



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE KULLANILAN
YENİ NESİL DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL İLAÇLARLA
TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.İsmail Türköz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2019



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE KULLANILAN
YENİ NESİL DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL İLAÇLARLA
TEDAVİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.İsmail Türköz

Tez Danışmanı:Doç.Dr.Funda Şimşek

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2019

TEŞEKKÜR

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim sürecinde, bilimsel anlamda vermiş olduğu destekle birlikte bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Eğitim sorumlumuz değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa Taner Yıldırım'a,

Eğitimime verdiği emeği ve katkılarıyla birlikte her konuda beni gönülden destekleyen, bana ablalık yapan, yol gösteren tez danışmanım Doç.Dr.Funda Şimşek'e

Asistanlık hayatım boyunca desteğini ve güvenini her zaman yanımda hissettiğim kliniğimiz eğitim sorumlusu Elvin Dinç ve değerli uzmanlarım Dr. Arzu Kantürk, Dr. Mehtap Oktar ve Dr. Songül Borahan'a,

Laboratuvar eğitimimde büyük katkıları olan ve deneyimlerinden faydalandığım sayın Uzm. Dr. Çiğdem Arabacı, Uzm. Dr. Kenan Ak ile birlikte idari sorumlumuz sayın Uzm. Dr. Erdoğan Ağaç'a ve tüm laboratuvar çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım; Dr. Pınar Çakmak, Dr. Serkan Aydemir, Dr. Salih Emre, Dr. Meryem Balcı, Dr. Nurdan Özbulut, Dr. Mine Osman ve Dr. Sümeyye Karabıyık'a,

Beraber çalıştığım kliniğimiz tüm hemşire, sekreter ve personellerine Hayatımın her aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen, dualarını eksik etmeyen aileme,

Desteğini ve sevgisini daima bana hissettiren kıymetli eşim, hayat arkadaşıma ve çok sevdiğim, evimizin neşe kaynağı biricik kızıma sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A)Genom yapısı.....	4
B)Replikasyon.....	5
C)Genetik çeşitlilik.....	6
D)İmmünopatogenez.....	7
E)Hepatit C enfeksiyonlarında doğal seyir.....	8
1)Akut hepatit C.....	8
2) Kronik hepatit C.....	12
3) Okült hepatit C.....	13
F)Kronik hepatit C Tedavi Endikasyonları.....	14
G)Tedaviye yanıt kriterleri.....	14
H)Tedavi öncesi değerlendirme.....	15
I)Tedavi sonlandırma kriteri.....	17
J)KVY sağlanan hastalarda izlem.....	17
K)KVY sağlanamayan hastalarda izlem.....	17
L) Hepatit C enfeksiyonu tedavisinde yan etkiler.....	18

M)Hepatit C ekstrahepatik manifestasyonlar.....	21
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
IV. BULGULAR.....	23
V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	30
KAYNAKLAR.....	34
ÖZGEÇMİŞ.....	39



SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP:alfefetoprotein

ALT:alanin aminotransferaz

APRI: AST to Platelet Ratio Index

AST:aspartat aminotransferaz

BUN:blood urea nitrogen

CA:karsinom

DEA:direkt etkili antiviral

DSV:dasabuvir

DVT:derin ven trombozu

FİB-4: Fibrosis-4

GÖRH:gastroözefagial rejlü hastalığı

HBV:hepatit B virüs

HCC:hepatoselüler karsinom

HCV:hepatit C virüs

HLA:human leucocyte antigen

IFN:interferon

INR: International Normalized Ratio

K.C:karaciğer

KHC:kronik hepatit C

KVY(SVR):kalıcı virolojik yanıt

LDP:ledipasvir

NK: natural killer

OBV:ombitasvir

PT:protrombin zamanı

PTV:paritaprevir

RBV:ribavirin

RTV:ritonavir

SOF:sofosbuvir

VEL:velpatasvir



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tedavi modifikasyonları ve hepatit C tanı tarihi.....	23
Tablo 2. Tedavi öncesi olguların klinik özelliklerinin dağılımı.....	24
Tablo 3. Hasta genotipleri ve ilaç rejimleri ile mikrobiyolojik yanıt.....	25
Tablo 4. Tedavi öncesi Pt, İnr, Bun, kreatinin, total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin ve AFP parametrelerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri.....	26
Tablo 5. Tedavi öncesi ALT ve AST parametreleri değerlerine göre tedavinin 4,8, 12.haftasında ve tedavinin bitiminin 12.haftasındaki değişimin değerlendirilmesi..	27
Tablo 6. Paired samples t test,Tedavi öncesi hemoglobin ve platelet parametreleri değerlerine göre tedavinin 4.,8.,12. Haftasında ve tedavinin bitiminin 12. Haftasındaki değişimin değerlendirilmesi.....	28
Tablo 7. Nötrofil düzeylerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri.....	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye ve Dünya’da hepatit C subtip dağılımı.....	3
Şekil 2. HCV’nin genetik organizasyonu.....	5
Şekil 3. HCV replikasyon fazları.....	6
Şekil 4. hepatit C de laboratuvar bulguları.....	8
Şekil 5. CDC tarafından önerilen HCV tanı algoritma şeması.....	9
Şekil 6,7. Kronik hepatit C klinik seyri.....	13
Şekil 8. Child Pugh Skor.....	14
Şekil 9. Kronik Hepatit C’de ekstrahepatik hastalıklar.....	21
Şekil 10. ALT’nin haftalara göre seyri.....	27
Şekil 11. AST’nin haftalara göre seyri.....	28

ÖZET

AMAÇ

Hepatit C enfeksiyonu tüm dünyada yaygın görülen, hedef organı karaciğer olan akut veya kronik hepatit etkenidir. Tedavi edilmediği takdirde ilerleyen dönemlerde gelişen siroz ve komplikasyonları yaşam konforunu düşürmekte, önemli mortalite ve morbiditeye sebep olabilmektedir. Bu çalışmada ülkemizde kullanıma giren yeni nesil direkt etkili antiviral ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 01.03.2016-30.09.2018 tarihleri arasında 18 yaşından büyük, enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurup yeni nesil direkt etkili antiviral ilaç başlanmış ve tedavi süresini tamamlamış 42 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait bilgiler retrospektif taranarak yaş, cinsiyet, önceki Tedavi durumu, bilinen kronik hastalığı, rutin kullandığı ilaçlarla etkileşimi, koenfeksiyon durumu, karaciğer biyopsisindeki fibröz indeksi, tedavi öncesi biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreler ile tedavi sonu biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreler kayıt altına alındı. 3 hasta tedavi sonu 12.hafta takiplerine gelmediği için çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR

Çalışma 01.03.2016-30.09.2018 tarihleri arasında yaşları 21 ile 78 arasında değişmekte olan, 26'sı (%66.7) erkek ve 13'ü (%33.3) kadın olmak üzere toplam 39 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları ortalaması 46.82 ± 16.21 'dir. Karaciğer biyopside fibröz değerleri 0 ile 3 arasında değişmekte olup sirotik hasta bulunmamaktadır. Meld skorları 6 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalaması 7.05 ± 0.89 ve medyanı 7'dir. Tedavi öncesi HCV RNA değerleri 5862 ile 9570000 arasında değişmekte olup, ortalaması 1607846.59 ± 2389357.3 ve medyanı 573000'dür. %46.2'sinin HCV genotipi 1b iken, %30.8'inin genotip 1a, %12.8'inin genotip 3, %5.1'inin genotip 2, %2.6'sının genotip 3+4, %2.6'sının genotip 1 olup subtip saptanamamıştır.

Hastaların %23.1'inin daha önce tedavi alma öyküsü varken,%76.9'unun yoktu.%56.4'ünde diyabet, hipertansiyon gibi ek hastalık görülürken, %43.6'sında görülmemektedir. Ek hastalık nedeniyle tedavi almakta olan hastaların %84,6 sında tedavi değişikliği gerekmezken %15,4'ünde tedavisi modifiye edilmiştir.

Hastalarda tedavinin 4.haftasında HCV RNA negatifliği %88 iken tedavinin 12.haftasında tüm olgularda HCV RNA negatif saptandı. Tedavi bitiminin 12.haftasında 1 olguda HCV RNA pozitif saptanmış olup kalıcı virolojik yanıt sağlanamazken,%97,4 olguda kalıcı virolojik yanıt sağlanmıştır. Hastalarda belirgin yan etki gözlenmedi.

SONUÇ

Hepatit C tedavisinde kullanıma giren direkt etkili antiviral ilaçlar kür sağlamada oldukça etkili ve güvenilir bulunmuştur. Ancak bu konuda daha çok sayıda, özellikle prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler:Hepatit C,direkt etkili antiviraller,etkinlik ve güvenilirlik

EVALUATION OF DIRECT ACTING ANTIVIRAL DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

ABSTRACT

OBJECTIVE

Hepatitis C infection is a common cause of acute or chronic hepatitis in the liver. If left untreated, cirrhosis and its complications may lead to significant mortality and morbidity. The aim of this study was to evaluate the efficacy of new generation direct acting antivirals in Turkey.

MATERIALS AND METHODS

At the Okmeydanı Training and Research Hospital, thirty nine patients who were older than 18 years of age and who applied to the infectious diseases clinic and received direct acting antivirals between 01.03.2016 and 30.09.2018 were included in the study. The data of the patients were retrospectively reviewed; age, gender, previous treatment status, known chronic disease, interaction with routine drugs, coinfection status, fibrous index in liver biopsy, biochemical and microbiological parameters before treatment and biochemical and microbiological parameters were recorded. 3 patients were excluded from the study because they were not followed up for 12 weeks.

RESULTS

The study was carried out with a total of 39 cases (26 male (66.7%) male and 13 (33.3%) female between the dates of 01.03.2016-30.09.2018. The mean age of the patients was 46.82 ± 16.21 years. In liver biopsy the fibrosis score range from 0 to 3 and there are no cirrhotic patients. Meld scores ranged from 6 to 10, with a mean of 7.05 ± 0.89 and a median of 7. Pre-treatment HCV RNA values ranged from 5862 to 9570000, with a mean of 1607846.59 ± 2389357.3 and a median of 573000. 30.8% of this patients HCV genotype was 1b, 12.8% genotype 1a, 5.1% genotype 3, 2.6% genotype 2, 2.6% genotype 3 + 4, 2.6% genotype 1 no subtype was detected.

23.1% had previous history of treatment, 76.9% had no history. In 56.4% of the patients, systemic diseases such as diabetes and hypertension are seen and 43.6%

of them do not. In 84.6% of patients who were receiving treatment for systemic disease, treatment change was not required and 15.4% treatment was modified.

HCV RNA negativity was 88% at the 4th week of the treatment and HCV RNA was negative at the 12th week of treatment. HCV RNA was positive in 1 case after 12th week of treatment is finished and no sustained virological response was obtained. In 97.4% of patients, sustained virologic response was achieved. No significant side effects were observed in the patients

CONCLUSION

Direct acting antiviral drugs for the treatment of hepatitis C have been found to be very effective and reliable. However, we think that more prospective, randomized controlled studies should be performed.

Keywords:hepatitis C,direct acting antivirals,efficiency and reliability

I. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1970’li yıllarda Hepatit A virüs ve Hepatit B virüs keşfinden sonra, bu türlerle açıklanamayan yeni bir hepatit etkeni varlığından şüphelenilmiş ve buna non-A non-B hepatit ismi verilmiş. 1989 yılında Choo ve arkadaşları tarafından genom klonlanarak ortaya konmuş ve hepatit C adını almıştır(1). Hepatit C virüsü(HCV)tarafından oluşturulan hepatitler, tüm dünyayı etkileyen ciddi bir halk sağlığı sorunudur(2).

Direkt etkili antiviral ilaçlardan önce hastalarda kullanılan pegile interferon(PegIFN), ribavirin kombinasyonu, kür başarısının az olması, uzun süreli kullanım zorunluluğu ve ciddi yan etkiler nedeniyle hastalara tolerabilite konusunda sorunlar oluşturmuştur(3,4). Ülkemizde de 2016 yılında kullanıma giren direkt etkili antiviral ilaçların kullanımı ile %100’e ulaşan kalıcı virolojik yanıt oranı sağlanmıştır(5). Yeni nesil direkt etkili antiviral ilaçlar ülkemizde kullanıma girdiğinde biyopsi şartı aranırken, Ocak 2019’dan itibaren biyopsi yapılmaksızın HCV RNA pozitif tüm hastalara tedavi verilebilmektedir.

Bu çalışmada hastalara başlanan direkt etkili antiviral ilaçlar;paritaprevir /ritonavir/ombitasvir(PTV/RTV/OBV)+dasabuvir(DSV)±ribavirin(RBV),sofosbuvir ±ribavirin,ledipasvir/sofosbuvir(SOF/LDP)±ribavirin kombinasyonları olmuştur.

Literatür çalışmalarındaki yüksek etkinlik ve tolerabiliteye rağmen ek sistemik hastalık, madde kullanımı, koenfeksiyonlar gibi nedenlerle ilaç tedavisi almakta olan hastalara direkt etkili antiviral ilaçlar başlanırken dikkatli olunmalı, özellikle terapötik indeksi oldukça dar olan bazı ilaçların kullanımını kısıtlayan bir durum dahi olabilen bu etkileşimler önceden bilinerek hastalar yakından izlenmeli, multidisipliner bir tavır sergilenmelidir. Moleküller arası etkileşim, direkt etkili antivirallerin çoğunlukla neden olduğu etkileşim mekanizması olan sitokrom P450 enzim mekanizmasından kaynaklanmaktadır. Bu enzim yolağı pek çok molekülün etki ve yan etki mekanizmasında rol oynayabilmektedir. Bu nedenle direkt etkili oral antiviraller ile tedavi planlanmadan önce ilaç-ilaç etkileşimleri her zaman akılda tutulmalıdır(6). Bu amaçla ilaç-ilaç etkileşimleri(genel kabul gören <https://www.hep-druginteractions.org/> adresi gibi)araştırılmalıdır.

