak Raporu, 2015
- Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;10(9):553-62.
- Harrington R, Deming D, Komatsu TE, et al. Hepatitis C virus RNA levels during interferon-free combination direct-acting antiviral treatment in registrational trials. *Clin Infect Dis* 2015.
- Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, Zhu A, Murad MH, Marrero J AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2017;

- Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:1069.
- Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:293.
- Johns Hopkins Hospital Division of Gastroenterology and Hepatology. Available from: URL: https://gi.jhsps.org/Upload/200710291122_15908_000.jpg
- Ju Dong Yang, Bashar A. Aqel, Surakit Pungpapong, Gregory J. Gores, Lewis R. Roberts, Michael D. Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2016 Oct;65(4) 859-860
- Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45:797-805
- Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. Kayseri bölgesinde Hepatit C virüs enfeksiyonunun genotip dağılımı. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 2012; 42(1)21-26
- Kirişçi Ö, Çalışkan A, Alkış Koçtürk S, Erdoğan P, Gül M. Kahramanmaraş ili hepatit C virüs ile enfekte bireylerde genotip dağılımı ve genotiplerin HCV-RNA yükü ve ALT-AST ilişkisi. *Viral Hepatit Derg.* 2013; 19(2):67-70
- Kitzman G, Davis E, Monico J, Arendale E, Borg BB. Full Dose Sofosbuvir is well tolerated and effective in HCV patients with advanced renal disease and/or on hemodialysis. *ESDR presentation-AASLD*, 2015, P1178
- Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G et al. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 102-6.
- Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007;45:297-306.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1879.

- L. I. Backus, P. S. Belperio, T. A. Shahoumian, T. P. Loomis & L. A. Mole. Comparative effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir ribavirin vs. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Aug;44(4):400-10
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368:1878.
- Leise M. D., Rostaing L. Treatment of chronic hepatitis C infection in adults with renal impairment, www.uptodate.com, May 15, 2017
- 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.
- Liu, David Bernstein, Lois Larsen¹, Daniel E. Cohen, Yan Xie¹, Timothy Juday. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients on Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir at the End of 12-Week Treatment in Treatment-Naive Adults with Genotype 1B (GT1B) Chronic Hepatitis C. Presented at ISPOR 20th Annual International Meeting, May 16-20, 2015, PGI31, Philadelphia, PA, USA
- Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun;16(6):685-697
- Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 21;20(11):2948-54.
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection; New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV and Seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57:1333–1342.
- Navinés R, Castellví P, Moreno-España J et al. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire. *J Affect Disord.* 2012 May;138(3):343-51.

- Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011; 378:571.
- Paul J Pockros, MD Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection, www.uptodate.com, 05.2017
- Perelló M C , Fernández-Carrillo C, Londoño MC, Arias-Loste T, Hernández-Conde M, Llerena S, Crespo J, Forns X, Calleja JL. Reactivation of Herpesvirus in Patients With Hepatitis C Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;14(11):1662-1666.e1.
- PetruzzIELLO A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7824-40.
- Pham TNQ, Coffin CS, Michalak TI. Occult hepatitis C virus infection: what does it mean? *Liver Int* 2010; 30:502-11
- Pockros P, Reddy K, Mantry P et al. Safety of ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1590-8
- Pomper GJ, Wu Y, Snyder EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:412.
- Poordad F, Hezode C., Trinh R., et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1973-82.
- Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004; 3:8.
- Quelhas R., Lopes A. Psychiatric problems in patients infected with hepatitis C before and during antiviral treatment with interferon-alpha: a review. *Journal of Psychiatric Practice*, 15 (2009), pp. 262–281

- Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Joint panel from the American Association of the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. <http://www.hcvguidelines.org/>
- Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *J Hepatol.* 2016 Oct;65(4):719-26
- Ross RS, Viazov S, Salloum S, Hilgard P et al. Analytical performance characteristics and clinical utility of a novel assay for total hepatitis C virus core antigen quantification *J Clin Microbiol.* 2010 Apr;48(4):1161-8
- Sanjiv Chopra Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection www.uptodate.com 04/2017
- Sarasin-Filipowicz M. Interferon therapy of hepatitis C: molecular insights into success and failure. *Swiss Med Wkly.* 2010 Jan 9;140(1-2):3-11.
- Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:255–81
- Sevan Evren, David K. H. Wong Tumor recurrence in patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C following curative therapy: a cause for concern? *Translational Cancer Research* 2016 Jun 22,
- Sidharthan S, Kohli A, Sims Z, et al. Utility of hepatitis C viral load monitoring on direct-acting antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1743.
- Simmons B, Saleem J, Hill A, et al. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62:683.
- Singh T, Guirguis J, Anthony S et al. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int.* 2016 Jun;36(6):802-6. doi: 10.1111/liv.13078. Epub 2016 Feb 22.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318-27
- Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD et al. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41:790–800.

