

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİT C TANILI HASTALARDA TELAPREVİR VE
BOSEPREVİRLİ ÜÇLÜ TEDAVİ REJİMLERİNİN GÜVENİLİRLİK VE
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Salih ÇAKIROĞLU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİT C TANILI HASTALARDA TELAPREVİR VE
BOSEPREVİRLİ ÜÇLÜ TEDAVİ REJİMLERİNİN GÜVENİLİRLİK VE
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Salih ÇAKIROĞLU

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI PROF. DR. SILA AKHAN

ETİK KURUL 2014 TARİH VE 2014/1 SIRA SAYISI

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta tez hocam Sayın Prof. Dr. Sıla Akhan'a, Sayın Prof. Dr. Ayőe Willke'ye, Sayın Prof. Dr. Birsen Mutlu'ya, Sn. Yrd. Doç. Dr. Emel Azak ve tüm hocalarıma,

Kliniđimizde beraberce çalıőmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemőire ve personel arkadaşlarıma,

Yaptığım her işte emeği olan sevgili anne ve babama, bu zorlu süreçte desteğini benden hiç eksik etmeyen sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Salih Çakıroğlu

ÖZET

Kronik Hepatit C Tanılı Hastalarda Telaprevir Ve Boseprevirli Üçlü Tedavi Rejimlerinin Güvenilirlik Ve Etkinliğinin Karşılaştırılması

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş ve amaç: Dünyada her yıl ortalama 3-4 milyon yeni olgunun rapor edildiği ve ilerleyen dönemde önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olan HCV enfeksiyonu, önemli bir sağlık sorunudur. Direkt etkili antivirallerin kullanılmasıyla artık günümüzde başarıyla tedavi edilebilen bir hastalıktır. Biz bu çalışmada kullanıma giren direkt etkili antiviral ilaçların ilki olan, iki proteaz inhibitörü telaprevir ve boseprevirli üçlü tedavi rejimlerinin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Şubat 2013 ve Haziran 2015 tarihleri arasında KHC tanılı 38 hasta dahil edildi. Hastaların 23'ü telaprevirli, 15'i boseprevirli üçlü tedavi alan hastalardı. Hastaların dosyalarından demografik bilgileri, altta yatan hastalıkları, kullandığı ilaçları, daha önce almış oldukları tedaviler, kan tetkikleri ve karaciğer biyopsi sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Üçlü tedavi alan her iki hasta grubu, tedavinin etkinlik ve güvenilirliği açısından karşılaştırıldı ve tedavi başarı oranları istatistiksel açıdan incelendi.

Bulgular: Hastaların tedavi sonunda 21'inde (%55,3) KVV elde edilirken, 17'sinde (%44,7) KVV elde edilmedi. Telaprevirli ve boseprevirli üçlü tedavi alan hastaların KVV oranları sırasıyla %52,2 ve %60 olduğu saptandı. Daha önceki tedavi deneyimi nüks olan ve HVY elde edilen hastalarda KVV oranları daha yüksek bulundu. Altta yatan kronik hastalığı bulunanlarda KVV oranlarının daha düşük olduğu saptandı. Yaş, cinsiyet, tedavi

öncesi ALT yüksekliği ve yüksek viral yük (≥ 800000 IU/ml) ile KVV arasında bir ilişki tespit edilmedi.

Sonuç: Telaprevir ve boseprevirli üçlü tedavilerin KVV oranları birbirine benzerdir. Önceki tedavi deneyimi nüks olan ve tedavi sırasında HVY elde edilen hastalarda KVV oranlarının daha yüksek olacağı öngörülebilir. Telaprevir ve boseprevirli üçlü tedavi verilen hastaların yan etki açısından yakın takibi gerekmektedir.

Anahta kelimeler: Kronik hepatit C, telaprevir, boseprevir, kalıcı viral yanıt



ABSTRACT

Comparison of Reliability and Efficiency of Telaprevir and Boceprevir Triple Therapy Regimens in Patients with Chronic Hepatitis C

Kocaeli University Faculty of Medicine Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

Introduction and purpose: HCV infection, which is reported to have an average of 3-4 million new cases each year in the world and causes significant morbidity and mortality in the coming period, it is an important health problem. Using direct acting antivirals nowadays is a disease that can be successfully treated. We aimed to compare the efficacy and safety of two protease inhibitor telaprevir and boceprevir triple therapy regimens, which are the direct antiviral drugs used in this study.

Material and methods: 38 patients with chronic hepatitis c between February 2013 and June 2015 were included in the study. 23 of the patients receiving telaprevir, 15 of the patients receiving triple therapy. Demographic information, underlying diseases, medications used, previous treatments, blood tests and liver biopsy results are backwards from the patient's files. Both groups of patients receiving triple therapy were compared in terms of efficacy and safety of treatment and the treatment success rates were analyzed statistically.

Findings: At the end of treatment of patients 21 (55.3%) was achieved sustained virological response (SVR) 17 (44.7%) was obtained SVR. SVR rates of patients who received triple therapy with Telaprevir and Boceprevir were 52.2% and 60%, respectively. In patients whose previous treatment experience was relapse and had a rapid virological response (RVR) had higher SVR rates. It was found that the rates of SVR were lower in those with underlying chronic disease. Age, sex, pre-treatment ALT elevation, and high viral load (≥ 800000 IU / ml) did not correlate with SVR.

Conclusion: The rates of SVR in telaprevir and boceprevir triple treatments are similar. It can be predicted that SVR rates will be higher in patients with prior treatment experience recurrence and patients with HVY achieved during treatment. Patients treated with telaprevir and boceprevir triple therapy require close follow-up in terms of side effects.

Key words: Chronic hepatitis C, telaprevir, boceprevir, sustained viral response



İÇİNDEKİLER

ŞEKİL, TABLO VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	İV
KISALTMALAR.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEPATİT C VİRÜSÜ	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. HCV Bulaş Yolları	3
2.1.3. Hepatit C Virüs Yapısı	5
2.1.4. Viral Replikasyon	9
2.1.5. HCV Genotipleri	10
2.2. PATOGENEZ	13
2.3. KLİNİK SEYİR.....	14
2.4. KLİNİK.....	17
2.4.1. Akut Hepatit C.....	17
2.4.2. Kronik Hepatit C	17
2.5. TANI	19
2.5.1. Serolojik testler.....	19
2.5.2. Nükleik Asit Testleri	20
2.5.3. Kalitatif testler	21
2.5.4. Kantitatif testler	21
2.5.5. Genotip Tayini	21
2.5.6. Karaciğer Fibroz Derecesinin Belirlenmesi	21
2.6. TEDAVİ	23
2.6.1. Tedavi Amaçları	23
2.6.2. Tedavi Cevapları.....	23
2.6.3. Tedavide Kullanılan İlaçlar	24
2.6.3.1. İnterferon (IFN) ve Pegile İnterferon (PEG IFN)	24
2.6.3.2. Ribavirin	26
2.6.3.3. Direkt Etkili Antiviraller.....	27
2.6.3.3.1. Telaprevir ve Boseprevir	27
2.6.3.3.2. Simeprevir.....	30
2.6.3.3.3. Daklatasvir ve Asunaprevir	30
2.6.3.3.4. Sofosbuvir	30
2.6.3.3.5. Velpatasvir	31
2.6.3.3.6. Grazoprevir ve Elbasvir	31
2.6.3.3.7. Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir ve Dasabuvir	31
2.7. AKUT HEPATİT C TEDAVİSİ	32
2.8. KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ.....	33
2.9. KORUNMA.....	39

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKÇA.....	64



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hepatit C enfeksiyonunun dünya genelindeki prevalansı (DSÖ 2008)	1
Şekil 2. Hepatit C virüs modeli	5
Şekil 3. Hepatit C virüs yapısı (50)	9
Şekil 4. Hepatit C virüs replikasyon şeması (54)	10
Şekil 5. Hepatit C virüs genotip prevalansı (60)	12
Şekil 6. Çalışmada elde edilen kalıcı viral yanıt oranları	43
Şekil 7. Tedavi grupları arasında KVV oranları.....	45