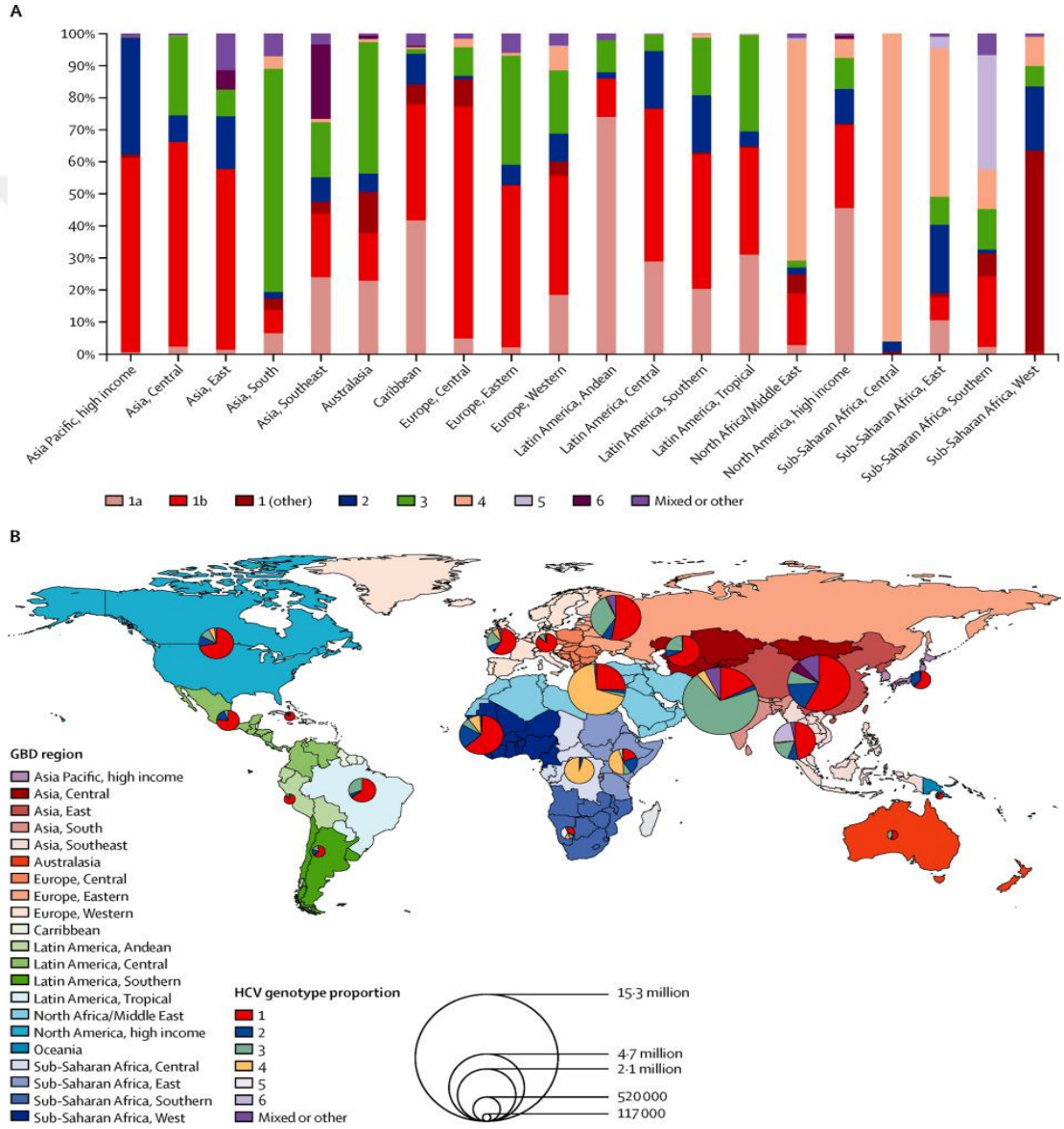
DEA ilaçların bugün için bilinen önemli bir yan etkileri olmamakla birlikte, özellikle kompanse ve dekompanse sirozu olan hastalarda dikkatli olunmalı, AST, ALT ve bilirubin değerleri yakından izlenmelidir. Direkt etkili antiviral ilaçlara RBV ilave edilebilmektedir. RBV kullanımında başlıca yan etkiler döküntü, öksürük ve hemolitik anemi olup, bunlar basamaklı doz azaltılmasıyla yönetilebilir. Direkt etkili antiviral ilaçlarda görülen ilaç-ilaç etkileşimleri RBV’de daha az görülmektedir.(7)

Bu çalışmada kronik hepatit C tanısı ile takip edilen hastalarda başlanan direkt etkili antiviral ilaçların etkinliği, güvenilirliği ve hastaların tolerasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

Hepatit C virüsü Flaviviridae ailesi, Hepacivirüs genusunda yer alan pozitif polariteli, tek iplikli 9,6 kilobaz içeren zarflı RNA virüsüdür. HCV için 7. genotip tanımlanmış olmasına rağmen genel olarak 6 major genotip saptanmıştır(8,9). 50'den fazla subtip tanımlanmış olmasına rağmen bunlardan en sık görüleni 1a, 1b, 2a, 2b'dir(10). Türkiye'de en sık görülen subtip ise genotip 1b'dir(şekil1)(11).



Şekil 1: Türkiye ve Dünya'da hepatit C subtip dağılımı

A)Genom yapısı

HCV genomu yaklaşık 9600 nükleotid uzunluğundadır. 5' ve 3' ucu protein kodlamayan bölgeler ile yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlayan open reading frame(ORF)bölgesinden oluşur. Yapısal proteinler;kor protein(c) ve zarf glikoproteinlerinden(E1 ve E2) oluşmaktadır. p7,NS2,NS3,NS4A,NS4B,NS5A VE NS5B yapısal olmayan proteinleri oluşturur(12). Yapısal olmayan proteinler viral replikasyon ve olgunlaşma için gereklidir. Bu nedenle de antiviral tedavi için çekici hedeflerdir. NS5B proteini RNA bağımlı RNA polimeraz etkinliğindedir(13). Kor proteini N terminal hidrofilik ve C terminal hidrofobik yapılarından oluşur ve viral nükleokapsid formasyonunu oluşturur(14). E1 ve E2 olarak adlandırılan zarf glikoproteinleri virüsün hücreye girişi,endosomal membran ile füzyonu dahil olmak üzere HCV yaşam döngüsünün farklı aşamalarında önemli rol oynarlar. E2 glikoproteini üzerinde ilk 30 aminoasitlik bölüm çok değişken bölge olarak adlandırılır. Konak immün yanıtından kaçışta önemlidir(15). P7 proteini viral partiküllerin birleşimi ve hücreden çıkışı için gerekli olup(iyon kanalı aktivitesi) RNA replikasyonunda rolü yoktur(16)NS2 proteini NS2/NS3 kompleksinin ayrılması için gerekli olan sistein proteazdır. NS2 proteaz her ne kadar RNA replikasyonu için gerekli olmasa da NS2/NS3 kompleksinden NS3 serbestleşmesini sağladığı için dolaylı olarak görev alır(17)NS3-4A kompleksinde;NS3 ve bir kofaktör olan NS4A arasında nonkovalent bağlar bulunur. NS3 serin proteaz,NTPaz/RNA helikaz aktivitesi gösteren multifonksiyonel proteindir. NS4B hidrofobik karakterde integral membran proteinidir. NS4B membran ağlarının değişikliğini artırarak HCV replikasyon kompleksinde iskele görevi görür(18). NS5A,HCV RNA replikasyonunun düzenlenmesinde önemli rolü olan membran ilişkili fosfoproteindir.

Tartışmalı bir konu olmakla birlikte NS5A'nın interferon alfa tedavisine yanıtta rol oynadığı düşünülmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada NS5A'da bulunan interferon sensitivitesini belirleyen bölgedeki mutasyonlar ile interferon alfa'ya olumlu yanıtın arttığı tespit edilmiştir(19). NS5B, RNA bağımlı RNA polimeraz içeren membran proteini olup replikaz kompleksinin katalitik bölgesi olarak değerlendirilir. NS5B'nin NS3 proteinin enzimatik aktivitesi sonrasında nükleozid/nükleotid analogları ve siklosporin A gibi nonnükleozid küçük molekül inhibitörleri için hedef olduğu kanıtlanmıştır(şekil 2)(20).

B)Replikasyon

HCV virüs replikasyonu 7 aşamalık bir döngüde gerçekleşmektedir:

1)Bağlanma;lipoproteinlerle çevrili olan HCV virüsü hedef hücreye CD81,LDL reseptörü,Niemann-Pick-C1-like1(NPC1L1),EGF reseptörü,DC-SIGN,L-SIGN,human scavenger reseptör-B1(SR-B1),CLDN1 VE okludin(OCLN)gibi hücre yüzey reseptörleri ile tutunur.

2)Giriş;tutunma sonrası virüs klatrin aracılı endositoz ile hücreye girer.

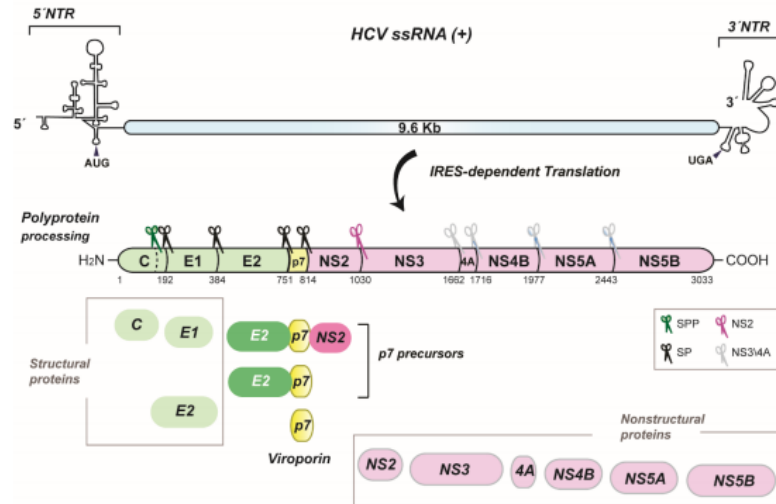
3)Soyulma;Endozomdaki düşük pH hücresel ve viral membranları eritir ve kapsid yapısı bozulur.Soyulma sonrası pozitif sarmallı RNA sitoplazma içine salınır.

4)Translasyon;Genomik RNA prekürsör poliproteinlerin üretimini sağlar ve konak ile virüsteki proteazlarla tekli proteinlere dönüşümü sağlar.

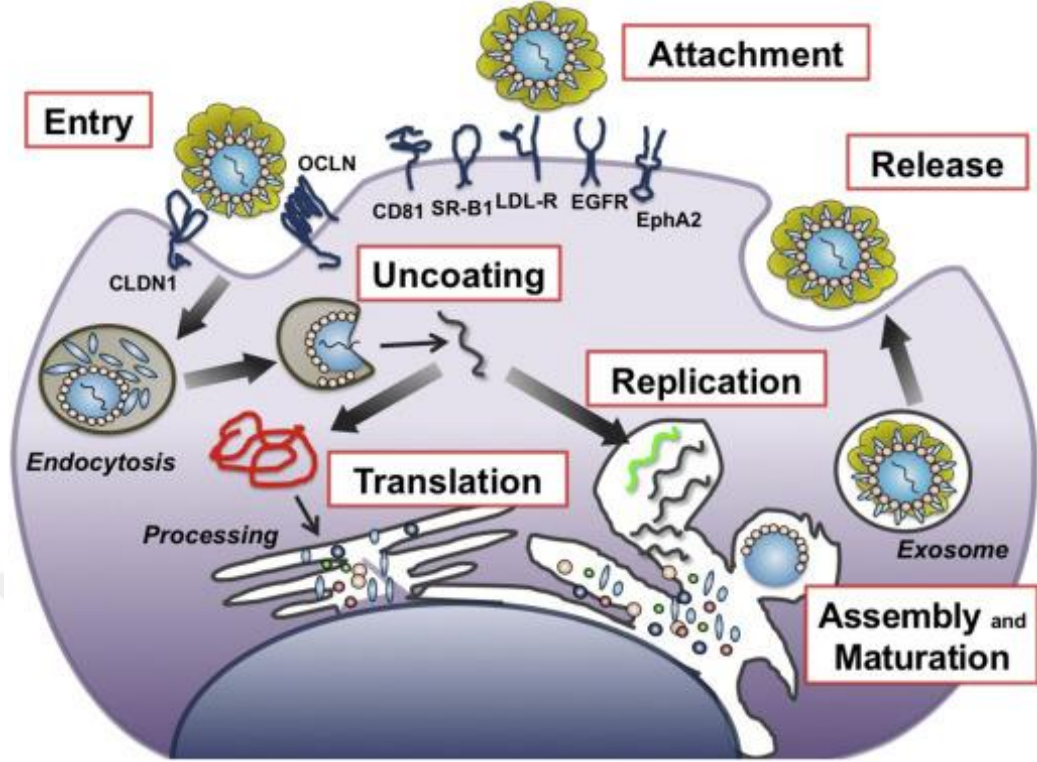
5)replikasyon;Yapısal olmayan proteinler ile bazı konak faktörleri replikatif negatif sarmal vasıtasıyla HCV RNA genomlarını sentezleyen replikasyon kompleksini oluştururlar.

6)Matürasyon;Viral prekürsörlerin birleşimi virionun E1 ve E2 glikoproteinlerini de kazandığı endoplazmik retikulumda gerçekleşir.