- Stahmeyer JT, Krauth C, Bert F et al. Costs and outcomes of treating chronic hepatitis C patients in routine care - results from a nationwide multicenter trial. *J Viral Hepat.* 2016 Feb;23(2):105-15.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et. al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006; 43:1317-1325.
- Sosyal güvenlik kurumu sağlık uygulama tebliği (SUT) 25.3.2017 s:100-106
- Tao T, Jiang X, Chen Y, Song Y. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir with and without Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2017 Feb;55:56-71.
- Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology* 2013; 57:881.
- Terrault NA, Chopra S, Diagnosis and evaluation of chronic hepatitis C infection. URL: www.uptodate.com, July 2017.
- Tözün Nurdan, Özdoğan Osman, Çakaloğlu Yılmaz, İdilman Ramazan, Zeki Karasu, Ulus Akarca, Sabahattin Kaymakoğlu, Önder Ergönül. Türkiye’de Viral Hepatit A, B, C ve D Enfeksiyonlarının Prevalansı ve risk faktörleri, TÜRKHEP çalışması-Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği 2009.
- Türkiye viral hepatit tanı ve tedavi rehberi VHSD, 2015
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık hizmetleri genel müdürlüğü, Diyaliz merkezlerinde enfeksiyon kontrollerine yönelik tedbirler-2, 56733164, 19/04/2017
- U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001;50:1.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46:32-6.

- Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308:2584
- Van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, Stijnen T, Passchier J, de Man RA, Schalm SW: The Liver Disease Symptom Index 2.0; validation of a diseasespecific questionnaire. *Qual Life Res* 2004, 13(8):1469-1481.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-26.
- Wedemeyer H., Crax A., Zuckerman E., Dieterich D., Flisiak R., ve arkadaşları. Real-World Effectiveness of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ± Ribavirin in Patients with HCV Genotype 1 or 4 Infection: a Meta – Analysis. *Journal of Viral Hepatitis* 2017.doi: 10.1111/jvh.12722
- Wyles D, Nelson D, Swain M, et al. On-treatment HCV RNA as a predictor of virologic response in sofosbuvir-containing regimens for genotype 2/3 HCV infection: Analysis of the FISSION, POSITRON, and FUSION studies. Presented at the 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC, November 1-5, 2013.
- World Health Organization, Global Hepatitis Reports; 2017
- Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N ve ark. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol.* 2015 Aug;63(2):337-45.
- Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Hunt S. An In-Depth Analysis of Patient-Reported Outcomes in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Different Anti-Viral Regimens.*Am J Gastroenterol.* 2016 Jun;111(6):808-16
- Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Younossi I, Weinstein A, Nader F, Hunt S. Association of work productivity with clinical and patient-reported factors in patients infected with hepatitis C virus. *J Viral Hepat.* 2016 Aug;23(8):623-30.
- Younossi ZM., Boparai N., Price L.L., Kiwi L.M., Mc Cormick M., Guyatt G. (2001) Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity. *The American Journal of Gastroenterology* 96 (7), 2199- 2205.

EKLER

Ek-1: Gönüllü onam formu

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

ARAŞTIRMANIN ADI:

Hepatit C Hastalarında Direkt Etkili Antiviral Tedavi Ajanların Etkinliğinin ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şaban ESEN

Dr. Hatun Öztürk Çerik

Gönüllünün Baş Harfleri <<>>

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz/aile doktorunuz bilgilendirilecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Değerli katılımcı,

Kronik hepatit C hastalığı olan bireyler hastalık ve uygulanan tedaviler nedeni ile pek çok sorunla karşı karşıya kalmakta ve yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenmektedir. Direkt etkili antiviral tedavilerin eski tedavilere göre daha üstün etkinliği, daha az yan etkisi ve daha kolay kullanımı vardır. Bu çalışmada, Hepatit C hastalarında direkt etkili antiviral tedavilerin etkinliğinin ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Aynı zamanda bu tedavilerin sağlık uygulama tebliğine göre geri ödeme kapsamına alınmasına kadar geçen sürecin hastaların psikolojilerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışmamızda tedavi öncesinde ve sonrasında laboratuvar değerleriniz kaydedilecek ve size bir anket uygulanacaktır. Bu çalışmada, hastalardan ‘Kişisel Bilgi Formu anketi’ ve ‘Yaşam Kalitesi Anket’ formunu doldurmaları istenecektir.