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Karaciğer fibrozis evrelendirmesi (113)	22
Tablo 2. Child-Pugh Sınıflandırması (167)	34
Tablo 3. Genotiplere göre interferonsuz tedavi önerileri (161).....	35
Tablo 4. Genotip 1b sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)	36
Tablo 5. Genotip 1a sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)	36
Tablo 6. Genotip 3 sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)	36
Tablo 7. Genotip 4 sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)	37
Tablo 8. Genotip 5 ve 6 sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)	37
Tablo 9. Hastaların cinsiyet dağılımları	44
Tablo 10. Hastaların HCV genotip dağılımları	44
Tablo 11. Hastaların aldıkları tedaviler	45
Tablo 12. Hastaların kalıcı viral yanıt oranlarının önceki tedavi deneyimine göre dağılımları.....	46
Tablo 13. Telaprevirli üçlü tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıtın önceki tedavi deneyimlerine göre dağılımı.....	46
Tablo 14. Boseprevirli üçlü tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıtın önceki tedavi deneyimlerine göre dağılımı.....	47
Tablo 15. Hastaların tedavi öncesi HCV RNA virüs sayısı ile kalıcı viral yanıt arasındaki durum.....	47
Tablo 16. Tedavi öncesi karaciğer biyopsi yapılmış olan hastaların kalıcı viral yanıt ile fibrozis arasındaki ilişki	48
Tablo 17. Hastaların hızlı viral yanıt ve kalıcı viral yanıt arasındaki durum	48
Tablo 18. Telaprevirli üçlü tedavi alan hastalarda hızlı viral yanıt ve kalıcı viral yanıt arasındaki durum	49
Tablo 19. Boseprevirli üçlü tedavi alan hastalarda hızlı viral yanıt ve kalıcı viral yanıt arasındaki durum	49
Tablo 20. Hastaların tedavi süresince sık karşılaştığı yan etkiler	51
Tablo 21. Serum ALT yüksekliğinin tedavi öncesi ve sonrası durumu	52
Tablo 22. Hastaların altta yatan kronik hastalıklarının KVY arasındaki ilişkisi.....	52
Tablo 23. Telaprevirli üçlü tedavi alan hastaların altta yatan kronik hastalıkları ve KVY arasındaki ilişki.....	53
Tablo 24. Boseprevirli üçlü tedavi alan hastaların altta yatan kronik hastalıkları ve KVY arasındaki ilişki.....	53
Tablo 25. DM tanısı olan hastaların DM ve KVY arasındaki ilişkisi	53
Tablo 26. Telaprevirli üçlü tedavi alan DM tanılı hastaların KVY ve DM arasındaki ilişkisi	54
Tablo 27. Boseprevirli üçlü tedavi alan DM tanılı hastaların KVY ve DM arasındaki ilişkisi	54
Tablo 28. Hastaların BKİ ile KVY arasındaki ilişkisi.....	54
Tablo 29. Hastaların IL28B gen polimorfizmi ve KVY arasındaki ilişki	55

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALT: Alanin transferaz

AST: Aspartat transaminaz

ATP: Adenozin trifosfat

BKİ: Beden kitle indeksi

CDC: Hastalık kontrol ve koruma merkezi

CLDN: Klaudin

DEA: Direkt etkili antiviral

DM: Diabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASL: European Association for the study of the Liver

EIA: Enzim Immün Assay

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Assay

FDA: Food and Drug Administration

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HCC: Hepatoselüler Karsinoma

HCV: Heptatit C virüsü

HGB: Hemoglobin

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Leukocyte Antigens

HVR: Hypervariable region

IFN: İnterferon

IRES: Internal ribosome entry side

IRF: İnterferon regüle edici faktör

KHC: Kronik hepatit C

KVY: Kalıcı viral yanıt

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

log: Logaritma

MHC: Major histokompatibilite kompleks

mRNA: Mesajcı RNA

NK: Doğal öldürücü

NS: Nonstructural

NTPaz: Nükleozid trifosfataz

OCLN: Okludin

ORF: Open reading frame

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

Peg: Polietilen glikol

RIBA: Rekombinant immünblotassay

RNA: Ribonükleik Asit

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SRB: Çöpçü reseptör sınıfı B

TMA: Transkripsiyon aracılı amplifikasyon

TNF: Tümör nekroz faktör

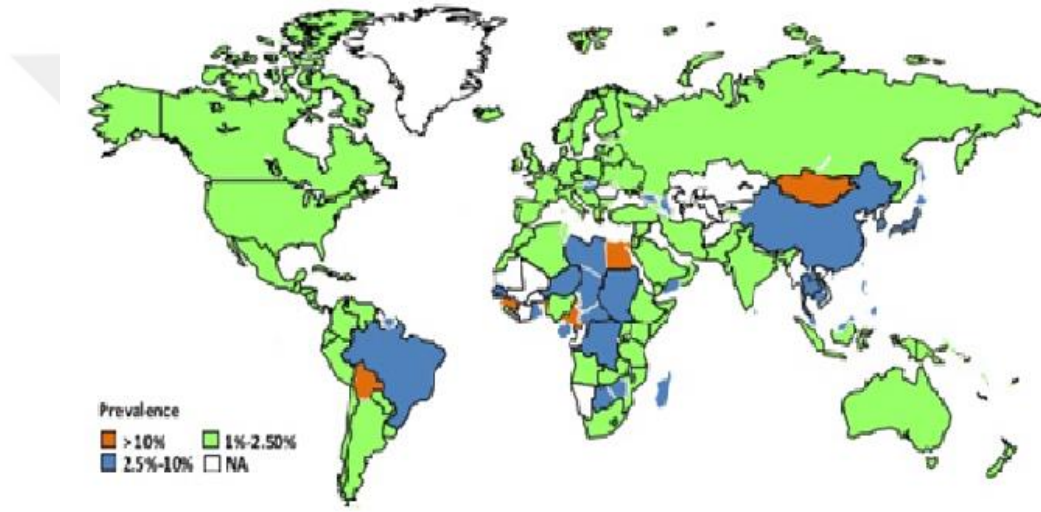
USG: Ultrasonografi

UTR: Translasyon olmayan bölge



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada yaklaşık 130-170 milyon insanın enfekte olduğu ve her yıl ortalama 3-4 milyon yeni olgunun rapor edildiği hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada küresel bir sağlık problemidir. En yüksek prevalansın Orta ve Kuzey Afrika ülkelerinde olduğu HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı dünyada %3 dolaylarındadır (1,2). Genel popülasyonda anti-HCV pozitiflik oranı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %0,6-1,5 dolayında, Afrika'da %0,2-20 ve ülkemizde %1-2,4 arasında değişmektedir (3).



Şekil 1. Hepatit C enfeksiyonunun dünya genelindeki prevalansı (DSÖ 2008)

HCV enfeksiyonu ile %20-50 vakada doğal ve kazanılmış immün cevap meydana gelmektedir. HCV enfeksiyonunun ortadan kaldırılmasındaki başarısızlık sonucu kronik hepatit meydana gelir. Bunun neticesinde hastada siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişebilmektedir. Sonuçta, tüm dünyada yılda 350 bin hastanın HCV enfeksiyonuna bağlı olarak hayatını kaybettiği bilinmektedir (4). Önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye sahip olan kronik hepatit C (KHC) tedavisinde ilk olarak interferon α kullanılmaya başlanmış olup, interferon α monoterapisinde zayıf yanıt görülmesi ve yüksek nüks oranları nedeniyle, interferon ve ribavirin ile kombinasyon tedavisi uygulanmıştır (5). İnterferon uygulamasının bir takım dezavantajları ve buna bağlı olarak kullanımında zorluklar nedeniyle yapılan araştırmalarda polietilen glikol (Peg) interferonlar geliştirilmiş, bu

sayede interferonların plazma yarı ömrü uzatılmıştır. KHC tedavisinde kullanılmak amacıyla iki pegile interferon geliştirilmiştir. Bunlar; pegile interferon $\alpha-2a$ ve pegile interferon $\alpha-2b$ 'dir. Pegile interferon tedavisi ile kalıcı viral yanıt (KVY) oranlarında klasik interferon tedavisine göre belirgin artış olduğu görülmüştür (6). Zamanla gerçekleştirilen araştırmaların sonucu olarak pegile interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi kronik hepatit C için standart tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavi ile KHC genotip 1 hastalarda % 50 - 60, genotip 2 ve genotip 3 hastalarda ise %80-90 oranlarında tedavi yanıtlarına ulaşılmıştır (7-9).

Uygulanan tedaviler ile kür olasılığı bulunan KHC enfeksiyonunda, devam eden araştırmalarla kullanıma direkt etkili antiviral (DEA) ajanlar girmiştir. İlk iki DEA ajan olan telaprevir ve boseprevir NS3/4A proteaz inhibitörüdür (10). Telaprevir ve boseprevirin 2011 yılında onay almasından sonra, KHC genotip 1 enfeksiyonunda üçlü tedavi (bir proteaz inhibitörü ile kombine standart tedavi) gündeme gelmiştir (11- 14). Ülkemizde 2013 yılında kullanıma giren üçlü tedavi rejimlerinin etkinliği standart tedaviye göre daha iyi olsa da, daha fazla yan etki ve sayıca artmış ilaç alımı, bunların gün içinde birkaç kez alınması gerekliliği, ilaç etkileşimleri gibi sebeplerle tedavi uyumu ve hasta yönetimi açısından bazı problemleri de beraberinde getirmiştir (12-15).