7)Ayrılma;Egzositoz veya hücreden bağımsız mekanizmalarla hücreyi terkeder(şekil 3)(21)



Şekil 2:HCV'nin genetik organizasyonu



Şekil3:HCV replikasyon fazları

C) Genetik çeşitlilik

Quasispecies(türümsü)aileleri arasındaki farklılık genomun hızlı değişen parçalarındaki(hypervariable region)değişiklikten kaynaklanır. Zamanla tek bir dominant sekans değişir ve yerine dış faktörlere bağlı olarak(konağın immün sistemi gibi)quasispecies üzerindeki bir veya daha fazla minör popülasyon yer değiştirir(22).Quasispecies'in klinik etkileri henüz tam olarak aydınlatılamamasına rağmen virüsün varoluşuna ve tedaviye direncinde rol alabileceği düşünülmektedir. Quasispecies farklılığı fazla olan 59 kronik HCV hastasında yapılan bir çalışmada HCV RNA seviyesi yüksek ve HCV enfeksiyon süresi beklenenden uzun saptanmıştır. Quasispecies farklılığı fazla olan hastalarda diğer hastalara nazaran interferon tedavisine yanıt daha kötü saptanmıştır(23). HCV'deki bu genetik çeşitlilik dolayısıyla virüs yaşamını devam ettirmekte ve virüse karşı koruyucu immünite oluşamamaktadır(22,24). Bu heterojenite virüse karşı aşı gelişimini de olumsuz etkilemektedir.

D)İmmünopatogenez

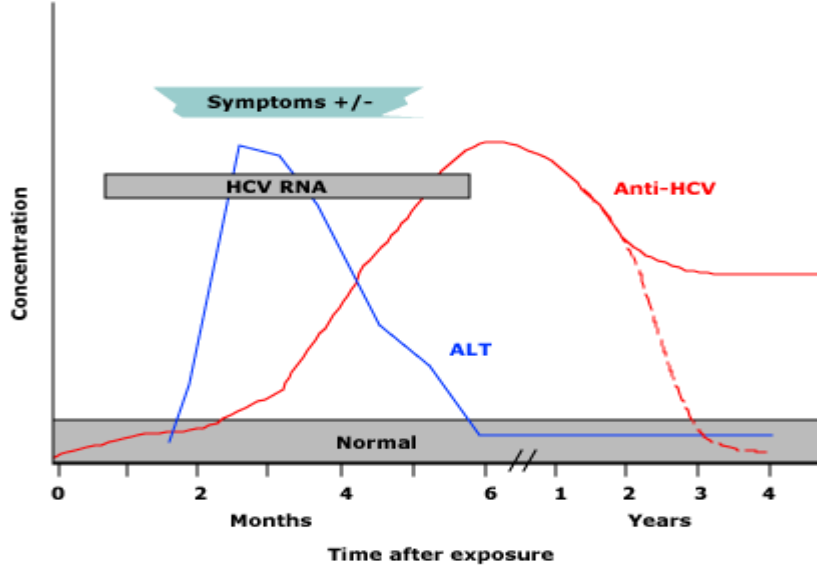
HCV ile oluşan akut ve kronik enfeksiyonlarda karaciğer hasarından sorumlu mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir. Primer HCV enfeksiyonunda karaciğerde gelişen hücre hasarı viral replikasyon ve enfeksiyona bağlı değil de,konakçının immün cevabına bağlı olarak oluşur. Viral replikasyon direkt olarak sitopatik etki oluşturmaz.(25)

Konakçının genetik faktörleri virüsün patogenezinde rol oynar.Yapılan çalışmalar sonucu rastlantısal olarak benzer HCV enfeksiyonlarına maruz kalmış kişilerden bazıları iyileşirken diğerlerinde enfeksiyonun devam ettiği gösterilmiş(26). Ayrıca Afrika kökenli Amerikalı'lar ile HIV enfekte bireylerde HCV enfeksiyonunun daha yaygın olduğu saptanmıştır(27). Persistan enfeksiyonu olan kişilerde özellikle HLA ve λ -IFN genlerinin spontan rezolüsyonu olan kişilere göre daha farklı olduğu bulunmuş(28). HCV ile enfekte hastalarda 19. kromozomda bulunan IL-28B(λ -IFN 3) gen bölgesindeki nükleotid polimorfizmlerinin,spontan iyileşme ve tedavi yanıtıyla olan yakın ilişkisi tespit edilmiştir(29).

İmmünolojik çalışmalar hücresel immün cevabın 1-2 ay,hümorale immün cevabın ise 2-3 ay kadar geç ortaya çıktığını göstermektedir(30). Virüs karaciğeri enfekte ettikten sonra ilk savunma karaciğerde yoğunlukları periferik dolaşımdan daha fazla olan NK(natural killer)hücreleri tarafından oluşturulur. Bu hücreler virüsün direkt ortadan kaldırılmasına ya da enflame dokuya sitokin,kemokin gibi inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yardımcı olur. Ancak HCV'deki yapısal ve yapısal olmayan proteinler,NS3/4A proteaz,TLR3 ve IRF3(interferon regulatory factor 3) RIG1(dsRNA binding protein)aktivasyonunun immün sistemden kaçışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(31). Ortamda bulunan antijen sunan hücreler sitotoksik T hücre yanıtını başlatır. Sitotoksik T lenfositler de karaciğer hasarının ana nedenlerindendir. Sitotoksik T lenfositlerin hem direkt sitotoksik etkisi hem de ortama daha fazla sitokin çekmesiyle hasarın şiddeti artabilir.

Enfekte insanlarda HCV RNA maruziyetten birkaç gün sonra,sıklıkla karaciğer enzim yüksekliğinden 1-4 hafta önce plazmada tespit edilebilir(25). Viremi

enfeksiyonun 8-12.haftasında pik yapar ve daha sonra %85-90 plato çizer ya da düşük seviyelerde varlığını devam ettirir(şekil 4)(32).



Şekil 4: hepatit C de laboratuvar bulguları

E)Hepatit C enfeksiyonlarında doğal seyir

1)Akut hepatit C:HCV'ye maruziyet sonrası ilk 6 ayı tanımlamaktadır.Akut HCV enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik seyrettiği için tanı konulması zordur.CDC'nin 2015 raporunda tahmini olarak 33900 yeni akut HCV enfeksiyonu olması gerekirken bunların sadece 2436 tanesi bildirilmiştir(33).

Akut hepatit C için CDC 2016 sınıflamasında klinik tanımlama;ateş,baş ağrısı,iştahsızlık,bulantı,kusma,ishal karın ağrısı gibi akut viral hepatit semptomları ve sarılık veya akut hastalık boyunca pik serum alanin aminotransferaz(ALT) düzeyinin >200 IU/L olması olarak tanımlanırken,

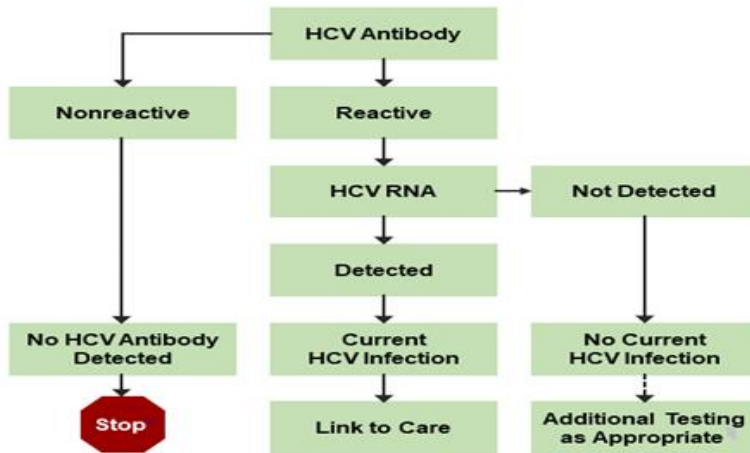
Laboratuvar tanımlaması;hepatit C antikor(anti HCV)testinin pozitif olması yanında,HCV RNA'nın ya da HCV antijeninin pozitif olması olarak tanımlanmıştır.

Olası vaka tanımlaması;klirik kriterleri karşılayan anti HCV pozitif(PCR ve antijen sonucu belli değil)hastalardan son 12 ay içinde anti HCV serokonversiyonu gösterilememiş olan hastalar olarak tanımlanırken,

Kesin vaka tanımlaması ise klinik kriterleri taşıyan hastalardan HCV RNA ya da antijen testinin pozitif olması veya negatif anti HCV,HCV RNA ya da HCV antijen sonuçlarını takip eden 12 ay içinde bu testlerin birinin pozitifleşmesidir(serokonversiyon)(34).

Akut HCV’de ALT düzeyi genellikle normalin 10-20 katı yükselir ancak literatürde 5185 ünit/L’ye kadar yükselen vakalar saptanmıştır. Total Bilüribin seviyeleri de hemen her vakada yüksek seyreder. Semptomatik akut HCV hastalarında karaciğer fonksiyon testleri(KCFT)semptomlar başlamadan hemen önce yükselir,anti HCV testi de genellikle vireminin 5-7.haftalarında pozitifleşir(35). HCV için taramaya anti HCV bakılarak başlanmalıdır. Eğer test sonucu pozitif gelirse HCV RNA ile testin doğrulanması gerekir. Ancak bağışıklığı baskılanmış grupta anti HCV oluşumu 12-48 haftaya kadar uzayabilir. Bu nedenlerle son 6 ay içinde hepatit C için riskli temas durumu ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda HCV RNA testi önerilmektedir(36).

Anti HCV’nin pozitif,HCV RNA’nın negatif saptandığı durumlarda hepatit C’yi daha önce geçirmiş olabilir ya da yanlış pozitiflik olabilir,bu durumda başka bir HCV antikor testi ile değerlendirilebilir. Fakat hastanın son 6 ay içinde şüpheli temasının olması ya da hastada hepatit C kliniğinin olması durumunda HCV RNA testi tekrarlanmalıdır(37).(şekil 5)



Şekil 5: CDC tarafından önerilen HCV tanı algoritma şeması

Ülkemizde akut hepatit C sıklığı TSİM(Temel Sağlık İstatistikleri Modülü)verilerine göre son 12 yılda progresif olarak düşmektedir. 2005 yılında 1145 olan olgu sayısı 2016 yılında 135'e düşmüştür. Ancak 2017 yılı ilk 6 ayında olgu sayısının 124'e ulaşması,bu yıl içinde olgu sayısında artışın habercisi olabilir(38).

Hepatit C için test yapılması önerilen gruplar;i.v ilaç bağımlılığı olanlar,intranazal madde kullanımı,hemodiyalize girenler,HCV enfekte olan hastanın kanı ile temas edenler,enfekte anneden doğan çocuklar,organ ve kan transfüzyonu yapılmış kişilerin donörlerinde daha sonra HCV enfeksiyonu saptanması, mahkumlar, HIV enfekte hastalar,özellikle ALT yüksekliği olan açıklanmayan kronik karaciğer hastalığı olanlar,solid organ donörleri,multipl parnteri olan kişiler olarak sayılabilir(39).

Hastalara antiviral tedavi başlamanın yanında K.C hasarının ilerlemesini engelleyecek eğitim verilmelidir. Özellikle alkol kullanımı olan kişilerde fibröz derecesi daha hızlı ilerlediği ve hepatoselüler karsinomların daha sık görüldüğü tespit edilmiştir(40). HBV ve HIV koenfeksiyonu olan HCV hastalarında da prognoz daha kötü olduğu tespit edilmiş olup hepatit C varlığı tespit edilmiş olan tüm hastalara hepatit B yüzey antijeni(HBsAg)ve anti HIV testi bakılmalıdır(41). Bu sebeble hastalara koenfeksiyonlar konusunda bilgi verilmeli,gerekenlere aşı önerisi yapılmalıdır. Obezite ve metabolik sendromlu hastalarda altta yatan insülin direnci hepatit C hastalarında fibrozisin ilerlemesine neden olan nonalkolik karaciğer yağlanması artırmaktadır(42). Aşırı kilolu ya da obez hastalarda insülin direncini azaltmak için diyet,egzersiz ve medikal tedaviler düzenlenebilir(43). Hiperlipidemisi ve kardiyovasküler komorbiditesi olan hastalar lipid düşürücü ilaçlarda fayda görebilir. Yapılan prospektif çalışmalar sonucunda statinlerin bu hastalarda güvenli ve yararlı olduğu gösterilmiştir(44)

Hepatit C'ye bağlı karaciğer hasarının ağırlığı tedavi başlangıcı ve prognozunda önem taşımaktadır. İlerlemiş hastalığı olanlar HCV tedavisine daha az yanıt verse de yaşam şansını en fazla artıran ilaçlardır(45).Karaciğer biyopsisi ile K.C'deki hasarın ve yağlanmanın derecelenmesinde,tedavi planlanmasında,hepatit C dışı başka bir ajanın varlığını ekarte etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Metavir fibröz skoru(F0-F4), İshak fibröz skoru(F0-F6) karaciğerdeki kollajan

miktarını belirlemede kullanılmaktadır(46). Noninvaziv yöntemlerden rutin kan testleri (ALT,AST,albümin,bilirubin,INR,tam kan sayımı),serum fibröz marker paneli,transient elastografi,görüntüleme yöntemleri(USG,BT gibi)kullanılabilir. Kan testlerinden bakılabilen AST'nin trombosit oranı(APRi),fibrozis 4(FIB-4)skoru,USG ve diğer görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilen K.C yüzey nodüleritesinin varlığı,portal hipertansiyon durumunda dalak büyüklüğü K.C hasarı konusunda bilgi sağlar(47). Köprüleşme nekrozu ve sirozu olan hastalar daha sıklıkla kontrol edilmeli,hepatotoksik ilaçlardan(aşırı doz asetaminofen>2gram/gün,bazı bitkisel takviyeler gibi),nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi nefrotoksik ajanlardan uzak durmalıdır. Ayrıca bu hastalar K.C kanseri ve özefagus varisleri açısından sıkı takip edilmelidir(48).