Çalışma ile ilgili size mevcut tedaviniz ve izleminiz dışında hiçi bir ek girişim yapılmayacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Anketi okuyup uygun şekilde doldurmanız yeterlidir.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Yapılacak olan anketin size ve sağlığınıza herhangi bir zararı bulunmamaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Hepatit C hastalarında yeni direkt etkili antiviral tedavilerin yaşam kalitesine etkisi belirlenecektir.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilirim bilincindeyim.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Araştırmaya katılmanız nedeniyle size para ödenmeyecek ya da sizden para talep edilmeyecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışmanın yürütülmesi ve yayınlanması aşaması dâhil, hiçbir aşamada sizin isminiz ve kişisel bilgileriniz kullanılmayacaktır.

Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, çalışma verilerinizi artık kullanılmayacak yada diğer kişilerle paylaşılmayacaktır. Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

Ad, soyad ve telefon numaraları

Dr.Hatun Öztürk Çerik

Tel: 0545 627 00 02

ÇALIŞMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:

Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışmadan çıkmanız halinde bu tedavi kurumunda göreceğiniz bakım ve tedaviler etkilenmeyecek, herhangi bir aksama olmayacaktır.

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Ek-2: Hasta kayıt formu

Hepatit C Hastalarında Direkt Etkili Antiviral Tedavi Ajanlarının Etkinliğinin ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Hastanın Adı				
Soyadı				
TC kimlik no				
Telefon Numarası				
Cinsiyeti				
Yaşı				
Medeni Durumu	1.Bekar	2.Evli	3.Eşi ölmüş	4.Boşanmış
Eğitim Durumu	1.Okur-Yazar değil	2.İlkokul	3.Orta okul	
	4.Lise	5.Üniversite	6.Yüksek Lisans	
Meslek:	1.Öğrenci	2.İşçi	3.Çiftçi	4.Memur
	5.Ev Hanımı	6.Emekli	7.Diğer	
Sürekli Yaşadığımız Yer:	1. Köy-Kırsal Bölge	2. İlçe		
	3. Şehir			
Hepatit C tanı yılı:				
Diğer Hastalıkları:				
Kullandığı ilaçlar:				
Sigara:				
Alkol:				
HCV genotipi				
Karaciğer Biyopsi Tarihi				
Karaciğer Biyopsi Skoru:				
		AI	Fibrozis	
	ISHAK			
	METAVİR			
	KNODELL			

Daha öncesinde aldığı tedaviler			
	Tedavi Tarihi	Tedavi Süresi	Kür Sayısı
1.Klasik IFN			
2.Peg IFN			
3.IFN+ Ribavirin			
4.Boseprevir			
5.Teleprevir			
6.Diğer			
Tedavi Sonrası Sonuç:			
1.Nüks 2.Kısmi Yanıt 3.Tam yanıtsız 4.Yan etki nedeni ile tedavi tamamlanmamış			
Fizik Muayene			
Ateş:			
Nabız:			
1.İkter			
2.Hepatomegali			
3.Splenomegali			
4.Asit			
5.Pretibial Ödem			
6.Sirozun periferik bulguları:			
1.Spider anjioma 2.Ksantalom/ksantalesma 3.Jinekomasti 4.Palmar eritem 5.Dupytren kontraktürü 6.Tırnakta lanula kaybı 7.Çomak parmak			
Planlanan Direkt Etkili Antiviral Tedavi			
1.Sofospuvir +Ledipasvir	2.Sofospuvir+ Ledipasvir+ Ribavirin	3.Ombitasvir+ Pariteprevir+Rit onavir+ Dasabuvir	4.Ombitasvir+ Pariteprevir+ Ritonavir+ Dasabuvir+ Ribavirin

Planlanan tedavi süresi:				
Laboratuvar Sonuçları:				
	Yeni Tedavi	12. Hafta	24.Hafta	36.Hafta (24 Hafta tedavi alanlar için)
	Öncesi			
HCV PCR				
Lökosit				
Eritrosit				
Hemoglobin				
Trombosit				
Glukoz				
BUN				
Kreatinin				
AST				
ALT				
GGT				
LDH				
Alkale fosfataz				
Total Bilirubin				
Direkt Bilirubin				
Total Protein				
Albumin				
AFP				
PT				
PTT				
INR				
CPK				
Ultrasonografi				
Elastografi				
EKG				
APRI				
FIB-4				
MELD Skoru				
Tedavi uyumu				
Eksik doz sayısı her bir haftada				