Bu çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kliniğinde takip edilen, KHC tanısı alan naif ve daha önce tedavi alan hastalarda kullanıma giren iki proteaz inhibitörü ilaç olan telaprevir ve boseprevirin, standart tedavideki pegile interferon alfa ve ribavirin ile birlikte kullanımının tedaviye olan etkisinin karşılaştırılması, kalıcı viral yanıt üzerine etkilerinin araştırılması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Virüsü

2.1.1. Epidemiyoloji

Hemen her ülkeden bildirilmiş tüm dünya genelinde morbidite ve mortaliteye neden olan HCV enfeksiyonu, önemli bir toplum sağlığı problemidir. İlerleyen dönemlerde kronik hepatit, karaciğer sirozu ve HCC'ye neden olabilen HCV enfeksiyonu, Avrupa ve Amerika'da karaciğer transplantasyonunun başlıca nedenini oluşturmaktadır (16). Virüsün replikasyon hızının 10^{11} - 10^{12} viryon/gün gibi çok yüksek olması, yarı ömrünün 2-3 saat sürmesi kronik karaciğer hastalığına yol açan nedenlerin başında gelmektedir (17). Ortalama sıklığı dünyada % 3 civarında olan HCV enfeksiyonunun insidans ve prevalansı coğrafik değişiklikler göstermektedir. Asya ve Afrika ülkeleri gibi gelişmekte olan ülkelerde prevalans daha yüksek iken, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde prevalans nispeten düşüktür (18). Ülkemizde ise HCV enfeksiyonu sıklığı; sosyoekonomik durum, coğrafik bölge ve risk gruplarına göre değişmekle birlikte ortalama % 1-2,4 arasındadır. Buna göre yüksek risk grubunda bulunan hemodiyaliz hastalarında anti HCV pozitifliği %14-83 gibi yüksek oranlarda bulunabilmektedir (17).

HCV enfeksiyonu tüm yaş gruplarında olabilmekle birlikte çeşitli nedenlere bağlı olarak belirgin yaş gruplarında sıklığı değişebilmektedir. ABD'de HCV insidansının yaygın olduğu yaş grubu 25-39 yaş grubu olarak gösterilmiştir. Hastalık Kontrol ve Koruma(CDC) verilerine göre ABD'de yıllık akut HCV enfeksiyonu insidansının giderek azaldığı bildirilmiştir. Bunun nedeninin damar içi uyuşturucu kullananlarda tek kullanımlık enjektörlerin kullanımına bağlı enfeksiyonun azalması, kan ve kan ürünleri ile HCV enfeksiyon geçişinin alınan önlemler ile azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (19, 20). Türkiye, Japonya, Çin ve İtalya gibi ülkelerde ise yaşa özgü prevalans yaş ilerledikçe artmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Hepatit C virüsü sıklığının yaş ilerledikçe doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (21).

2.1.2. HCV Bulaş Yolları

HCV enfeksiyonu en sık olarak enfekte kan ile peruktan karşılaşma sonucunda bulaşmaktadır. Bu şekilde enfeksiyonun bulaşması olguların yaklaşık 1/3-1/2'sini oluşturmaktadır (22). Baskın olan bulaşma yolları zamana göre ve ülkeden ülkeye

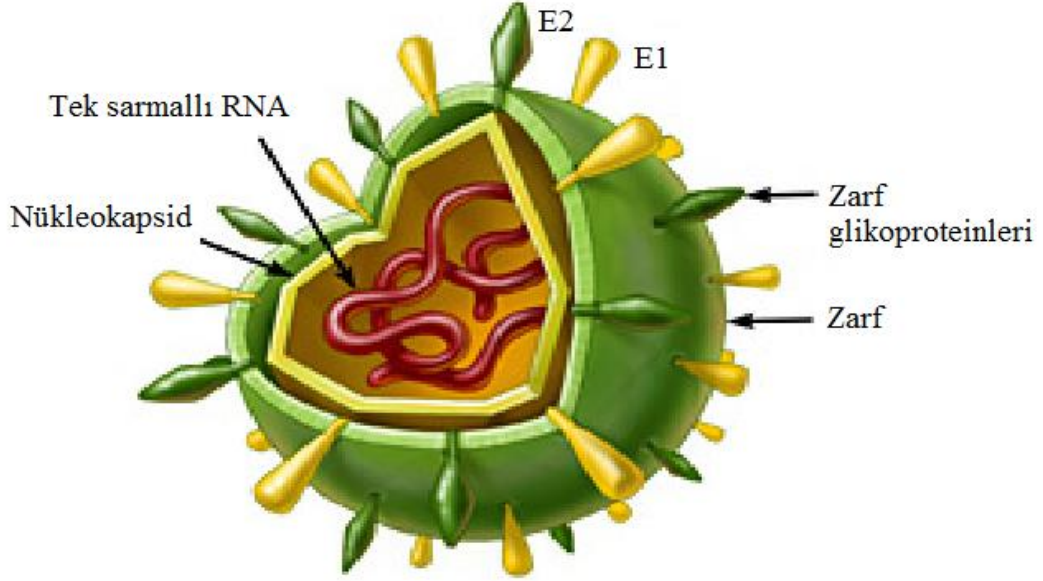
koşullara göre değişim gösterebilmektedir. Örneğin gelişmiş toplumlarda damar içi uyuşturucu bağımlılığı HCV enfeksiyonunun bulaşmasında önemli etkenlerdendir. Kan ve kan ürünleri ile bulaş oranları 1990'dan önce anti-HCV taramalarının yapılmamasına bağlı olarak yüksek iken, bu oran rutin taramalar sayesinde 1/100000'lere kadar düşürülmüştür. Bu düşük orandaki bulaşın sebebi de muhtemelen donörlerde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınmasıdır (23).

HCV enfeksiyonunun cinsel yolla bulaşma olasılığının son derece düşük olduğu görülmüştür. Bu oran birden fazla partnerle riskli cinsel teması olanlarda artabilmektedir (24). Hepatit B enfeksiyonunda olduğu gibi cinsel temas dışı yakın temasın neden olabileceği horizontal yol HCV için çok önemli olmasa da tırnak makası, tıraş bıçağı, diş fırçası gibi aletlerin ortak kullanılmasına dikkat edilmelidir (17).

HCV enfeksiyonunun bulaşmasında bir diğer risk faktörü organ transplantasyonlarıdır. HCV enfeksiyonu bulunan bir donörden seronegatif alıcıya yapılan böbrek, karaciğer ve kalp transplantasyonlarında enfeksiyonun bulaşma oranları %90-100'dür (25).

HCV enfeksiyonu anneden bebeğine doğum sırasında bulaşabilmektedir. Aktif HCV ile enfekte anneden bebeğine vertikal yolla geçiş oranı %3-7 arasında değişmektedir. Doğumun sezaryenle yapılması ya da immünglobulin uygulamasının herhangi bir faydası bulunmamıştır (17).

2.1.3. Hepatit C Virüs Yapısı



Şekil 2. Hepatit C virüs modeli

HCV; Filaviridae ailesi, Hepacivirus cinsi içinde bulunan zarflı, sferik, pozitif polariteli, 30-60 nm boyutlarında, tek zincirli bir RNA virüsüdür. Virüsün genomu, yüksek oranda korunan 5' ve 3' uçları ile 3020 aminoasitlik büyük tek bir poliprotein kodlayan açık okuma çerçevesi “open reading frame” (ORF) bölgesinde oluşur (26). 5' ucundaki translasyon olmayan bölge (5' UTR), 341 nükleotidden oluşur ve iki adet çakışan fonksiyonel bölge içermektedir. Bu bölge aynı zamanda HCV suşlarının tümünde benzerlik gösterir. Bu nedenle HCV viremisinin saptanması ve kantifikasyonu çalışmalarında hedef bölge 5' UTR'dir (27). 5' ucundaki 125 nükleotidlik bölüm, viral replikaz tarafından tanınmayı sağladığı, geri kalan bölümünün de aksesuar bir rolünün olduğu düşünülmektedir. Yaklaşık 300 nükleotidden oluşan çakışan bölüm, internal ribozomal giriş “internal ribosome entry site” (IRES) bölgesi olarak hareket eder (17). AUG kodonu, ribozomun 40S alt ünitesine bağlanmayı ve protein translasyonunun başlamasını IRES aracılığı ile sağlar. 3' ucundaki translasyon olmayan bölge (3'UTR), poly-U ya da poly-A ile sonlanan 27 ila 54 nükleotidi kapsamaktadır. Virüs replikasyonunda “replikaz tanıma bölgesi” olarak, negatif RNA zincirinin sentezinin başlamasında rol oynadığı düşünülmektedir. Replikasyon aşamasında bu bölge NS3 ve NS5A ile etkileşmektedir (28).