Bulaşın önlenmesi için hepatit C hastalarının diş fırçası,traş aletleri kişiye özel olmalı,kanama bir yara olduğunda diğerlerinin kanına teması önlemek için üzeri örtülmeli,kan bağışı yapmamalı,organ bağışı,sperm bağışı öncesinde mevcut hastalığını anlatması gerekir.Hepatit C'nin cinsel yol ile geçişi düşüktür bu nedenle bariyer yöntemlerinin kullanılması için bir sebep değildir ancak HIV koenfeksiyonu,multipl partner varlığı,cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonlar için bariyer yöntemi kullanılabilir.Madde bağımlılığı olanlar tedavi olmalı,olmak istemeyenler ise enjektör ve madde hazırlamada kullanılan diğer malzemeleri paylaşmamalı,yeni ve steril enjektörleri tercih etmeli,enjeksiyon sonrası yara yerini alkol ile dezenfekte etmeli,enjektör kullanımından sonra güvenli,delinmez bir kaba atmalı,evde HCV enfekte bir hastanın kanı ile temas eden yüzey olduğunda eldiven giyilerek 1/10 'luk çamaşır suyu ile temizlenmelidir(39).

Akut hepatit C sonrası hastaların %50-90'ı kronikleşir.Sarılıkla seyreden semptomatik hastalar,kadın cinsiyet,genç yaş ve IL28B'de genetik polimorfizm spontan klirensle ilişkili olsa da oran düşüktür. Akut hepatit C'de kronikleşmesini beklemek yerine tedavi edilmesi önerilmektedir. Hastaları akut dönemde tedavi etmek oldukça yüksek klinik başarıyı beraberinde getirmekte ve maliyet etkin bulunmuştur(49). İnterferon'suz,Sofosbuvir bazlı rejimlerle %90'ın üzerinde kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. Akut hepatit C'de interferonsuz tedavilerin süresi netleşmemiştir.Sofosbuvir ve ribavirinin 6 ya da 12 haftalık kombinasyonu yüksek

kalıcı virolojik yanıt elde etmek için yetersiz bulunmuş(50,51).8 haftalık sofosbuvir/ledipasvir kombinasyonu (genotip1,4,5,6) ile ritonavir, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir (genotip 1 b) ilk önerilen tedavi seçenekleridir(52). Tedavi bitimi sonrası kalıcı virolojik yanıtı saptamak için 12 ve 24.hafta kontrol HCV RNA bakılması önerilmektedir. Akut hepatit C hastalarında interferon ile yapılan tedavilerde %98'lere ulaşan kalıcı virolojik yanıt(SVR24)saptanan çalışmalar mevcuttur(53). Ülkemizde DEA'lar yürürlükteki Sağlık Uygulama Tebliği'nde geri ödeme kapsamında olmadıkları için, AHC tedavisinde bir kontrendikasyon olmadığı sürece, PegIFN kullanılabileceği akılda tutulmalıdır.

Hepatit C tedavisindeki amaç;HCV ilişkili hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonlar önlemek(K.C nekroinflamasyonu,fibrozis,siroz,HCC gibi),yaşam kalitesini artırmak ve HCV bulaşını önlemektir.

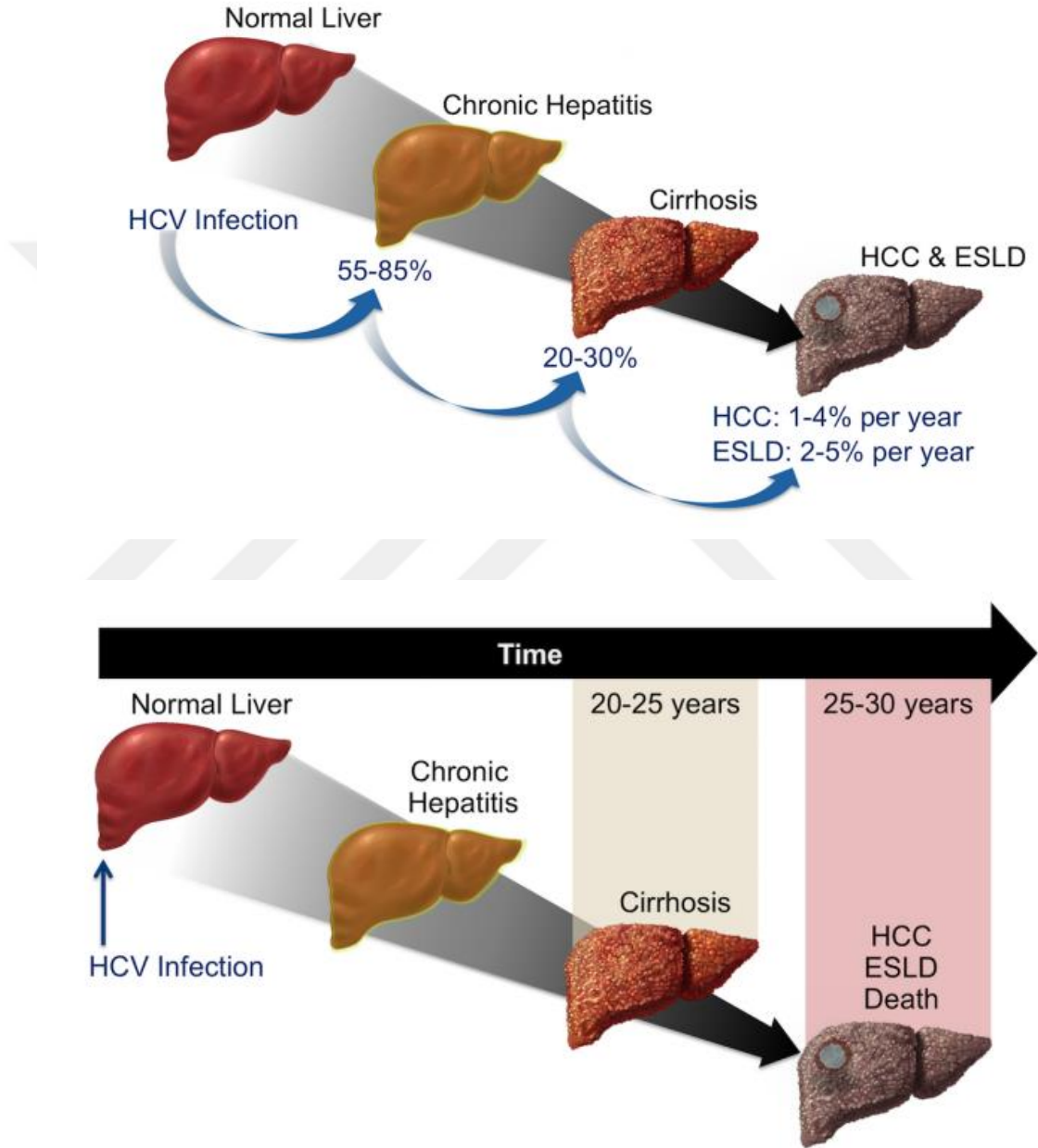
2) Kronik hepatit C

Akut hepatit C enfeksiyonunun 6. ayından sonra serumda tespit edilebilir HCV RNA'nın varlığıdır. Kronik hepatit C'nin spontan rezolüsyonu nadirdir. Kronik hepatit C tanısı almış hastaları değerlendirirken tedaviyi ve hasta yönetimini sağlayacak K.C hasarını gösteren fibröz derecesini,sirozu araştırmak gerekir. Hasta ve virüs kaynaklı faktörler(genotip,fibröz skoru,daha önce aldığı antiviral tedaviler,böbrek fonksiyonları ve halihazırda aldığı ilaçlar tedavi seçimini belirlemektedir. HCV ilişkili komorbiditeler(kriyoglobulinemi,otoimmün hastalıklar, HCV ilişkili böbrek hastalığı gibi)belirtilmeli ayrıca eşlik eden koenfeksiyonlar açısından taranmalıdır.

Hasta anamnezinde yorgunluk,kolay morarma,alt ekstremitede ödem,kilo kaybı,kaşıntı,karında şişlik,konfüzyon ve uyku bozuklukları gibi tüm sistemlerin araştırması yapılmalıdır. Fizik muayenede spider anjiom,palmar eritem,tırnak bozuklukları,çomak parmak,Dupuytren kontraktürü, jinekomasti, testiküler atrofi, kaput medusa, asit, hepatomegali, splenomegali, sarılık ve asteriksiz araştırılmalıdır. Kronik hepatit C hastaları %20-30 oranında siroza ilerler ve HCV ilişkili sirozlarda yıllık %2-7 son dönem karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma dönüşme ihtimali vardır(şekil 6,7)(54). Prognozu ve operabilityi değerlendirmek için Child Pugh skoru yaygın kullanılmaktadır(şekil8) .

3) Okült hepatit C

Seronegatif okült hepatit C(anti HCV ve HCV RNA negatif) ve seropozitif okült hepatit C(anti HCV pozitif,HCV RNA negatif)olarak ikiye ayrılır.Okült hepatit C karaciğer ve periferik kan mononükleer hücrelerde HCV RNA gösterilmesi ile tanı konur.Aile içi bulaş,heteroseksüel cinsel yolla bulaş bildirilmiştir(55).



Şekil 6,7: Kronik hepatit C klinik seyri

F)Kronik hepatit C Tedavi Endikasyonları

Tedavi deneyimi olmayan (tedavi naif) ya da tedavi deneyimli tüm KHC hastaları, bir kontrendikasyon olmadığı sürece DEA ilaç tedavisi için adaydır. Tedavi için öncelikli hasta grubunu, METAVIR skoru F3/4 evresinde olan hastalar, dekompanse sirozu olanlar, HIV ve HBV koinfeksiyonu olanlar, karaciğer transplantasyonu endikasyonu olanlar, karaciğer transplantasyonundan sonra HCV enfeksiyonu rekürens gösterenler, KHC'ye bağlı alkolik olmayan hepatosteatozu olanlar, ilerlemiş ekstrahepatik bulguları olanlar, HCV bulaştırma riski olanlar (damar içi uyuşturucu bağımlıları, homoseksüeller, hamile kalmak isteyenler, hemodiyaliz hastaları ve mahkumlar) ve gerçekleştirdiği işlemler nedeniyle bulaştırma eğilimi olan sağlık çalışanları oluşturur. METAVIR skoru F2 evresinde olan hastalarda tedavi kararı bireyselleştirilmelidir. METAVIR skoru F0/1 evresinde olan ve ekstrahepatik bulguları olmayan hastalarda tedavi geciktirilebilir. Karaciğer dışı komorbiditelere bağlı sınırlı ömür beklentisi olan hastalara da tedavi önerilmez(56)

	1	2	3
Ascit	Yok	Hafif	Şiddetli
Billirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zamanı			
Uzama (sn)	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

A: 5-6 (İyi kompanse hastalık) B: 7-9 (Ciddi fonksiyonel bozukluk) C: 10-15 (Dekompanse siroz)
(Perioperatif morbidite ve mortalite Child A: %10, Child B: %30, Child C: %82)

Tablo 4. Karaciğer sirozlu hastalarda yaşam şansı

Child-Pugh	1 yıl yaşam	2 yıl yaşam
A	%100	%85
B	%80	%60
C	%45	%35

Şekil 8: Child Pugh Skor

G) Tedaviye yanıt kriterleri

Kalıcı virolojik yanıt :Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) serumda HCV RNA'nın saptanamaması (<15 IU/ml).

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

H)Tedavi öncesi değerlendirme

Tedavi öncesi değerlendirme tüm hastalara yapılmalıdır. Bu değerlendirme sırasında şu noktalar detaylı olarak aydınlatılmalıdır:

- Gebelik testi (doğurganlık çağındaki kadınlara)
- Hepatit A ve B aşılması
- Sirozlu hastalarda pnömokok aşısı
- Sirozlu hastaların hepatosellüler kanser (HSK) yönünden taranması
- Renal fonksiyonların durumu
- İlaç etkileşimleri
- Genotip tayini
- HCV bulaşı konusunda eğitimi

Hepatit C virusu ile infekte olan her hasta hepatit C tedavisi yönünden değerlendirilmelidir. Karaciğer dışı sebeplerle veya nakil dışı hepatosellüler kanser (HCC)nedeniyle yaşam beklentisi 1 seneden az olan hastalar dışındaki bütün hastaların tedavi edilmemesinin haklı bir gerekçesi yoktur.(57)

Tedaviden önce HCV genotipi ve genotip 1 olanlarda subtip tayini yapılmalıdır. Tedavi şekli ve süresi genotip ve subtipten değişmektedir. Genotip ve subtip tayini için 5' transkripsiyon olmayan bölge ve core kodlayan bölge veya NS5B kodlayan bölgeyi analiz eden bir test kullanılmalıdır. Genotip 1 olan hastalarda subtip tayini yapılmadığı takdirde hastalar G1a ile infekte gibi tedavi edilmelidir.

Karaciğer hastalığının evresi tayin edilmelidir.İleri karaciğer hastalığının varlığı tedavi süresini ve rejimini ve tedavi sonrası prognoz ve takibi belirler.İleri karaciğer hastalığını belirlemede invaziv olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Eğer yöntemler arasında uyumsuzluk varsa veya klinikle bağdaşmayan bulgular elde edilirse; başka bir karaciğer hastalığının varlığının ayırt edilmesi gerekirse

(otoimmün karaciğer hastalıkları veya steatohepatit gibi)karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.(57)

Komorbid durumlar araştırılmalıdır. Hepatit B veya HIV koinfeksiyonu yönünden araştırma yapılmalıdır. Alkol kullanımı sorgulanmalı, varsa kısıtlanmalıdır. Karaciğeri etkileyebilecek bütün durumlar gözden geçirilmelidir. Bu bağlamda; kalp yetmezliği, böbrek bozuklukları, ilaç kullanımı, diyabet ve obesite, otoimmünite ve karaciğeri ilgilendiren genetik bozukluklar araştırılmalıdır. Eğer bazı hastalara tedavi için öncelik verilecekse ileri karaciğer hastalığı olanlar, ekstrahepatik tutulumu olanlar, hepatit C bulaştırma riski yüksek olanlara öncelik verilmelidir. Hasta hepatit B ve hepatit A için bağışık değilse aşılamları yapılmalıdır. Siroz ise pnömokok aşısı yapılmalıdır.(57)

Hastalara hastalıkları ile ilgili bilgi verilmelidir. Hastalara hastalığın bulaşma şekilleri ve hijyen tedbirleri konusunda bilgi verilmelidir. Tedavi sırasında gebeliğin engellenmesi konusunda bilinçlendirilmelidir.

Hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Hastaların kullandığı ilaçlar sorgulanmalı ve ilaç etkileşimleri örneğin <http://www.hep-druginteractions.org> sitesinden araştırılmalıdır. Bir süre ara verilebilecek ilaçlar (PPI ve statinler gibi) kesilebilir. Kontrendike olan ilaçların yerine mutlak endikasyonları varsa benzer etkiye sahip diğer ilaçlar verilmelidir. Böbrek yetmezliği, dekompanse olma gibi bazı ilaçlar için kontrendikasyon sayılan durumlar bilinmeli ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir.(57)

Bazal direnç mutasyonlarına şu durumlarda bakılabilir: Genotip 1a olup elbasvir kullanacaklarda bazal NS5A direnç mutasyonları, genotip 1a olup simeprevir kullanacaklarda Q80K mutasyonu, NS5A'ya etkili ilaç kombinasyonu kullanıp cevapsız olan hastalarda tekrar NS5A'ya etkili ilaç kombinasyonu kullanılacaksa bazal NS5A dirençleri bakılabilir. Eğer bazal direnç bakılamıyorsa tedavi rejimi direnç var olan hastalarınki gibi ayarlanmalıdır.

Tedavi verilemeyen hastalar izlenmelidir. Eğer her hastaya tedavi verilemiyorsa, tedavi almayan hastalar en geç 6 ayda bir karaciğer hastalığının durumu bakımından değerlendirilmelidir. Çok hafif fibrozisi olanlar senede bir değerlendirilebilir.

Hastaların karaciğeri bozabilen diğer durumlar bakımından (alkol, diyabet, kilo fazlalığı) kontrolleri de yapılmalıdır.(57)

Tedavi başlanan hastalardan 4 haftada bir tam kan sayımı ve biyokimya,4.haftada HCV RNA ve tedavi bitiminde tam kan sayımı,biyokimya ve HCV RNA bakılmalıdır.

I)Tedavi sonlandırma kriteri

Tedavinin 4 haftasında HCV-RNA pozitifse tedavinin 6 haftasında HCV-RNA tekrar bakılır,düşme eğilimi varsa tedaviye devam edilir, yükselme eğiliminde ise (1 log) tedavi kesilir. Tedavi sırasında ALT yüksekliği gelişen hastalarda 4. haftada ALT seviyesinde 10 kat artış saptandığı durumda tedavi kesilmelidir. Tedavinin 4. haftasında,10 kat < ALT (10 kata kadar yükseklikte) saptandığında semptomlar sorgulanmalı, halsizlik, bulantı, kusma, sarılık veya bilirubin, alkale fosfataz ve INR seviyelerinde tedavi başlangıcına göre anlamlı yükselme olan hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır. 4.haftada 10 kattan daha az ALT yüksekliği olan asemptomatik hastalarda testler 6.ve 8.haftalarda tekrarlanmalı,yükseklik devam ediyorsa tedavi sonlandırılmalıdır.(57)

J)KVY sağlanan hastalarda izlem

Tedavi bittikten sonra 12, 24. ve 48. haftada HCV-RNA ve ALT takibi yapılmalıdır. Non sirotik hastalarda tedavi bitiminden sonra 48. Haftada HCV-RNA negatif ise takipten çıkartılabilir. Sirozu/ileri fibrozisi (metavir 3-4, ishak ≥ 4) olan hastalarda ultrasonografi ve AFP ile HSK yönünden takibe devam edilmelidir. HCV bulaş riski devam eden hastalarda yılda bir defa HCV-RNA bakılmalıdır. İmmünsüpresif tedavi veya kemoterapi alan hastalarda HCV rekürrens takibi yapılmaz.

K)KVY sağlanamayan hastalarda izlem

Yeni tedaviler açısından değerlendirilmelidir.Sirozu/ileri fibrosis (metavir 3-4, ishak ≥ 4) olan hastalarda ultasonografi (6 ayda bir) ve AFP ile HSK yönünden takibe devam edilmelidir. Sirozlu hastaların takibi yapılmalıdır. Özellikle portal hipertansiyon açısından endoskopik değerlendirmeler de diğer sirozlu hastalardaki

gibidir. Non sirotik hastalar 6 ayda bir, tam kan, biyokimya ve INR testleri ile takip edilir.(57)

L) Hepatit C enfeksiyonu tedavisinde yan etkiler

DEA ilaçlar genel olarak iyi tolere edilir. Tedavinin kesilmesine neden olabilecek ciddi yan etkilerin görülme sıklığı düşüktür.

Sofosbuvir/ledipasvir:SOF/LDV tedavisini 8, 12, 24 hafta kullananlarda tedaviyi yan etki nedeniyle kesme oranları sırasıyla %0, <%1 ve %1; SOF/LDV+RBV kombinasyonunda ise sırasıyla <%1, %0 ve %2 olarak bildirilmektedir. Klinik çalışmalarda plaseboyla karşılaştırıldığında yorgunluk ve baş ağrısının daha sık olduğu bildirilmektedir. SOF/LDV'nin RBV ile kombinasyonunda yan etkiler tek başına RBV kullanımıyla benzerdir. SOF alan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon SOF bazlı tedavi alan az sayıda hastada bildirilmiştir;ancak nedensel bağlantı kesin olarak kanıtlanamamıştır(59).

Sofosbuvir/veltapasvir: SOF/VEL tedavisini 12 hafta kullananlarda tedaviyi yan etki nedeniyle kesme oranı <%1 olarak bildirilmektedir. Klinik çalışmalarda plaseboyla benzer yan etkiler görülmüştür. SOF/VEL alan hastalarda en sık görülen yan etkiler, yorgunluk ve baş ağrısıdır. SOF/VEL, RBV ile kombine kullanıldığında görülen yan etkiler RBV monoterapisine benzerdir. SOF kullanan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir(56).

Ritonavirle güçlendirilmiş paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir:Klinik çalışmaların güvenlik analizlerinde en sık yan etkilerin, kaşıntı, yorgunluk, bulantı, asteni ve uykusuzluk olduğu bildirilmektedir. Daha sık görülen yan etkiler RBV ile ilişkilidir; ancak kaşıntı üç DEA kombinasyonu tedavisinde de görülebilir. Yapılan araştırmalarda ciddi yan etkilerin oranı <%2.5 ve yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmesi oranı %1-2 olarak bildirilmektedir. Hemogloblin düzeyinde azalma RBV ile ilişkilidir ve tedaviden sonra dördüncü haftada daha sık saptanmaktadır. Hemogloblin düzeyindeki azalmalar RBV doz ayarlaması gerektirebilir. Asemptomatik serum ALT yükselmeleri genellikle tedaviden sonra ilk dört haftada görülür;ancak tedavinin sürdürülmesine karşın müdahale edilmeden geriler ve bu

tabloya eşzamanlı bilirubin artışları eşlik etmez. Üçlü tedaviye RBV eklenen veya eklenmeyen hastalarda hemolizle ilişkili ve PTV'nin bilirubin transportunu inhibe etmesine bağlı geçici indirekt bilirubin artışları bildirilmektedir. Sirotik hastalarda total bilirubin artışı daha sık görülmektedir. Östrojen içeren tedavi kullanan hastalarda ALT düzeylerinde yükselme riski daha yüksektir(56).

Grazoprevir/elbasvir: GRZ/EBV alan hastalarda ciddi yan etki oranları bu kombinasyonun RBV'le birlikte kullanımında %2.6 ve RBV'siz kullanımında %2.4 ve tedaviye ara verme oranları ise sırasıyla %0.3 ve %0.1 olarak bildirilmektedir. GRZ/EBV'nin RBV'siz kombinasyonu genel olarak daha iyi tolere edilmektedir. En sık görülen yan etkiler, halsizlik, baş ağrısı ve bulantıdır; ancak oranlar plasebo kollarından daha farklı değildir. Faz II ve III çalışmalarında tedavi başladıktan ortalama 10 hafta sonra normal değerin beş katını aşan asemptomatik ALT yükselmeleri saptanmıştır. Bu yan etkiler, tedavi sürerken veya tedavi sona erdiğinde kendiliğinden gerilemiştir. Üç hastada (%0.18) ALT yükselmesi nedeniyle tedavi kesilmiştir(56).

Daklatasvir: DCV'in SOF ile kombinasyonunda yorgunluk, baş ağrısı ve bulantı görülebilir. DCV+SOF'un RBV ile birlikte kullanıldığında görülen yan etkiler RBV'nin bilinen güvenlik profiline uygundur. SOF kullanan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir(56)

Simeprevir: SMV'nin SOF ile birlikte 12 haftalık kombinasyon tedavisinde bildirilen yan etkiler, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk ve kaşıntıdır. SMV alan hastalarda döküntü ve fotosensitivite görülebilir. Bu nedenle güneşten koruma önlemleri ve güneşe maruz kalmanın sınırlandırılması gereklidir. İndirekt hiperbilirubinemi olabilir; ancak RBV almayan hastalarda bilirubin düzeyindeki artış daha azdır. SMV'nin güvenilirliği ve etkinliği, ağır böbrek yetmezliği olan ya da diyaliz gerektiren hastalar da dahil olmak üzere HCV ile infekte olan hastalarda çalışılmamıştır(56).

Ribavirin: RBV içeren IFN içermeyen tedavilerde hafif anemi ortaya çıkabilir. Hemogloblin düzeylerinde azalma RBV ile kombine DEA alan hastalarda RBV'siz rejimlere göre daha sık ve fazladır. RBV'ye maruz kalan tüm hayvanlarda

ciddi teratojenik ve embriyosidal etkiler gösterilmiştir. Doğurganlık döneminde olan tüm kadınlara ve cinsel partnerlerine tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir. Ribavirin için gebelik varlığı veya doğum kontrolünü istemeyenler, bebek emziren kadın, eş zamanlı ciddi medikal problem, ciddi enfeksiyon, kontrolü az olan kalp yetmezliği, KOAH, öncesinde ribavirin hipersensitivite öyküsü, didanozin ile birlikte uygulanması kesin kontrendike durumlarken anormal hematolojik değerler (Hb < 10 g/dl, nötrofil sayısı < 1.5x10⁹/L, trombosit sayısı < 90x10⁹/L), serum kreatinin > 1,5 mg/dl, hemoglobinopatiler, belirgin koroner arter hastalığı rölatif kontrendikasyonlardır.

Glomerüler filtrasyon hızı < 30 ml/dakika/1.73 m² olan hastalarda SOF kullanımı önerilmemekle birlikte, tedaviye acilen gereksinim duyulduğu ve başka seçenek olmadığı için SOF kullanılacaksa, uygun dozun henüz tam olarak belirlenememiş olması nedeniyle, böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Böbrek fonksiyonları bozulursa tedaviye ara verilmelidir. SOF/LDV, SOF/VEL veya SOF+DCV kombinasyonlarının hafif (CTB-A), orta (CTB-B) veya ağır (CTB-C) karaciğer yetmezliği olan olgularda doz ayarlaması gerekmeden kullanılabilceği bilinmelidir. CTB-B olan hastalar için önerilmeyen proteaz inhibitörlerinin, CTB-C dekompanse sirozlu hastalarda kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Doğurganlık döneminde olan kadınlara ve cinsel partnerlerine RBV içeren tedavi aldıkları süre boyunca ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmelidir. ALT düzeylerinde artış olursa, hastalar HBV koinfeksiyonu açısından değerlendirilmeli ve HBsAg ve/veya HBV DNA testleri yapılmalıdır(60).

Doz Modifikasyonları: Tedavi sırasında ağır anemi (hemoglobin < 10 gr/dl), gelişirse RBV dozu kademeli olarak azaltılmalıdır. Erişkinlerde ilk RBV doz azaltımı 200 mg/gün'dür. Eğer ikinci kez doz azaltmak gerekirse ek olarak 200 mg/gün daha azaltılır. Hemoglobin düzeyleri hızlı düşen hastalarda, özellikle başlangıçtaki hemoglobin düzeyi düşükse, dozun daha hızlı bir şekilde azaltılması gerekebilir. Hemoglobin 8.5 gr/dl'nin altına düştüğünde RBV tedavisi sonlandırılmalıdır(56). Hepatik alevlenme durumunda (ALT düzeyleri normalin 10 katı ve üstü) ya da nötrofil sayımına bakılmaksızın herhangi bir bölgede ciddi bir bakteriyel

infeksiyonun ortaya çıkması durumunda tedavi hemen durdurulmalıdır. Dekompanse sirozlu hastalarda sepsis gibi ciddi yan etkiler geliştiğinde tedavinin durdurulması gerekir. IFN içermeyen tedavinin kesilmesinden sonra yeniden başlatılmasının ve hastaların tedavi almadıkları gün sayılarının tedavinin etkinliği üzerine etkisinin nasıl olacağı bilinmemektedir(56).