Yan Etkiler	Tedavi Başlangıcı	12.Hafta	24.Hafta	36.Hafta (24 Hafta tedavi alanlar için)
Halsizlik				
Yorgunluk				
Güçsüzlük				
Ateş				
İştahsızlık				
Kilo Kaybı				
Kilo alımı				
Baş ağrısı				
Baş dönmesi				
Bulantı				
Kusma				
Diyare				
Kabızlık				
Uykusuzluk				
Döküntü				
Deride kuruluk				
Kaşıntı				
Öksürük				
Üst solunum yolu enfeksiyonu				
Dispne				
Kas spazmı				
Kas ağrısı				
Herpes virüs aktivasyonu				
Hepatik ensefalopati				
Anemi				
Lökopeni				
Bradikardi				
Diğer				
İlaç Etkileşimi				

Ek-3: SF-36 Anket

YAŞAM KALİTESİ (SF36) FORMU

İsim:

Tarih:

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıdaki tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız bunları yaparken sizi sınırlandırmakta mıdır ? Öyleyse ne kadar ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling,golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3
g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sınırlı hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	EVET	HAYIR
a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu ?	1	2
b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta derecede	3
Biraz	4
Oldukça	5

7. Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5
Çok şiddetli	6

8. Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- Hiç 1
Çok az 2
Orta 3
Çok 4
İleri derecede 5

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Bir Kısım	Bazen	Çok Nadir	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

- Her zaman 1
Çoğu zaman 2
Bazı zamanlarda 3
Çok az zaman 4
Hiçbir zaman 5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

Ek-4: BECK-Anksiyete ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama latlanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Ek-5: Karaciğer Hastalığı Yaşam Kalitesi Ölçeği 2.0**KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ 2.0****HASTANIN ADI-SOYADI:****TARİH:**

	Hiçbir zaman	Seyrek olarak	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
1. Son 1 hafta içerisinde:					
1a.Kaşıntınız oldu mu?					
1b.Kaşıntınız günlük aktivitelerinizi ve işinizi engelledi mi?					
1c.Kaşıntı uykunuzu engelledi mi?					
2. Son 1 hafta içerisinde:					
2a.Eklem ağrınız oldu mu?					
2b.Eklem ağrıları günlük aktivitelerinizi ve işinizi engelledi mi?					
3. Son 1 hafta içerisinde:					
3a.Karnınızın sağ üst bölgesinde ağrınız oldu mu?					
3b.Bu sağ üst karın bölgenizdeki ağrı günlük aktivitelerinizi ve işinizi engelledi mi?					
4. Son 1 hafta içerisinde:					
4a.Gün boyu uykulu muydunuz?					
4b.Uykulu olma durumunuz günlük aktivitelerinizi ve işinizi engelledi mi?					
5. Son 1 hafta içerisinde:					
5a.Karaciğer hastalığınızın ev ve aile yaşantınız üzerindeki etkisi konusunda endişelendiniz mi?					
5b.Karaciğer hastalığınız ile ilgili endişeleriniz günlük aktivitelerinizi ve işinizi engelledi mi?					

	Hiçbir zaman	Seyrek olarak	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
6. Son 1 hafta içerisinde:					
6a. İştahınızda azalma oldu mu?					
6b. İştahınızdaki azalma sizi engelledi mi?					
7. Son 1 hafta içerisinde:					
7a. Hastalığınızla ilgili kendinizi mutsuz (depresif) hissettiniz mi?					
7b. Hastalığınızla ilgili olan depresyon işinizi, günlük aktivitelerinizi ve/veya sosyal ilişkilerinizi engelledi mi?					
8. Son 1 hafta içerisinde:					
8a.Karaciğer hastalığı komplikasyonlarının (enfeksiyon, iltihap, kanama, koma gibi...) gelişmesinden korktunuz mu?					
9. Son 1 hafta içerisinde:					
9a.Cildiniz sarardı mı?					
9b.Cildinizin sararması işinizi, günlük aktivitelerinizi ve/veya sosyal ilişkilerinizi engelledi mi?					
	Hiçbir zaman	Seyrek olarak	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
10. Karaciğer hastalığı tanısı konulduğundan beri bazı şeyleri hatırlamakta güçlük çekiyorum. Mesela: Verdiğim randevuları, eşyalarımın yerini unutuyorum.					
11. Karaciğer hastalığımdan dolayı kişiliğim değişti.					
12. Karaciğer hastalığım mali işlerimde engel oluşturuyor. Mesela: Ev kredisi veya sigorta durumları gibi.					