ORF tarafından kodlanan poliprotein daha sonra parçalanarak, virüsün yapısal ve yapısal olmayan en az 10 ayrı proteinini oluşturur. Bunlar; üç yapısal protein olan kapsid (kor protein) ve iki adet zarf proteini (E1 ve E2) ile fonksiyonu tam olarak bilinmeyen p7 proteini ve en az altı tane yapısal olmayan protein (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)'dir. Bunlardan NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B "viral replikaz kompleksi" adı verilen enzim kompleksidir ve replikasyonda rol oynarlar. NS2 ve p7 ise replikasyon için gerekli olmayan ancak virüs proteinlerinin toplanmasında görevleri olan proteinlerdir (17).

Poliprotein'in işlem görmesi hem hücresel hem de viral proteazlar tarafından yönetilir. HCV poliprotein'inin amino ucundan sinyal peptidaz ile ayrılan 191 aminoasitlik bölüm, yapısal bölgenin ilk ürünü olan kor proteinini oluşturur. Bu protein yüksek oranda bazık özelliğindedir. Önemli bir işlevi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini sağlamaktır (29). RNA'ya bağlanma özelliği gösteren kor proteini bunun dışında virüse bazı yaşamsal avantajları kazandırdığı düşünülen, hücre içinde gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, apoptozis ve lipid metabolizması gibi çok sayıda biyolojik fonksiyona da katılmaktadır (30). Hücre içinde endoplazmik retikulum membranı içinde sinyal peptidinin bir bölümünün peptidaz tarafından bir kez daha kesilmesi ile olgun kor proteini sitoplazma içine salınır. Kor proteini, majör histokompatibilite kompleksi (MHK) 1 ekspresyonunu artırarak doğal öldürücü (NK) hücrelerin inhibisyonuna, kompleman reseptörleri ile etkileşerek oluşturulacak immün yanıtı negatif yönde etki gösterebilmektedir (17).

Zarf proteinleri konak hücreye bağlanma, giriş ve hücre membranı ile birleşmede gerekli proteinlerdir. Sinyal peptidaz, poliprotein'in 383 ve 746. aminoasitlerinden keserek, iki zarf glikoproteinini olan E1 ve E2'yi oluşturur ve endoplazmik retikuluma sekrete eder. HCV insan hücreye, tetraspanin CD81 ile E2 arasındaki ilişki sayesinde bağlanır. E2 proteininin ilk 27 aminoasidine denk gelen bölgesinin çok fazla genetik değişkenlik göstermesi bu proteine önemli bir özellik kazandırmaktadır. Bu bölge çok değişken bölge "hypervariable region" 1 (HVR-1) olarak adlandırılmaktadır. Bu bölge zarf glikoproteinlerinin en değişken bölgesidir ve HCV genotipleri arasında ve hatta aynı genotipin alt tipleri arasında dahi %80'den fazla değişkenlik gösterebilmektedir. Bir diğer çok değişken bölge olan HVR-2 de genotip 1 ile enfekte hastalarda E2 glikoproteinlerde bulunmuş, %100 dizi farkı olan yedi aminoasit gösterilmiştir (31). Enfekte insanlarda oluşan antikolar, virüsün HVR-1 dizilerini temsil eden sentetik peptidlerle reaksiyona

girmektedir. Hastadaki bu antikorların varlığı HVR-1 varyantlarını seçmek suretiyle türümsü (quasispecies) viral partiküllerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (17). Bu olay yani yüksek heterojenlik, replikasyonda görevli RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin “proofreading” aktivitesinin bir diğer deyişle 3’ 5’ ekzonükleaz düzeltici okuma etkinliğinin olmaması ile açıklanmaktadır (32). Böylece sentezlenen RNA sarmalına yanlış girmiş bazıları uzaklaştıran onarım mekanizması çalışmamaktadır. Sonuçta HCV devamlı mutasyona uğrayarak, özdeş genomlar in vivo ortamda homojenlik göstermez. Bunlar visürün insan immün sisteminden kaçmasına ve etkili bir aşı geliştirilmesine engel olmaktadır (33,34).

E2 karboksi ucundan sinyal peptidaz ile kesildiğinde p7 (NS2A) olarak adlandırılan proteini oluşturur. p7, endoplazmik retikuluma integral membran proteini olarak yerleşmiştir ve bu 63 aminoasitlik küçük hidrofobik polipeptidin, viroporin gibi rol oynayan bir iyon kanalı oluşturduğu düşünülmektedir. Bu rolüyle viral parçacık olgunlaşması ve salınması için görev yapar (35). Tam olarak virüsün yaşam siklusundaki rolü bilinmese de bu bölge çıkarıldığında virüs enfeksiyöz olma özelliğini yitirmektedir (17).

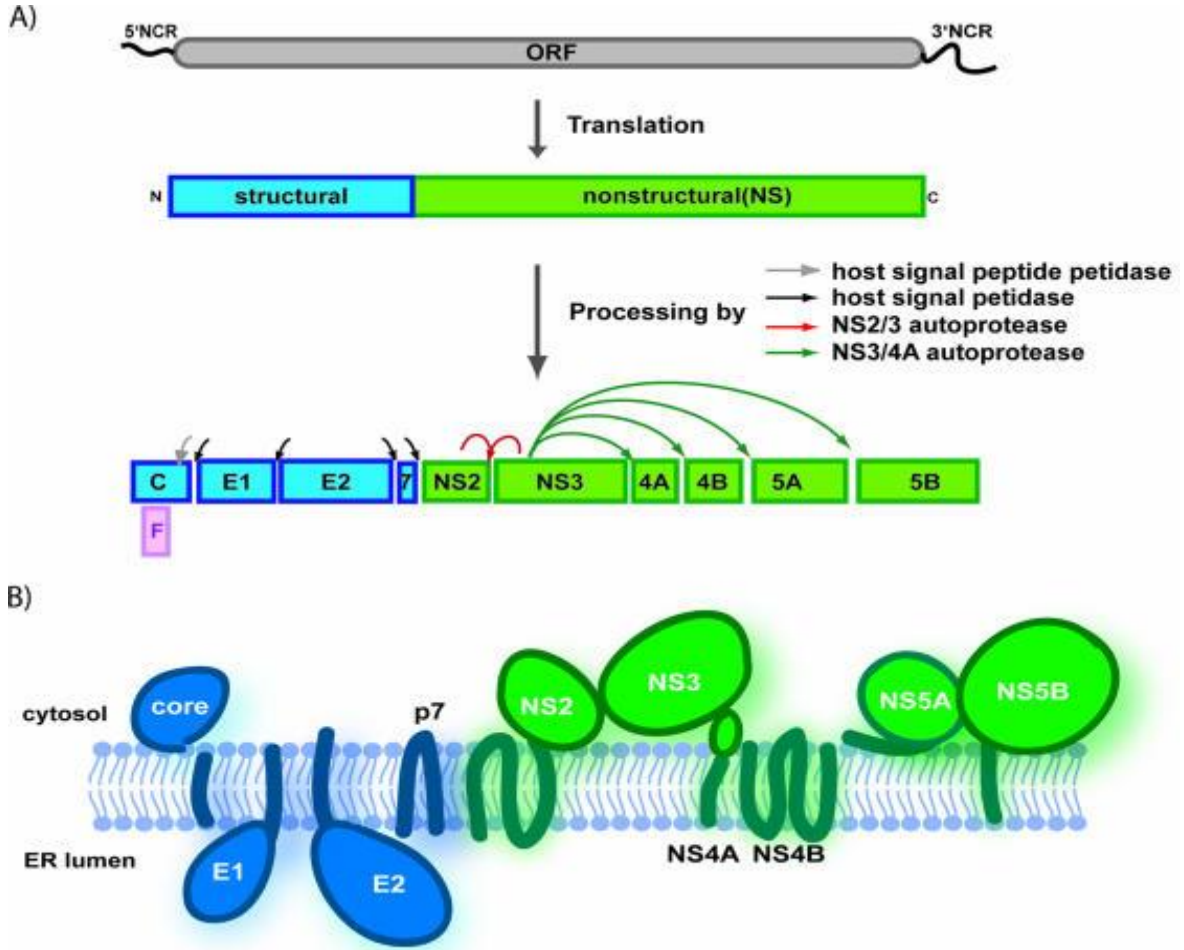
Yapısal olmayan (nonstructural, NS) proteinler, virüsün replikasyon ve poliprotein işlenmesinde yer alırlar. NS poliproteininin proteolizi kompleks bir olaydır ve bu nedenle proteinazlara gereksinim vardır. NS2 ve NS3 otoproteaz aktiviteye sahiptir ve NS2/3 bileşkesinin ayrılmasını sağlarlar. NS3’ten ayrıldıktan sonra NS2’nin başka bir etkisinin varlığı tam olarak bilinmemektedir (35). NS3, N terminal üçte birlik kısımda serin proteinaz aktivitesi ve C terminal ucunda nükleosid trifosfataz (NTPaz) aktivitesi ile birlikte RNA helikaz aktivitesine sahiptir. NS3’ün NTPaz ve RNA helikaz aktiviteleri viral genomun replikasyonu sırasında çift RNA moleküllerinin birbirinden ayrılmasını sağlamaktadır. NS3 proteaz aktivitesi interferon regüle edici faktör-3’ ün (IRF3) virüsün aktive ettiği fosforilasyonun blokajı ile interferon sinyalini bozar. Böylelikle virüsün doğal hücrel antiviral savunma mekanizmalarından da kaçışı mümkün olmaktadır. Özetle NS3 proteini; poliprotein işlenmesi, replikasyondaki rolü ve virüsün immün sistemden kaçışına katkısı gibi çok fonksiyonlu bir proteindir (17).