M)Hepatit C ekstrahepatik manifestasyonlar

KHC birçok karaciğer dışı bulguyla seyredebilir.HCV ile infekte hastaların %40-74'ünde hastalığın seyri sırasında en az bir ekstrahepatik bulgu gelişmektedir (61,62,63). KHC olan hastaların %15-35'inde dolaşımda kriyoglobülinler saptanır. Bunların da %5-15'inde mikst esansiyel kriyoglobülinemi, sistemik vaskülit, periferik nöropati, Raynaud fenomeni ve membranoproliferatif glomerülonefrit gibi aktif klinik tablolar görülür. KHC hastalarında uzun süreli B hücresi stimülasyonu nedeniyle B hücreli Hodgkin dışı lenfoma riskinin de arttığı bildirilmektedir (64). Daha önceden iyi bilinen HCV ile ilişkili ekstrahepatik hastalıklara ek olarak, son yıllarda birçok kardiyovasküler, renal, metabolik ve santral sinir sistemi hastalığının HCV ile ilişkisi tanımlanmıştır. KHC hastalarında ekstrahepatik komplikasyonlar nedeniyle mortalite, KHC hastası olmayanlara göre iki kat artmıştır.Yeni DEA ilaç tedavilerinin kullanılmasıyla ekstrahepatik hastalıklara bağlı ölüm oranlarında azalma beklendiği bildirilmektedir

Kronik Hepatit C'yle Doğrudan İlişkili Ekstrahepatik Hastalıklar			
Hematolojik Hastalıklar	Otoimmün Hastalıklar	Dermatolojik Hastalıklar	Diğer
Esansiyel mikst kriyoglobülinemi	Subklinik otoantikor oluşumu	Lichen planus	Diabetes mellitus
Kriyoglobülinemik vaskülit	Tiroid hastalıkları	Lökositoklastik vaskülit	İnsülin direnci
Non-Hodgkin lenfoma	İmmün trombositopeni	Porphyria cutanea tarda	Fibromyalji
Monoklonal gammopatiler			Membranoproliferatif glomerülonefrit

Şekil 9:Kronik Hepatit C'de ekstrahepatik hastalıklar

III.GEREÇ VE YÖNTEM

SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 01.03.2016-30.09.2018 tarihleri arasında 18 yaşından büyük olup, enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurmuş ve yeni nesil direkt etkili antiviral tedavi almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta bilgileri ve tetkikleri retrospektif dosya taramaları ile temin edildi. Çalışmaya toplam 42 hasta dahil edildi ancak 3 hasta kontrollerine düzenli gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. Hasta dosyalarından tedavi öncesi, tedavinin 4.haftası, tedavinin 8.haftası, tedavinin 12.haftası ile tedavi bitimini takiben 12.hafta biyokimyasal, mikrobiyolojik tetkikleri incelendi.

Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (19.12.2018 tarih ve 787 sayılı) alındı.

1.Değerlendirmeye Alınan Parametreler

Hastalara ait bilgiler retrospektif taranarak yaş, cinsiyet, önceki tedavi durumu, bilinen kronik hastalığı, rutin kullandığı ilaçlarla etkileşimi, koenfeksiyon durumu, karaciğer biyopsisindeki fibröz indeksi, tedavi öncesi biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreler ile tedavi altında ve tedavi sonunda biyokimyasal ve mikrobiyolojik parametreler kayıt altına alındı.

Tedavi sonu virolojik yanıt hastalar için kararlaştırılan antiviral tedavi bitiminde HCV RNA'nın negatifleşmesi, kalıcı virolojik yanıt ise tedavi bitiminden 12 hafta sonra HCV RNA'nın negatifleşmesi olarak belirlendi. Hastaların tedavi sırasında belirttiği yan etkiler kayıt altına alındı. Rutin kullandığı ilaçlarla olan ilaç etkileşimleri <https://www.hep-druginteractions.org/> internet adresinden kontrol edilerek gerekli doz modifikasyonları yapıldı.

2.Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel

metodların(Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin tedavi öncesine göre değişimlerinin değerlendirilmesinde Paired Sample t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin tedavi öncesine göre değişimlerinin değerlendirilmesinde ise Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



IV. BULGULAR

Çalışma 01.03.2016-30.09.2018 tarihleri arasında yaşları 21 ile 78 arasında değişmekte olan, 26'sı (%66.7) erkek ve 13'ü (%33.3)kadın olmak üzere toplam 39 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları ortalaması 46.82 ± 16.21 'dir.

Tedavi öncesi karaciğer biyopside fibröz değerleri 0 ile 3 arasında değişmekte olup, ortalaması 2.13 ± 1.06 ve medyanı 2'dir. Meld skorları 6 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalaması 7.05 ± 0.89 ve medyanı 7'dir. Tedavi öncesi HCV RNA değerleri 5862 ile 9570000 i.u/ml arasında değişmekte olup, ortalaması 1607846.59 ± 2389357.3 iu/ml ve medyanı 573000 iu/ml'dür.

		n	%
Eski kullandığı ilaçta değişiklik	Amlodipin dozu yarıya indirildi	1	2,6
	Domperidon ve sertralin kesildi	1	2,6
	Lerkanidipin yerine losartan başlandı	1	2,6
	Lipitor kesildi	1	2,6
	Modafinil kesildi	1	2,6
	Rivaroksoban kesildi	1	2,6
	Yok	33	84,6
Hepatit c tanı tarihi	2002	1	2,6
	2003	1	2,6
	2005	1	2,6
	2006	1	2,6
	2007	2	5,1
	2010	3	7,7
	2012	1	2,6
	2013	3	7,7
	2015	6	15,4
	2016	11	28,2
	2017	6	15,4
	2018	3	7,7

Tablo 1:Tedavi modifikasyonları ve hepatit C tanı tarihi

		Min-Max	Ort±SS
Yaş		21-78	46,82±16,21
Karaciğer biyopside fibröz (n=23) (medyan)		0-3	2,13±1,06 (2)
Meld skoru (medyan)		6-10	7,05±0,89 (7)
Tedavi öncesi hev rna (medyan)		5862-9570000	1607846,59±2389357,3 (573000)
Cinsiyet	Erkek	26	66,7
	Kadın	13	33,3
Daha önce tedavi alma öyküsü	Var	9	23,1
	Yok	30	76,9
Ek hastalık varlığı	Var	22	56,4
	Yok	17	43,6
Ek hastalığı	Anksiyete	1	2,6
	Astım	1	2,6
	Diyabet	2	5,1
	Glokom+hipotiroidi	1	2,6
	Görh+anksiyete	1	2,6
	Hipertansiyon	5	12,8
	Hipertansiyon+astım	1	2,6
	Hipertansiyon+iskemik kalp hastalığı	1	2,6
	Hipotiroidi	1	2,6
	İskemik svo	1	2,6
	İskemik kalp hastalığı	1	2,6
	Koah	1	2,6
	Koroner arter hastalığı+hipotiroidi	1	2,6
	Kronik dvt	1	2,6
	Meme ca+hipertansiyon	1	2,6
	Migren	1	2,6
	Tiroid ca	1	2,6
	Yok	17	43,6
Karaciğer biyopside fibröz (n=23)	0	3	13
	1	2	8,7
	2	7	30,4
	3	11	47,8

Tablo 2: Tedavi öncesi olguların klinik özelliklerinin dağılımı

Hastaların %23.1'inin daha önce tedavi alma öyküsü varken, %76.9'unun yoktur. %56.4'ünde ek hastalık görülürken, %43.6'sında görülmemektedir. Ek

hastalıkların dağılımı Tablo 1’de görüldüğü gibidir. %13’ünün karaciğer biyopside fibröz 0 iken, %8.7’sinin 1, %30.4’ünün 2 ve %47.8’inin 3’dür.

Olguların %84.6’sının eski kullandığı ilaçta değişiklik yokken, birer hastada amlodipin dozu yarıya indirildi, domperidon ve sertralin kesildi, bir hastada Lerkanidipin yerine losartan başlandı , birer hastada lipitor, modafinil ve rivaroksoban stop değişikliği gözlenmiştir. Hepatit C tanı yılları Tablo 1’de görüldüğü gibi dağılım göstermektedir. Hastaların %38.5’i ribavirin alırken, %61.5’i almamıştır.

Ribavirin alma durumu	Evet	15	38,5
	Hayır	24	61,5
Tedavinin 4.haftasında hcv rna (n=25)	Negatif	22	88
	31	1	4
	124	1	4
	168	1	4
Tedavinin 8.haftasında hcv rna	Negatif	34	87,2
	Bakılmadı	5	12,8
Tedavinin 12.haftasında hcv rna	Negatif	39	100
Tedavi bitiminin 12.haftasında hcv rna(kvy 12)	Negatif	38	97,4
	1040000	1	2,6
Tedavi sonu kalıcı viral yanıt	Evet	38	97,4
	Hayır	1	2,6
HCV genotip	1	1	2,6
	1a	12	30,8
	1b	18	46,2
	2	2	5,1
	3	5	12,8
	3 ve 4	1	2,6
Tedavi rejimi	Obv, pty, rtv, dsv	16	41,1
	Obv, pty, rtv, dsv+rbv	6	15,4
	Sof, ldp	8	20,5
	Sof, ldp, rbv	2	5,1
	Sof, rbv	7	17,9

Tablo 3:hasta genotipleri ve ilaç rejimleri ile mikrobiyolojik yanıt

Olguların %97.4’ünde tedavi sonrası kalıcı viral görülürken, %2.6’sında görülmemektedir. %46.2’sinin HCV genotipi 1b iken, %30.8’inin 1a, %12.8’inin 3,

%5.1'inin 2, %2.6'sının 1 ve %2.6'sının 3+4'dür. Tedavi rejimi dağılımları Tablo 3'de görüldüğü gibidir.

Tedavi öncesi	N	Min-Max	Ort±SS
Pt (medyan)	37	10,6-16,3	12,18±0,99 (12,1)
İnr (medyan)	37	0,93-1,43	1,05±0,09 (1)
Bun	39	15-52	28,92±8,89
Kreatinin	39	0,53-1,04	0,8±0,14
Total protein	38	6,68-8,83	7,62±0,49
Albümin	38	3,9-5,53	4,59±0,34
Total bilürubin	38	0,21-1,54	0,59±0,3
Direkt bilirubin	37	0,06-0,37	0,2±0,08
AFP	39	1,06-10,1	3,84±2,12

Tablo 4: Tedavi öncesi Pt, İnr, Bun, kreatinin, total protein, albümin, total bilürubin, direkt bilirubin ve AFP parametrelerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri

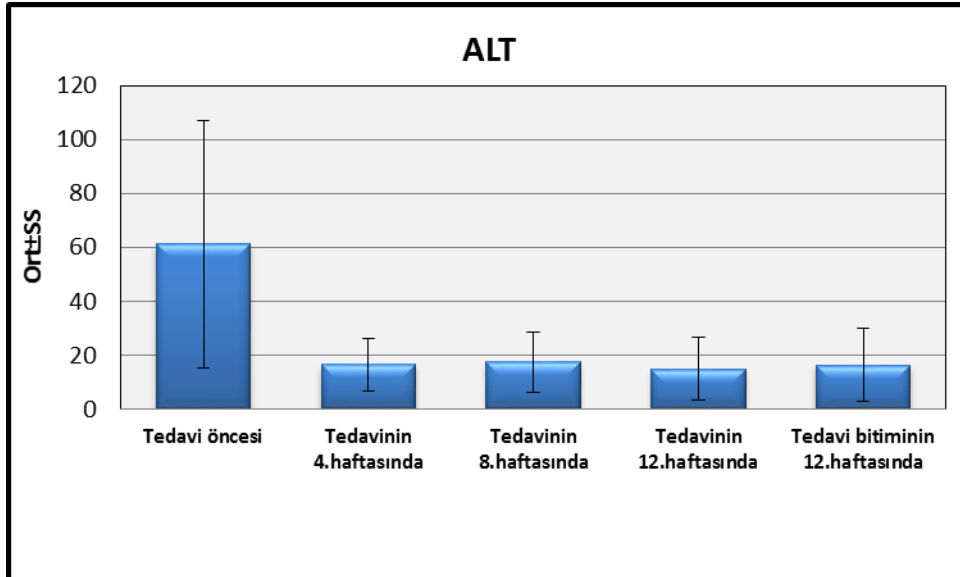
Tedavi öncesi pt değerleri 10.6 ile 16.3 arasında değişmekte olup, ortalaması 12.18±0.99 ve medyanı 12.1'dir. Tedavi öncesi inr değerleri 0.93 ile 1.43 arasında değişmekte olup, ortalaması 1.05±0.09 ve medyanı 1'dir. Tedavi öncesi bun değerleri 15 ile 52 arasında değişmekte olup, ortalaması 28.92±8.89'dur. Tedavi öncesi kreatinin değerleri 0.53 ile 1.04 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.8±0.14'dür. Tedavi öncesi total protein değerleri 6.68 ile 8.83 arasında değişmekte olup, ortalaması 7.62±0.49'dur. Tedavi öncesi albümin değerleri 3.9 ile 5.53 arasında değişmekte olup, ortalaması 4.59±0.34'dür. Tedavi öncesi total bilürubin değerleri 0.21 ile 1.54 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.59±0.3'dür. Tedavi öncesi direkt bilirubin değerleri 0.06 ile 0.37 arasında değişmekte olup, ortalaması 0.2±0.08'dir. Tedavi öncesi AFP değerleri 1.06 ile 10.1 arasında değişmekte olup, ortalaması 3.84±2.12'dir.

Tedavi öncesi ALT değerlerine göre tedavinin 4.haftasında, 8.haftasında, 12.haftasında ve tedavi bitiminin 12.haftasında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.000; p<0.05).