	Hiçbir zaman	Seyrek olarak	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
13. Karaciğer hastalığım zamanımı, gerçekte istediğimden farklı şekilde kullanmaya zorluyor.					
14. Karaciğer hastalığımın olduğunu öğrendiğimden beri cinsel isteğim azaldı.					
15. Karaciğer hastalığımın olduğunu öğrendiğimden beri cinsel aktivitelerim azaldı.					

Ek-6: Hepatit C tedavisi bekleme sürecinin hastalar üzerine etkisine yönelik değerlendirme anketi

Hepatit C Tedavisi Bekleme Sürecinin Hastalar Üzerine Etkisine Yönelik Değerlendirme Anketi

Değerli katılımcı,

Kronik hepatit C hastalığı olan bireyler hastalık ve uygulanan tedaviler nedeni ile pek çok sorunla karşı karşıya kalmakta ve yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenmektedir. Direkt etkili antiviral tedavilerin eski tedavilere göre daha üstün etkinliği, daha az yan etkisi ve daha kolay kullanımı vardır. Bu çalışmada, Hepatit C hastalarında direkt etkili antiviral tedavilerin etkinliğinin ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Aynı zamanda bu tedavilerin sağlık uygulama tebliğine göre geri ödeme kapsamına alınmasına kadar geçen sürecin hastaların psikolojilerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesinde ve sonrasında laboratuvar değerleriniz kaydedilecek ve size bir anket uygulanacaktır. Bu çalışmada, hastalardan 'Kişisel Bilgi Formu anketi' ve 'Yaşam Kalitesi Anket' formunu doldurmaları istenecektir. Çalışma ile ilgili size mevcut tedaviniz ve izleminiz dışında hiçi bir ek girişim yapılmayacaktır. Çalışmamız katıldığınız için teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Şaban ESEN, Dr. Hatun Öztürk Çerik

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Telefon: 0362 312 1919- 2797,

0545 627 00 02

1.Kaç yıldır Hepatit C tedavisi olmak için yeni ilaçları kullanmayı bekliyorsunuz?

2.Bu ilaçları ücretli almayı düşündünüz mü?

- 1.Hayır 2.Düşündüm ama ilacın fiyatı yüksek olduğu için alamadım

3.Yeni tedavileri bekleme süreci sizi nasıl etkiledi? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz.)

- 1.Endişe 2.Siroz olma korkusu
3.Kanser olma korkusu 4.Ölüm korkusu
5.Eşime hepatit C bulaştırma korkusu
6.Çocuklarıma hepatit C bulaştırma korkusu
7.Arkadaşlarıma hepatit C bulaştırma korkusu
8.Herhangi bir etkisi olmadı
9.Diğer

4.Yeni tedavilerden beklentileriniz nedir?

- 1.Tamamen iyileşebilirim
2.Hastalığın tekrarlama ihtimali olabilir
3.Tam anlamıyla hastalık silinemeyebilir
4.Diğer

5.Bekleme süresinde herhangi bir bitkisel ilaç kullandınız mı?

- 1.Evet 2.Hayır

(Cevabınız hayır ise 11.soruya geçiniz)

6.Bitkisel ilaç olarak ne kullandınız?

7.Kullandığınız bu bitkisel tedaviyi nereden öğrendiniz?

- 1.Arkadaş
2.İnternet
3.Televizyon
4.Aktarlar
5.Hepatiti olan başka bir hastadan
6.Doktor
7.Diğer

8.Bu bitkisel tedavi sırasında herhangi bir şikayetiniz oldu mu?

1.Evet

2.Hayır

9.Cevabınız evet ise ne gibi şikayetleriniz oldu?

10.Hepatit C ile ilişkili laboratuvar sonuçlarınızda değişiklik oldu mu?

1.Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (AST, ALT, GGT, ALP, INR, aPTT)

2.HCV RNA'da artış

3.Böbrek fonksiyon bozukluğu

4.Elektrolit imbalansı

5.Diğer

11.Bekleme süresinde tedavi amaçlı tıp doktorları dışında herhangi bir kişi ya da kuruma başvurduunuz mu?

1.Evet

2.Hayır

12.Daha önce psikiyatrik bir hastalık (depresyon veya anksiyete) nedeniyle muayene oldunuz mu?

1.Evet

2.Hayır

13. Daha önce psikiyatrik bir hastalık (depresyon veya anksiyete) nedeniyle tedavi oldunuz mu?

1.Evet

2.Hayır