NS3 proteaz aktif olarak işlev görebilmesi için NS4A’nın kofaktörlüğüne gereksinim duymaktadır. Yani aktif proteaz NS3 ve NS4’ü içeren heterodimerdir (35).

NS4B endoplazmik retikulum ile ilişkili bir integral membran proteindir. HCV replikasyonundaki fonksiyonları halen araştırılmasına rağmen endoplazmik retikulum membranında viral replikasyon komplekslerinin oluşumu ve diğer HCV yapısal olmayan proteinlerin alımını yönlendirmektedir (36-40). Bununla birlikte NTPaz ve adenilat kinaz aktivitelerine ve HCV RNA'ya bağlandığı rapor edilmiştir (41,42). Bazı deneysel sonuçlara göre NS4B'nin potansiyel beşinci membran kapsayan segment ile birlikte dört adet transmembran alanına sahip olduğunu düşündürmektedir (42,43).

NS5A HCV replikasyonuna katılan multifonksiyonel bir proteindir. Bu proteinin 56kDa'lık hipofosforile ve 58 kDa'lık hiperfosforile bantları bulunur. Viral replikasyonda kesin rolü tam olarak anlaşılamamışsa da NS5A'nın fosforlanmış halinin HCV replikasyon etkinliğini düzenlediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda NS5A'yı etkileyen moleküllerin viral replikasyonu azalttığını ortaya koymuştur (44-47).

NS5B, RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi göstermektedir (48). Virüs replikasyonunda gerekli olan RNA bağımlı RNA polimeraz, NS5B'nin virüs eradikasyonundaki başlıca hedefi olmasına neden olmuştur (49).

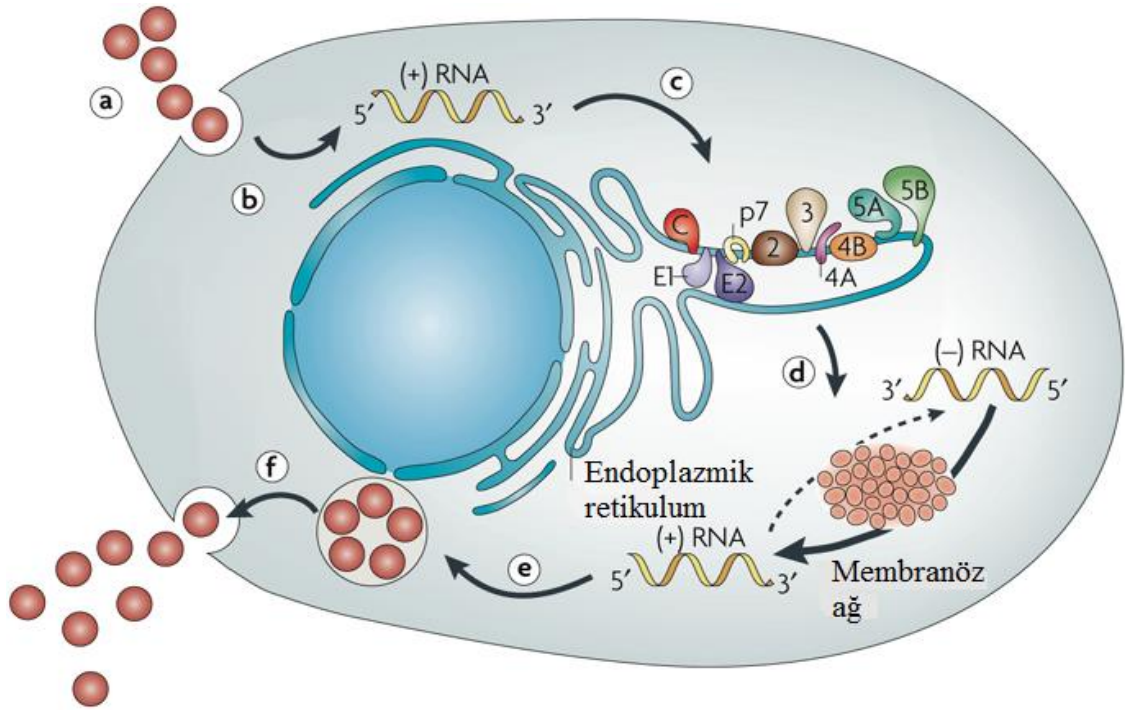


Şekil 3. Hepatit C virüs yapısı (50)

2.1.4. Viral Replikasyon

HCV hepatositlerin dışında periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve kemik iliği hücrelerinde de replike olmaktadır (51). HCV'nin viral yaşam döngüsü, bunu açıklayabilecek bir hücre kültür sistemi gerçekleştirilemediği için hala tam anlamıyla anlaşılammıştır (52). Bu döngü virüsün hücre yüzey reseptörlerine bağlanması ile başlar. Hücreye girerken CD81, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), C tipi lektinler, klaudin 1 (CLDN 1), okludin (OCLN) ile insan çöpçü reseptör sınıf B (SRB) 1 gibi birçok reseptörün bağlanmada rol oynadığı düşünülmektedir. Tutunduktan sonra penetrasyon ve hücre içine alınması, lokal pH değişikliklerinin zarf proteinlerinin yapısını değiştirmesi sonucu endozomal membran füzyonu ile gerçekleşmektedir. Ardından viral RNA sitoplazmada serbest kalır ve mRNA (mesajcı RNA) olarak görev yapar. İşte bu nedenle HCV, pozitif duyarlı bir RNA virüsü olarak değerlendirilir. Bu şekilde poliproteinin translasyonu gerçekleşir. Kor proteini sinyal sekansının sinyal peptid peptidazla

ayrılmasından sonra sitoplazmada kalırken, E1 ve E2 zarf proteinleri endoplazmik retikulum lümenine salınır. Burada membrana bağlı glikozillenmiş bir halde bulunurlar. NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'den oluşan replikaz kompleksi, endoplazmik retikulumdan köken almış sitoplazmik kümeler meydana getirir. Bu replikaz kompleksi genomik RNA'nın 3' ucundaki spesifik yapı ve sekansları tanıyarak genomun negatif kopyasını sentezler. Oluşan çift zincirli RNA çok sayıda pozitif RNA kopyalanması için kalıp görevi görür (17). RNA'nın replikasyon işlemi gerçekleştikten sonra viral partiküller paketlenir ve olgunlaşmış viryon konak hücreden serbestleşir (53).