		N	Min-Max	Ort±SS
ALT	Tedavi öncesi	39	19-235	61,15±45,93 (47)
	Tedavinin 4.haftasında	35	6-65	16,4±9,68 (15)
	Tedavinin 8.haftasında	27	7-53	17,41±11,17 (14)
	Tedavinin 12.haftasında	37	6-79	14,92±11,69 (13)
	Tedavi bitiminin 12.haftasında	39	8-91	16,33±13,54 (14)
	TÖ-Tedavinin 4.haftasında p			0,000*
	TÖ-Tedavinin 8.haftasında p			0,000*
	TÖ-Tedavinin 12.haftasında p			0,000*
	TÖ-Tedavi bitiminin 12.haftasında p			0,000*
AST	Tedavi öncesi	39	15-138	39,59±21,99
	Tedavinin 4.haftasında	35	11-31	18,6±4,5
	Tedavinin 8.haftasında	27	9-33	18,85±6,26
	Tedavinin 12.haftasında	37	11-36	18,51±4,9
	Tedavi bitiminin 12.haftasında	39	13-134	21,62±19,32
	TÖ-Tedavinin 4.haftasında p			0,000*
	TÖ-Tedavinin 8.haftasında p			0,000*
	TÖ-Tedavinin 12.haftasında p			0,000*
	TÖ-Tedavi bitiminin 12.haftasında p			0,000*

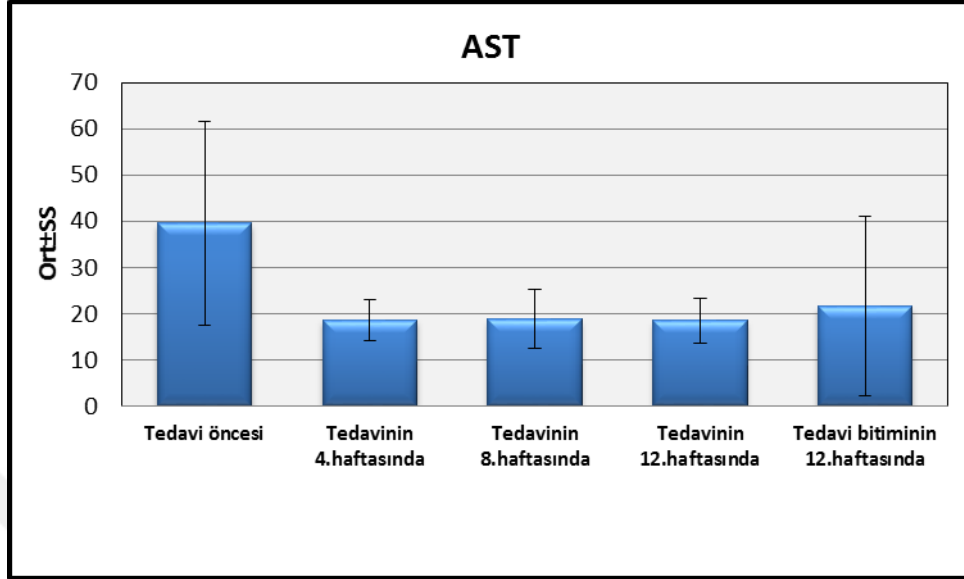
1)Wilcoxon sign test,2)Paired samples t test

Tablo 5: Tedavi öncesi ALT ve AST parametreleri değerlerine göre tedavinin 4.,8., 12. Haftasında ve tedavinin bitiminin 12. Haftasındaki değişimin değerlendirilmesi * $p<0.05$



Şekil 10:ALT'nin haftalara göre seyri

Tedavi öncesi AST değerlerine göre tedavinin 4.haftasında, 8.haftasında, 12.haftasında ve tedavi bitiminin 12.haftasında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.000$; $p<0.05$).



Şekil 11:AST'nin haftalar a göre seyri

		N	Min-Max	Ort±SS
Hemoglobin	Tedavi öncesi	39	9,5-17,8	14,27±1,67
	Tedavinin 4.haftasında	34	10,3-17,2	13,92±1,51
	Tedavinin 8.haftasında	26	10,1-16,6	13,57±1,66
	Tedavinin 12.haftasında	36	9,6-17	13,39±1,5
	Tedavi bitiminin 12.haftasında	38	6,7-16,8	13,96±1,79
	TÖ-Tedavinin 4.haftasında p			0,037*
	TÖ-Tedavinin 8.haftasında p			0,158
	TÖ-Tedavinin 12.haftasında p			0,001*
	TÖ-Tedavi bitiminin 12.haftasında p			0,194
Platelet	Tedavi öncesi	39	144000-443000	235692,31±62927,76
	Tedavinin 4.haftasında	34	153000-352000	241735,29±53896,82
	Tedavinin 8.haftasında	26	140000-407000	248500±66178,7
	Tedavinin 12.haftasında	36	152000-386000	238305,56±57418,18
	Tedavi bitiminin 12.haftasında	38	153000-372000	239368,42±53699,07
	TÖ-Tedavinin 4.haftasında p			0,589
	TÖ-Tedavinin 8.haftasında p			0,171
	TÖ-Tedavinin 12.haftasında p			0,384
	TÖ-Tedavi bitiminin 12.haftasında p			0,761

Tablo 6: Paired samples t test,Tedavi öncesi hemoglobin ve platelet parametreleri değerlerine göre tedavinin 4.,8.,12. Haftasında ve tedavinin bitiminin 12. Haftasındaki değişimin değerlendirilmesi

Tedavi öncesi hemoglobin değerlerine göre tedavinin 4.haftasında ve 12.haftasında görülen düşüşler anlamlıyken ($p_1:0.037$; $p_2:0.001$; $p<0.05$), tedavinin 8.haftasında ve tedavi bitiminin 12.haftasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Tedavi öncesi platelet değerlerine göre tedavinin 4.haftasında, 8.haftasında, 12.haftasında ve tedavi bitiminin 12.haftasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Nötrofil	N	Min-Max	Ort±SS
Tedavi öncesi	39	1910-8540	4413,59±1653,36
Tedavinin 4.haftasında	34	1730-7080	4512,35±1459,74
Tedavinin 8.haftasında	26	2160-11940	4673,46±1952,22
Tedavinin 12.haftasında	36	1820-8550	4286,11±1411,53
Tedavi bitiminin 12.haftasında	38	2060-22550	4710,79±3354,33

Tablo 7: Nötrofil düzeylerinin min-max ve ortalama, standart sapma değerleri

Tedavi öncesi nötrofil değerleri 1910 ile 8540 arasında değişmekte olup, ortalaması 4413.59±1653.36'dır. Tedavinin 4.haftasında nötrofil değerleri 1730 ile 7080 arasında değişmekte olup, ortalaması 4512.35±1459.74'dür. Tedavinin 8.haftasında nötrofil değerleri 2160 ile 11940 arasında değişmekte olup, ortalaması 4673.46±1952.22'dir. Tedavinin 12.haftasında nötrofil değerleri 1820 ile 8550 arasında değişmekte olup, ortalaması 4286.11±1411.53'dür. Tedavinin bitiminin 12.haftasında nötrofil değerleri 2060 ile 22550 arasında değişmekte olup, ortalaması 4710.79±3354.33'dür.

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya genelinde yaklaşık 71 milyon insanın kronik hepatit C ile enfekte olduğu tahmin edilmekte ve bu hastaların önemli bir kısmında siroz ve K.C kanseri gelişmektedir. Yıllık yaklaşık 399000 hasta siroz veya K.C kanseri gibi komplikasyonlardan ölmektedir. Ülkemizde HCV enfeksiyonunun kesin rakamlarını ortaya koyan bir bildirim ve kayıt sistemi yoktur. Epidemiyolojik veriler çoğunlukla lokal çalışmalardan alınmaktadır. Günümüzde hepatit C'nin etkili bir aşısı bulunmazken direkt etkili antiviral ilaçlar hepatit C'de bir umut ışığı olmuştur(65). Direkt etkili antiviral tedavi öncesi hastalarda tedavi seçenekleri kısıtlı ve mevcut ilaçlarla yan etkiler fazla,kür oranı düşük iken direk etkili antiviral ilaçlarla yan etkiler azalmış, yaklaşık %100'e ulaşan kür oranları bildirilmiştir(66,67,68).

Farklı çalışmalarda kronik hepatit C enfekte hastalarda %95-100 oranında kalıcı virolojik yanıt(SVR 12)elde edilmiştir(69,70). Kalıcı virolojik yanıtı araştıran bir çalışmada ileri evre fibrozis(575) ve sirozu(2037)bulunan toplam 2612 kronik hepatit C hastasında ileri evre fibrozisi bulunan hastalarda SVR 12 %97,6 saptanırken evre 1 sirotik hastalarda %96,5 evre 2'de %95,1 evre 3' de %100,evre 4'de 95,7 evre 5'te %93,6 saptanmıştır(71). Diğer bir çalışmada Fransa'da 9895 kronik hepatit C hastalığı olan bir grupta direkt etkili antiviral ilaçların başarısı prospektif olarak değerlendirilmiş. 7344 hastaya direkt etkili antiviral ilaçlar verilmiş ve kalıcı virolojik yanıt oranı %96 saptanmış(72). Ülkemizde 101 kronik hepatit C hastasıyla yapılan bir çalışmada ise kalıcı virolojik yanıt oranı %99 saptanmıştır(73). Bizim çalışmamızda 39 hastanın 9'u tedavi deneyimli olup kalıcı virolojik yanıt oranı %97,4 olarak tespit edildi. 1 hastada takip 12.haftada HCV RNA pozitif saptandı. Tedavinin 4.haftasında 25 hastada HCV RNA bakılmış olup %88'inde negatif bulundu,3 hastada ise saptanabilir HCV RNA düzeyleri tespit edildi. Tedavinin 8 ve 12.haftasında ise 39 hastanın tamamında HCV RNA negatif bulundu.

HCV genotip dağılımı dünya üzerinde coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bazı HCV genotipleri tüm dünyada yaygın olarak bulunurken bazı tipler belirli bölgelerde daha sık görülmektedir. Dünyada en sık rastlanan HCV genotipi, genotip 1'dir ve tüm HCV enfeksiyonlarının %46'sından sorumludur. HCV

genotip 3 infeksiyonları tüm dünya genelinde %30 oranında görülürken, genotip 2, 4 ve 6 tüm olguların %23'ünden sorumludur. Kalan %1'lik bölümden ise HCV genotip 5 infeksiyonu sorumludur(74). Ülkemizde 51 kronik hepatit C hasta kaydının yer aldığı bir çalışmada genotip 1b oranı %78,4 1a oranı 9,8 genotip 2 oranı 7,8 iken genotip 3 ve 4'ün oranı %2 olarak tespit edilmiştir(75). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada 182 tane kronik hepatit C hastasının genotipleri araştırılmış ve %89,5 oranında genotip 1 tespit edilmiş olup bunun %69,2'sini genotip 1b oluşturmuş olup baskın genotip 1b saptanmıştır. Bu çalışmada genotip 2 %1,7 genotip 3 %7,2 genotip 4 %1,7 olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da genotip 1b oranı 46,2 genotip 1a 30,8 genotip 2 oranı 5,8 genotip 3 ise 12,1 olarak belirlendi 1 hasta genotip 1 saptanıp subgrup tespiti yapılamazken 1 hastada genotip 3 ve 4 birlikte saptandı. Genotip 1 hastaların toplamı %79,4 olup baskın genotip olarak belirlendi. Subgrup yapılamayan genotip 1 hastası genotip 1a olarak kabul edilerek tedavisi buna göre planlandı. Hepatit C virüsü genotiplemesi tedavi süresini, dozunu ve tedaviye cevabı tahmin etmede bir belirteçtir. Literatürdeki çalışmalarda HCV genotip 1a hastalar genotip 1b'ye göre daha fazla ilaç direnç mutasyonları geliştirdiği tespit edilmiştir.(76). Aynı zamanda genotip 1 ile enfekte hastalar interferon tekli veya ribavirin ile kombinasyon tedavisine genotip 2 ve 3 e göre daha az klinik yanıt vermektedir(77).

Hepatit C tanısı alan hastalarımızda ek sistemik hastalıklar açısından bakıldığında hipertansiyon(HT) en sık saptanan hastalık olarak görülmekte, diyabet, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) gibi hastalıklar bunu takip etmektedir. Ek sistemik hastalıklar kullandığı ilaçlardan dolayı hastalarda önem arz etmekte ve ilaç-ilâç etkileşimlerinin mutlaka sorgulanması gerekmektedir. 39 hastanın 6'sında kullandığı ilaçlar modifiye edildi veya değiştirildi. İlaç etkileşimleri <https://www.hep-druginteractions.org/> kontrol edilerek hastalar bilgilendirildi. İlaç-ilâç etkileşimleri absorpsiyon veya metabolizma fazında ortaya çıkmaktadır. Birçok ilacın metabolizmasından sorumlu olan sitokrom p450 enziminin indüklenmesi veya inhibe olmasıyla, transport sistemlerinin etkinliğinin azalmasıyla (p glikoprotein) direkt etkili antiviral ilaçların serum düzeylerini değiştirmektedir(78). İlaçların etki mekanizmalarını değiştirerek etkinliklerinin artmasına ya da azalmasına sebep olabilecek etkileşimlerden kaçınmak gerekir. İlaç etkileşimlerinin olasılıkları; bir

arada verilmemesi gerekenler,potansiyel olarak etkileşmesi beklenenler ve ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmeyenler olarak üç ana grupta incelenir. Hatta bu etkileşimlerin verilen ilaçların potansiyel etkilerinden çok daha farklı klinik tablolara da yol açabileceği,özellikle de kardiyovasküler ve santral sinir sisteminin etkilenmesi ile hayatı tehdit eden durumlarla da karşılaşılabilceği akılda tutulmalıdır(79).

Çalışmamızda Obv,Ptv,Rtv,Dsv alan hasta sayısı 12 Obv,Ptv,Rtv,Dsv+Rbv alan hasta sayısı 6 Sof,Ldp alan hasta sayısı 8 Sof,Ldp,rbv alan hasta sayısı 2 Sof rbv alan hasta sayısı 7 idi.Dağılımdaki farklılık baskın genotipin 1 olmasıyla ilişkilendirildi.

Hepatit C hastalarında progresyonu gösteren en önemli parametrelerden olan fibrozisin geriye dönüşümsüz olacağı düşünülürken yapılan çalışmalarda oral antiviral tedaviler sonrası fibrozis ve inflamasyonda azalma gösterilmiştir. %42'sini HIV koenfeksiyonunun oluşturduğu 260 kronik hepatit C hastasında kalıcı virolojik yanıt sağlanan hastalarda(%94,6)fibroscan, APRI ve FIB 4 ile tedavi öncesi değerler karşılaştırılmış ve regresyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(80). Çalışmamızda da tedavi öncesi AST ve ALT değerlerinin tedavinin 4,8,12.hafta ve tedavi sonu 12.hafta değerlerine göre anlamlı oranda düşüş görülmüştür(p:0,000). AST ve ALT değerlerinin normalleşmesi karaciğerde inflamasyonun kontrol altına alındığını göstermekte ve prognozu iyileştirmektedir.Ancak kalıcı virolojik yanıt sağlanan ileri evre fibrozis ve sirozu olan hastalarda takibi bırakmaması konusunda bilgilendirilmeli ve kontrolleri ihmal edilmemelidir. 70 hasta üzerinde yapılan diğer bir hepatit C çalışmasında tedavi öncesi fibroscan ve ALT değerleri tedavi sonu ve tedavi bitiminden 12 ay sonrası ile karşılaştırmış tedavi sonu p değeri 0,0002 tedavi bitiminden 12 ay sonraki p değeri <0,0001 saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı(p<0,05) iyileşme görülmüştür. 12.ay p değerinin daha düşük olması tedavi bitse de iyileşmenin devam ettiğini göstermektedir(81).

Direkt etkili antiviral ilaçlar genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır.Çalışmada kullanılan ilaçlar incelendiğinde SOF/LDP kullanan hastalarda en sık yorgunluk ve baş ağrısı bildirilmiş,diyare ve uykuya dalma problemleri oluşabilmektedir(82). SOF kullanan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Ritonavirle güçlendirilmiş paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir tedavisi alan hastalarda kaşıntı, yorgunluk, bulantı, asteni ve uykusuzluk olduğu bildirilmektedir. Ribavirin

ile ilişkili anemi gelişebilmekte anemi derinleşirse ribavirin doz ayarı gerekmektedir. Yine ribavirin etkisine veya PTV'nin bilirubin transportunu inhibe etmesine bağlı indirekt bilirubin artışları olabilmektedir. Sirotik hastalarda bu artış daha belirgindir. RBV içeren IFN içermeyen tedavilerde hafif anemi ortaya çıkabilir. Hemogloblin düzeylerinde azalma RBV ile kombine DEA alan hastalarda RBV'siz rejimlere göre daha sık ve fazladır. RBV'ye maruz kalan tüm hayvanlarda ciddi teratojenik ve embriyosidal etkiler gösterilmiştir. Doğurganlık döneminde olan tüm kadınlara ve cinsel partnerlerine tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir(83). Çalışmaya katılan hastalarda önemli yan etki bildirilmemiştir.

Çalışmamızda 15 hastaya ribavirin içeren kombinasyon tedavisi başlanmış olup tedavinin 4.ve 12.haftasında tedavi öncesi değerlere göre hemogloblin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda($p:0,037$ ve $p:0,001$) düşüş olmuştur, ancak hasta bazında değerlendirildiğinde ribavirin doz azaltılması veya kesimini gerektirecek düzeyde anemi görülmedi. Tedavi bitimini takiben 12.haftadaki hemogloblin değerleri tedavi öncesine göre benzer bulunmuştur. Bu da ribavirin sonrası aneminin geri dönüşümlü olabildiğini göstermektedir. Çalışmamızda tedavi öncesi platelet ve nötrofil düzeyleri tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gözlenmedi.

Sonuç olarak hepatit C tedavisinde kullanılan direkt etkili antiviral ilaçlar kür oranlarını %90'ın üzerine çıkardığı görülmektedir. Ülkemizde 28.12.2018 tarihli sağlık uygulama tebliğiyle birlikte biyopsi şartı ortadan kalkmış ve HCV RNA'sı pozitif olan tüm hastalar tedavi adayı haline gelmiştir. Yan etki ve tolerabilite açısından oldukça güvenilir olan bu ilaçlar hepatit C'de kür açısından umut ışığı olarak görülmektedir. Bu konuda daha çok sayıda prospektif, randomize kontrollü insan ve hayvan çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1)Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359.
- 2) Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 61(Suppl 1): S45-57.
- 3) Akhan S et al. Kronik Hepatit C’de Beş Yıllık Tedavi Sonuçları
- 4)http://www.floradergisi.org/getFileContent.aspx?op=html&ref_id=139&file_name=2008-13-3-122-129.htm&_pk=365502ae-9b14-43c4-a4ed-1950ba563f10
- 5) *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:7-13. doi: 10.1111/liv.13673.
- 6) Talavera Pons S, Boyer A, Lamblin G, et al. Managing drug-drug interactions with new direct-acting antiviral agents in chronic hepatitis C. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2018 Mar 12];83(2):269–93. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13095>
- 7)(eski 55) 55) Aygen B et al. Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi
- 8) Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19:1321
- 9) Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014; 59:318.
- 10) Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42:962.
- 11) [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(16\)30181-9/fulltext#figures](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(16)30181-9/fulltext#figures)
- 12)Moradpour D,penin F Hepatitis C Virus Proteins:From structure to Function.Curr Top Microbiol İmmünol.2013;369:113-42
- 13)Neumann AU,Lam NP,Dahari H,Gretch R,Wiley T,Layden TJ,Perelson AS.Hepatitis C viral dynamicsin vivo and antiviral efficacy of interferon- α therapy.Science 1998;282:103-107.
- 14) Boulant S, Vanbelle C, Ebel C, Penin F, Lavergne JP (2005) Hepatitis C virus core protein is a dimeric α -helical protein exhibiting membrane protein features. *J Virol* 79:11353–11365
- 15)Weiner AJ,Brauer MJ,Rosenblatt J,Richmann KH,Tung J,Crawford K,Bonino F,Saracco G,Choo QL,Houghton M,et al.Variable and hipervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the Flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins.*Virology* 1991;180:842-848.
- 16)Steinmann E, Pietschmann T (2010) Hepatitis C virus p7-a viroporin crucial for virus assembly and an emerging target for antiviral therapy. *Viruses* 2:2078–2095

- 17) Jirasko V, Montserret R, Lee JY, Gouttenoire J, Moradpour D, Penin F, Bartenschlager R (2010) Structural and functional studies of nonstructural protein 2 of the hepatitis C virus reveal its key role as organizer of virion assembly. *PLoS Pathog* 6:e1001233
- 18) Egger D, Wölk B, Gosert R, Bianchi L, Blum HE, Moradpour D, Bienz K (2002) Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *J Virol* 76:5974–5984
- 19) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura Y, Izumi N, Marumo F, Sato C (1996) Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334:77–81
- 20) Xu Z, Choi J, Yen TS, Wen Lu, Strohecker A, Govindarajan S, Chien D, Selby MJ, Jing-Hsiung O. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *EMBO J*. 2001;20:3840-3848
- 21) *Clin Microbiol Infect*. 2016 Oct; 22(10): 826–832.
- 22) Farci P, Shimoda A, Wong D, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:15394.
- 23) González-Peralta RP, Qian K, She JY, et al. Clinical implications of viral quasispecies heterogeneity in chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1996; 49:242.
- 24) Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992; 258:135.
- 25) Shimizu YK, Weiner AJ, Rosenblatt J, et al. Early events in hepatitis C virus infection of chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87:6441-6444.
- 26) Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340: 1228-1233.
- 27) Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284:450-456.
- 28) Thio CL, Thomas DL, Goedert JJ, et al. Racial differences in HLA class II associations with hepatitis C virus outcomes. *J Infect Dis*. 2001;184:16-21.
- 29) Orlent H, Reynaert H, Bourgeois S, et al; Belgian Association for the Study of the Liver. IL28B polymorphism and the control of hepatitis C virus infection: ready for clinical use? *Acta Gastroenterol Belg* 2011; 74(2): 317-22.
- 30) Bertoletti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology*. 2003; 38: 4-13
- 31) https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1753425913478991?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed

- 32) https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-acute-hepatitis-c-virus-infection-in-adults?search=hepatitis%20c%20acute&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- 33) <http://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/StatisticsHCV.htm> (Accessed on December 10, 2017)
- 34) <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/hepatitis-c-acute/case-definition/2016/>
- 35) Deterding K, Wiegand J, Grüner N, et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol* 2009; 47:531.
- 36) EASL. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-264
- 37) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(18):362-365.
- 38) yıllara göre akut HCV vaka sayısı, Türkiye, 2005-2017. TSİM (Temel Sağlık İstatistikleri Modülü)
- 39) <https://www.hcvguidelines.org/evaluate/testing-and-linkage>
- 40) Safdar K, Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 2004;24(3):305-315.
- 41) Puoti M, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Gori A, Mastroianni C, Rizzardini G, et al. Incidence and progression to cirrhosis of new hepatitis C virus infections in persons living with human immunodeficiency virus. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2017;23(4):267.e1 - 267.e4.
- 42) Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(9):2408-2414.
- 43) Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52(1):79-104.
- 44) Kamal S, Khan MAli, Seth A, Cholankeril G, Gupta D, Singh U, et al. Beneficial Effects of Statins on the Rates of Hepatic Fibrosis, Hepatic Decompensation, and Mortality in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology.* 2017;112(10):1495 - 1505.
- 45) Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(4):1433-1444.
- 46) Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):52-64
- 47) 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(11):807-820.
- 48) Fontana RJ, Sanyal AJ, Ghany MG, Lee WM, Reid AE, Naishadham D, et al. Factors that determine the development and progression of gastroesophageal varices in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2321-31, 2331.

- 49) Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2018;67:837–848.
- 50) Naggie S, Marks KM, Hughes M, Fierer DS, Macbrayne C, Kim A, et al. Sofosbuvir plus ribavirin without interferon for treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-1-infected individuals: SWIFT-C. *Clin Infect Dis* 2017;64:1035–1042.
- 51) Martinello M, Gane E, Hellard M, Sasadeusz J, Shaw D, Petoumenos K, et al. Sofosbuvir and ribavirin for 6 weeks is not effective among people with recent hepatitis C virus infection: The DARE-C II study. *Hepatology* 2016;64:1911–1921.
- 52) <http://www.easl.eu/medias/cpg/2018/EASL%20Recommendations%20on%20Treatment%20of%20Hepatitis%20C%202018/English-report.pdf>
- 53) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011232>
- 54) Lingala S, Ghany MG. Natural History of Hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44:717-34.
- 55) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.21483>
- 56) European Association for the Study of Liver. Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017; 66(1): 153-94.
- 57) türkiye viral hepatit klavuzu 2017
- 58) AASLD hepatitis c guidance
- 59) Renard S, Borentain P, Salaun E, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. *Chest.* 2016; 149(3): e69-73.
- 60) Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology.* 2013; 57(3): 974-84.
- 61) Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014; 61(Suppl. 1): 58-68
- 62) Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(10): 2204-12.
- 63) Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007; 16(1): 65-73.
- 64) Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016; 3(1): 3-14
- 65) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- 66) *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:7-13. doi: 10.1111/liv.13673.
- 67) Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975–982

- 68) Hadziyannis SJ, Sette H, Jr Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Jr., Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346–355.
- 69) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:645–653
- 70) Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, Kioka K, Setze C, Pilot-Matias T, Patwardhan M, Vilchez RA, Burroughs M, Redman R. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology.* 2015;62:1037–1046.
- 71) A.M. Ippolito et al. / *Digestive and Liver Disease* 49 (2017) 1022–1028
- 72) Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1)
- 73) Evaluation of Direct Acting Antivirals Efficiency in Turkish Patients with Chronic Hepatitis C Under Strict Rules doi: 10.5812/hepatmon.62390
- 74) Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61(Suppl. 1): S45-57
- 75) *Balkan Med J* 2011; 28: 232-236 DOI: 10.5174/tutfd.2010.04053.0
- 76) Cento V, Mirabelli P, Salpini R, et al. HCV genotypes are differently prone to the development of resistance to linear and macrocyclic protease inhibitors. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0039652>. Accessed September 28, 2013
- 77) Poynard T, Bedossa E, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C et al. the Multicenter Study Group. A comparison of three interferon alpha-2b regimens for the long-term treatment of chronic Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1457-1462
- 78) . US Food and Drug Administration. Preventable adverse reactions: a focus on drug interactions. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm110632.htm>. Last updated June 18, 2014. Accessed January 2015.
- 79) <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkg301>
- 80) Lledó GM, Carrasco I, Benítez-Gutiérrez LM, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection [published online August 8, 2018]. *AIDS.* doi:10.1097/QAD.0000000000001966
- 81) Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic HCV Infection Results in Liver Stiffness Regression Over 12 Months Posttreatment *Dig Dis Sci* (2018) 63:486–492 <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4749-x>
- 82) <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-167104/ledipasvir-sofosbuvir-oral/details>
- 83) European Association for the Study of Liver. Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017; 66(1): 153-94.

ÖZGEÇMİŞ

Dr.İsmail Türköz

- 1988 Osmaniye’de doğdum.
- 1994-2001 Kayasuyu Köyü İlköğretim Okulu,
- 2001-2002 Kadirli Merkez Ortaokulu,
- 2002-2006 Kadirli Gülten Ali Zıyan Anadolu Lisesi’nde,
- 2006-2012 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde eğitim hayatımı tamamladım.
- 2012 -2014 Kahramanmaraş Andırın Toplum Sağlığı Merkezi’nde zorunlu hizmet görevimi tamamladım,
- 2014-2019 SBÜ Okmeydanı SUAM Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği’nde asistanlık eğitimimi tamamladım.

İletişim:

e-posta adresi:drturkoz@hotmail.com

Telefon: 05385905398