Şekil 4. Hepatit C virüs replikasyon şeması (54)

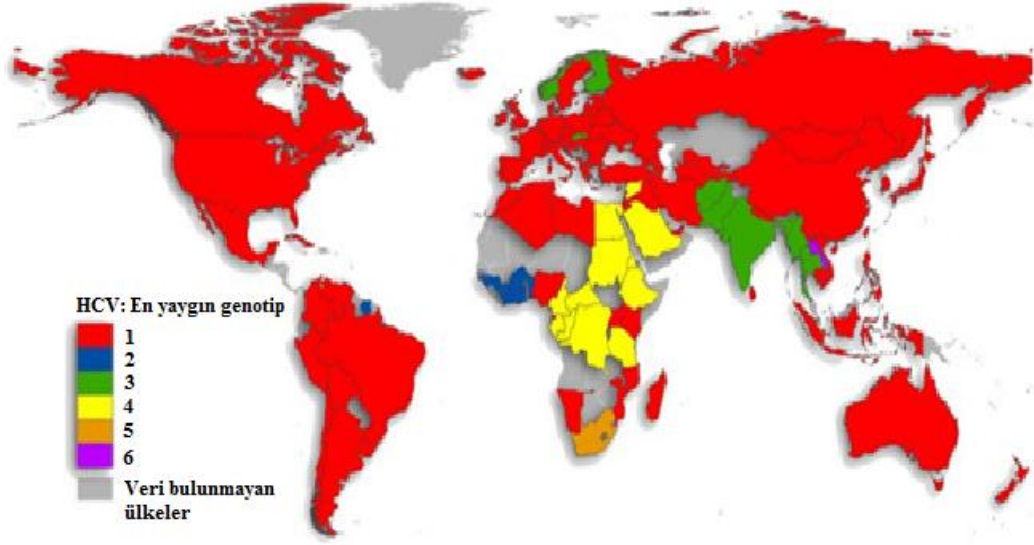
2.1.5. HCV Genotipleri

HCV'nin farklı genotipleri, hastaların takip ve tedavisini belirlemede önemlidir. Genotipler, hastalığın klinik gidişatını, tedavi ve tedaviye yanıtı etkileyebildiğinden ve coğrafi dağılımda rol oynadığından, bir popülasyonda farklı genotipleri belirlemek

önemlidir. HCV'nin farklı genotiplerinin olduğu ve her genotipin farklı bir klinik tablo yarattığı kaydedilmiştir (55).

Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, neredeyse tüm genomu kapsayan bazı protein dizisi benzerlikleri görülmüş ve böylece bunları grup ve alt gruplar şeklinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu şekilde HCV'nin genotipleri ortaya çıkmıştır (55). Genel olarak kabul edilen sınıflandırmaya göre genotiplerin ana tipleri rakamlar ile (1,2,3,... gibi), alt tipleri ise küçük latin harfleri (a,b,c,... gibi) ile belirtilmektedir. Genotipler; HCV-1a, HCV-1b, HCV-2... şeklinde yazılır. Her HCV genotipi, nükleotid düzeyinde en az %20, aminoasit düzeyinde ise %15'den fazla farklılık göstermekle beraber, 5' translyon olmayan bölge ile kor proteini kodlayan bölgede %90'dan fazla homoloji gösterir (17).

Filogenetik analizler HCV'nin altı genotip ve 80'den fazla alt tipinin olduğunu göstermektedir. Genotiplerin belirlenmesi; hastalığın tedavi ve tedavi yanıtını etkilediğinden son derece önemlidir. Dünya üzerinde, ülkeler arasında HCV genotiplerinin dağılımı değişmekle birlikte, altı genotip daha yaygın olarak dağılmış durumdadır. Bunlar; HCV-1a, HCV-1b, HCV-2a, HCV-2b, HCV-3a, HCV-3b şeklindedir. Tüm dünyada %40-80 oranında hakim olan genotip genotip 1b'dir. Genotip 1b'nin üç ana alt tipi (W: Worldwide, J: Japan, NJ: Non-Japan) bulunmaktadır (56). HCV genotip 1b dışında HCV genotip 2a ve 2b de dünyada geniş bir dağılım gösterir. HCV genotip 1a ABD'de en yaygın tiptir. Batı Avrupa'da ve Güney Doğu Asya'da HCV genotip 1b en fazla görülen genotiptir. HCV genotip 2 tüm dünyada, HCV genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da; HCV genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da predominant, HCV genotip 4a Mısır, HCV genotip 5 Güney Afrika, HCV genotip 6 Hong Kong'da yaygındır (57). Ülkemizde predominant genotip 1b'dir. Bunu daha düşük oranlarda genotip 1a ve genotip 4 izlemektedir (58,59).



Şekil 5. Hepatit C virüs genotip prevalansı (60)

Bir toplumdaki HCV genotiplerinin frekansı, enfeksiyon alındığındaki yaş, bulaşma yolu, etnik yapı ve nüfus hareketlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin HCV genotip 1b ile Batı Avrupa ve ABD'deki kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu arasında güçlü bir ilişki bulunurken, taramada duyarlılığı yüksek testlerin geliştirilmesiyle kan transfüzyonuna bağlı yeni olgularda dramatik bir düşüş gözlenmiş ve diğer genotiplerle kıyaslandığında genotip 1b ve 2'nin riskinde nispeten azalma kaydedilmiştir. Bununla birlikte damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı olarak gelişen HCV enfeksiyonlu yeni vakaların artmasının sonucu olarak, bu grupta çok yaygın olarak bulunan genotip 1a ve 3a'nın etken olarak görülme sıklığı artmıştır. Batı ülkelerinde, genotip 1b en yüksek prevalansı 50 yaşın üzerindeki genellikle kan transfüzyonu ve sporadik hepatitli hastalarda iken, 1a ve 3a daha genç gruptaki hastalarda predominant genotiplerdir (57).

Genotip tayini direk sekans analizi ile, genotipe spesifik oligonükleotid problemlerine ters hibridizasyon ile veya restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi ile saptanır. "Trugene HCV 5'NC" genotiplendirme kiti, direk sekanslamayı takiben, referans sekans bilgileri ile karşılaştırma temeline dayanır. "Inno LiPA HCV II" ise PZR amplikonlarını, ters hibridizasyon ile genotipe spesifik oligonükleotid problemlerinin yer aldığı nitroselüloz

bandda karşılaştırır. Ticari kitlerin genotip tayininde başarısız olma oranı %3'ün altındadır. Bunun yanında %1-4 oranında karışık genotipler olabilmektedir (61-63).

2.2. Patogenez

Patogenezde humoral veya hüresel immüitenin hangisinin daha ön planda olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak HCV enfeksiyonunda karaciğer hasarının hem sitopatik etki hemde immün sistem ilişkili mekanizmalar nedeniyle olduğu düşünülmektedir (64). Daha önce HCV ile enfekte olmuş olguların başka HCV suşları ile enfekte olabildikleri gösterilmiştir (65,66). Bu da, HCV'ye karşı geliştirilen immün yanıtın yetersiz olduğunu göstermektedir. Bir diğer olası neden de HCV'nin konağın immün sisteminden kaçmasıdır. HCV erken dönemde güçlü bir şekilde immün yanıtı uyarmaktan kaçmakta ve konağın immün yanıtını baskılayacak mekanizmalar geliştirmektedir (67). HCV enfeksiyonunun insanda yüksek oranda kronikleşmesi de immün yanıtın yetersizliğinin bir başka kanıtı olabilir.

HCV enfeksiyonunda virüs antijenine karşı gelişen ilk antikor yanıtı, NS3 ve kapsid proteinlerini hedeflemektedir. Sonrasında NS4 ve zarf proteinlerine (E1 ve E2) karşı antikor gelişir. Hem virüse karşı gelişen koruyucu bağışıklık hem immünopatogenez açısından antikorların rolü iyi bilinmemektedir. HCV'ye karşı koruyucu bağışıklık oluşmamasına rağmen dolaşımda nötralizan antikorların varlığı gösterilmiştir. Çalışmalar bu nötralizan antikorların başlıca hedefinin HCV genomu içindeki en değişken bölge olan HVR-1 olduğunu göstermiştir. HVR-1'e karşı gelişen antikorlarla virüsün immün kompleksler oluşturduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Çok sayıda HVR-1 varyantı ile etkileşime giren antikor varlığı bu antikorların virüsten korunmada etkin olmayacağını düşündürmektedir (68).

HCV'ye bağlı akut enfeksiyonda hem CD4+ T helper lenfositler hem de CD8+ sitotoksik T lenfositler son derece önemli rol oynar. HCV'nin zarf proteinlerinden E2, hepatosit ve lenfosit yüzeyindeki CD81 yüzey proteinini bağlanma reseptörü olarak kullanır. Diğer hepatit virüsleri gibi HCV de sitopatik değildir. Virüsle enfekte hepatositler konağın immün yanıtını uyarır ve enfekte hepatositlerin temizlenmesine kadar devam eder. Hastalığın kronikleşmesi, HCV'ye yönelik T hücre cevabının minimal ya da hiç olmaması ile yakından ilişkilidir. HCV proteinlerine karşı geniş hedefli bir CD4+ ve CD8+ T hücre cevabı hastalığın iyileşmesi ile sonuçlanır. Çoğunlukla asemptomatik olan HCV

enfeksiyonunu klinik semptomlarla geçirenlerde virüsün temizlenmesinin daha mümkün olması bu durumu açıklar niteliktedir (17).

CD4+ T lenfositler, antijene özgü B hücreleri ve CD8+ T lenfositlerin aktivitelerini kontrol eden lenfokinleri salgılayarak düzenleyici rol oynamaktadır. Tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, interferon (IFN) gama, interlökin 2 gibi sitokinler antiviral mekanizmada rol oynamaktadır (66,68). CD8+ T lenfositler antiviral immün savunmada önemli rol oynarlar. Akut hepatit C'li hastalarda ilk altı ayda, etkin bir CD8+ T hücre yanıtı oluşmakta ancak ilk altı aydan sonra yani enfeksiyon kronikleştiğinde bu yanıt belirgin bir şekilde düşmektedir. Buna göre IFN- γ sentezleyen HCV spesifik CD8+ T hücre etkinliği ile akut HCV eradikasyonu arasında oldukça keskin bir ilişki vardır. Ancak bu etkinin altı aydan sonra neden tükendiği açıklanamamıştır (69).

2.3. Klinik Seyir

HCV enfeksiyonu akut ya da kronik seyirli olabilmektedir. Ancak hastalığın büyük bir kısmının klinik gidişatı anikterik ve asemptomatik olduğundan dolayı hastaların akut dönemde tanı alması son derece güçtür. Hastalığın akut dönemde tedavi ile kronikleşme olasılığının azaltılabilmesi, erken dönemde tanı koymanın önemini artırmaktadır. Özellikle HCV ile enfekte hastaların iğnelerinin batması gibi inokülasyon zamanı bilinen durumlarda, iğne batan kişinin haftalık ALT düzeyleri kontrol edilmeli ve yükselme olduğu görülürse HCV-RNA düzeyleri istenmelidir. Virüs kanda, karşılaşmadan sonraki birkaç gün ile üç hafta içinde saptanabilmektedir. Bununla birlikte anti-HCV gelişiminin üç aya kadar gecikebileceği unutulmamalıdır (17).

Virüs ile karşılaştıktan sonra akut hepatit geçiren hastalarda %10-25 oranında spontan iyileşme gözlenirken, %60-85'inde uzun süreli viremi ile birlikte persistan enfeksiyon gelişmektedir. Kronikleşme oranlarının, yapılan çalışmalar %50-95 arasında değişebildiğini göstermektedir (70). Sonuçta kronikleşen vakalarda %20-30 oranında siroz ve son dönem karaciğer hastalığı gelişmektedir. Siroz oluşmayan hastalarda daha sonra HCC gelişme riski düşüktür (71).

Kronik hepatit gelişen hastaların takibinde, hastalığın birbirinden farklı klinik seyir gösterdiği saptanmıştır. Bir kısmında laboratuvar tetkiklerinde bir bozulma olmaksızın viremi devam ederken, bir kısmında da asemptomatik ve hastalıkta önemli bir ilerlemenin

bulunmadığı yüksek transaminazlarla giden bir hastalık tablosu gelişir. Siroza ilerleyen hastalarda bile kendi içinde farklı klinik tablolar görülür. Bu nedenle hastalar yakın takiple izlenmelidir (17).

Akut HCV enfeksiyonunu geçirdikten sonra hastalığın kronikleşme olasılığını arttıran bazı faktörler vardır. Burada enfeksiyonun geçirilme yaşı hastalığın kronikleşme riski ve ilerleme hızı ile ilişkili olan en önemli faktördür. Yapılan bazı çalışmalarda düşük viral yük ve genç yaşta HCV ile enfekte olan kadınlarda prognozun oldukça iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bununla ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edildiğinden yaş ve hastalığın ilerleyişi arasındaki ilişkinin altta yatan sebebi tam olarak açıklanamamıştır (72).

Erkek cinsiyet hastalığın kronikleşmesi ve siroza ilerleyişi açısından bir diğer risk faktörüdür (73,74). Bunun sebebi tam olarak açıklanamasa da hormonal faktörlerin fibrozis üzerinde bir etkisi olabileceğini akla getirmektedir. Zira östrojenin, hepatik stellat hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe ettiği in vitro olarak gösterilmiştir (75).

Beyaz ırka göre zencilerde risk daha fazladır. Hastalığı klinik olarak hafif, belirsiz, anikterik geçirme, insan lökosit antijen (HLA) haplotiplerinin HLA-B54 olması ve human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonu gibi immünolojik baskılanma, hastalığın kronikleşme oranlarını arttıran diğer risk faktörleridir (17,76). Bununla birlikte alkol kullanılması, altta yatan diyabet, karaciğer yağlanması da hastalığın ilerlemesine olumsuz katkı sağlamaktadır (77). Günde 20 gramdan fazla alkol tüketilmesinin fibrozis derecesinde artmaya neden olduğu ve HCC gelime riskini arttırdığı belirtilmektedir (78). HCV genotip 1 ve 4 ile enfekte olan hastalarda insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığının arttığı ve HCV genotip 3 ile enfekte hastalarda karaciğer yağlanması ile ilişkinin daha sık olduğu görülmektedir (79).

Hastalığın klinik seyrinin bilinmesi hasta ve hastalığın tedavisinde doğru adımlar atılmasını sağlayacaktır. Hastalığın klinik seyrini en iyi öngören faktörler histolojik bulgulardır. Bu nedenle hastalığın tedavisi öncesinde yapılacak bir karaciğer biyopsisi, hem karaciğerdeki hasarın derecesini gösterir hem de hastalığın 10-20 yıllık süreçteki gidişatın nasıl olabileceğini öngörmede klinisyene yardımcı olur (17).

Kronik hepatit C tedavi sonucunu öngörmek için değerlendirilebilecek parametrelerden bir diğeri de hastaların IL28B gen polimorfizmidir. HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda, IL28B için rs12979860 CC genotipi taşıyanlarda kalıcı viral yanıt oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (80). Genotip 2 ve 3 ile enfekte olan hastalarda da HCV genotip 1 ile enfekte olanlardaki kadar kesin bir ilişki olmasa da IL28B gen polimorfizmi ile kalıcı viral yanıt oranları arasında ilişki saptanmıştır (81). Mutlaka yapılması gereken bir test olmamakla birlikte, özellikle genotip 1 ile enfekte kronik hepatit C tedavisi verilecek olan hastaların IL28B genotipinin araştırılması, tedavi sonuçlarını öngörmeye yardımcı olabilmektedir (82). IL28B'nin spontan viral temizlenme üzerinde de etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, spontan viral temizlenme olan hastalarda CC genotipi taşıyanların oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. CC genotipinde spontan viral temizlenme oranları %52 iken, CT genotipinde %26, TT genotipinde ise %22 olmuştur. Bu nedenle HCV enfeksiyonunun doğal seyrinde viral temizlenme ile ilişkili en önemli ve güçlü genetik etkinin IL28B polimorfizmi olduğu ileri sürülmektedir (83,84).

HCV'ye bağlı kompanse siroz gelişmiş hastalarda klinik seyrin iyi progresyon gösterdiği 10 yıllık izlemde sağ kalım oranı %80'lerdedir. Dekompanzasyon geliştiği durumlarda ise bu oran dramatik olarak %50'lere düşmektedir (1). Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanzasyon oranı yılda %4-5 ve karaciğer kanseri insidansı yılda %1-5 dolayındadır (85).

HCV bir DNA virüsü veya retrovirüs olmadığından insan genomuna entegre olamaz. Kronik hepatit C enfeksiyonundaki hepatoselüler karsinogenez mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen; HCV kor ve yapısal olmayan NS3 proteininin, kültürde memeli hücrelerini transforme edebildiği invitro çalışmalarda gösterilmiştir. Diğer siroz ve HCC'ye sebep olan etkenler (hemokromatoz, otoimmün karaciğer hastalığı, α 1 antitripsin, nonalkolik hepatosteatoz ve alkolik siroz) gibi bu durum, karaciğer hasarı ve rejenerasyonun sürekli tekrarlanmasının devam etmesi ve malign klonlara dönüşmesi ile sonuçlanmaktadır (17).

2.4. Klinik

2.4.1. Akut Hepatit C

Akut hepatit C enfeksiyonu tanısını koymak son derece güçtür. Bunun nedeni ise hastaların çoğunda subklinik ve anikterik tablo gözükmesidir. İnkübasyon dönemi ortalama yedi hafta olup genellikle hepatit A'nın inkübasyonundan uzun, hepatit B'ninkinden ise kısadır (17). Bu dönemde en önemli laboratuvar bulgusu serum ALT düzeyindeki artışlardır (86). İkterik akut hepatit C enfeksiyonu oranı %25'in altındadır. Bu olguların bir kısmında dahi, tanıda kullanılan anti-HCV antikörlerinin genellikle ikterin başlamasından sonra oluştukları için, HCV'ye bağlı ikter olduğu anlaşılmamaktadır. Bu nedenle temas halinde serum ALT düzeyleri takip edilmeli ve herhangi bir yükseklik tespit edildiğinde HCV-RNA düzeyleri bakılmalıdır. Temastan sonra kanda HCV-RNA, karaciğer enzimlerinde yükselme olduktan yaklaşık 1-4 hafta önce saptanabilir ve ilk 8-12 haftada pik yapar (87).

Klinik bulgular akut hepatit A ve B'ye göre daha hafiftir ve semptomatik olgularda halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma ve ikter görülebilir. Akut hepatit C olgularında serum ALT düzeyleri genellikle 600 IU/L'yi aşmaz. Eğer hastada ikter söz konusu ise dört haftadan fazla sürmez ve bilirubin değerleri genellikle 12 mg/dl'nin altındadır. Hastaların %10-25'i tamamen iyileşirken, % 25'inde karaciğer harabiyeti hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yaklaşık yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Fulminan hepatit ise çok nadirdir. Ancak altta yatan HIV ve HBV koenfeksiyonları söz konusu ise risk artmaktadır (88).

Akut hepatit C enfeksiyonunda karaciğerin histolojik bulgularına bakıldığında spesifik bir tanı değerinin olmadığı görülür. Hafif derecede makro veya mikroveziküler şekilde yağlanma sıklıkla görülmektedir. Asidofilik dejenerasyon ve asidofil yapılar izlenir. Belirgin sinüzoidal ve portal inflamasyon vardır. Safra duktus hasarı mevcuttur ancak duktus kaybı yoktur. Benekli nekroz mevcuttur (89).

2.4.2. Kronik Hepatit C

En az altı ay boyunca serumda HCV RNA'nın saptanabilir düzeyde olması kronik hepatit C enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Vakaların yaklaşık %50-85'inde kronik

enfeksiyon gelişir. Kronik hepatit C enfeksiyonunun spontan olarak temizlenme olasılığı her yıl için %0,5'tir (90). Hastalık çoğu vakada asemptomatik seyrettiğinden dolayı semptomlar başladığında hasta artık siroz ya da son dönem karaciğer yetmezliğindedir (91). Ayrıca hastaların çoğunluğu kan bağışi sırasında veya kontrol amacıyla yapılan tetkiklerde tesadüfen tanı almaktadırlar. Hastaların az bir bölümünde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kaşıntı gibi yakınmalar olabilir. Semptomların şiddeti hastada oluşan karaciğer hasarı ile korele olmayabilir. Hastaların büyük bir kısmında fizik muayene bulguları eğer varsa, sadece hafif bir hepatomegali şeklinde kaşıntıya çıkabilir. Bazen de splenomegali görülür. Hafif bir splenomegaliye portal hipertansiyon olmadan da rastlanabilir. Bu da siroz gelişmeden hastalarda görülen trombositopeniyle ilişkili olabilir (92). Serum ALT düzeyleri genellikle normalin altı katından fazla olmaz. ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmalar gösterebilir. Yani ALT düzeylerinin normal olması, hastalarda karaciğer hasarının olmadığını göstermez (93,94).

Karaciğerde inflamasyonun derecesi de zaman içinde değişiklik gösterir. Bazı hastalarda tipik olarak portal bölgelerden başlayan fibrozis santral venlerde köprüleşme ile devam eder ve karaciğer yapısını bozarak siroza ilerler. Nekroinflamatuvar karaciğer hasarı ile serum ALT düzeyleri, serum HCV RNA ile fibrozun genişliği arasında çok az bir korelasyon vardır. O yüzden karaciğer hasarını en iyi gösteren tetkik karaciğer biyopsisidir (17). Yine de hastaların büyük bir kısmında hastalığın süresi bilinmemekte ve biyopsi ile elde edilen karaciğer histolojisi genellikle orta derecede inflamasyon ve fibrozisi göstermektedir. Bu nedenle hastalara yapılan tek bir biyopsi ile hastalığın uzun süreli prognozunu güvenilir şekilde tahmin etmek pek mümkün değildir. Siroz geliştikten sonra hastalarda beş yıl içinde %5-10 oranında klinik olarak dekompanzasyon gelişir (95). Bu hastalarda asit, özofagus varisi, koagülopati, ensefalopati veya HCC gelişebilir. Siroz gelişen hastalarda yılda %1-5 oranında HCC gelişmektedir (96). Klinik bulgular; halsizlik, sarılık, asit gibi semptom ve bulguların aniden kötüleşmesi ve genellikle sağ üst kadranda ağrısının eşlik etmesi ile ortaya çıkar. Bu hastalarda serum alfa fetoprotein düzeyi çok yüksek olur. Tanıda görüntüleme yöntemleri fayda sağlasa da kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konur (17).

Kronik HCV enfeksiyonu birçok farklı ekstrahepatik bulgu ile ilişkili olabilir. Ekstra hepatik bulgularının çoğu, HCV ile immün sistem etkileşimi sebebiyle ortaya

çıkmaktadır. Bunlar ya immün komplekslerle (miks kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerulonefrit, kutanöz vaskülit, nöropati gibi hastalıklar) ya da direk immün stimülasyonla (Non-Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar) olmaktadır (97).

2.5. Tanı

HCV enfeksiyonunun tanısında serolojik ve nükleik asit testlerinden faydalanılmaktadır. Halen bugün kullanılan en pratik yöntem vücutta HCV'ye karşı antikor aranmasıdır. Bu amaçla kanda anti-HCV antikorlarının saptanması sadece tanı ve tarama amaçlı kullanılmaktadır. Çünkü oluşan antikorlar hastalığa karşı immüniteyi değil, HCV enfeksiyonunu göstermektedir. Nükleik asit testleri ise hem tanı hem de tedavi takibinde klinisyenin hastayı değerlendirmesinde kullanılan testlerdir (89).

2.5.1. Serolojik testler

Kanda HCV antikorlarını saptamada “Enzyme-Linked Immuno Assay (ELISA)” veya “Enzyme Immuno Assay (EIA)” olarak adlandırılan yöntemler kullanılır. Bu yöntemde HCV antijenleri kullanılarak antikor araştırılır. Birinci kuşak testlerde tek bir antijen kullanılırken, daha sonraki testlerde antijen sayısı artırılmıştır.

Başlangıçta FDA tarafından onaylanan, NS3 bölgesinin bir kısmı ile NS4 bölgesinin hemen hepsini içeren C100-3 antijenine dayalı birinci kuşak testler tek bir rekombinant HCV klonundan elde edilmiştir. Ancak bu testlerin hem akut hem de kronik HCV enfeksiyonunda duyarlılık ve özgüllüğü düşük olup, serokonversiyonu saptamada yetersiz kalmıştır. Sonrasında geliştirilen ikinci kuşak ELISA testlerine kor (c22-3) ve NS3 proteini (c33c) bölgelerinden yeni antijenlerin eklenmesi ile duyarlılık ve özgüllük artmıştır. FDA tarafından 1992 yılında onay alan ikinci kuşak testlerle serokonversiyon süreleri 16 haftadan 10 haftaya düşmüştür. Üçüncü kuşak ELISA testlerinde NS5 proteinine ait bir antijen de eklenmiş ve NS3 ile kor antijenleri yeniden düzenlenmiştir. İkinci kuşak ELISA testlerine göre serokonversiyon süreleri daha kısa ve duyarlılığın daha yüksek olduğu saptanan üçüncü kuşak testler, FDA tarafından onay olarak 1997 yılında kullanıma girmiştir (17). Bu sırada yalancı negatif sonuçlar çıkma olasılığı ve düşük riskli polülasyonlarda ELISA testlerinde yanlış pozitiflik çıkma olasılığına karşı “recombinant immunoblot assay” (RIBA) testleri FDA tarafından onay olarak doğrulama testi olarak kullanılmıştır. Otoimmün hastalığı olanlarda, kronik HCV enfeksiyonu olan annelerden

doğan bebeklerde anti-HCV yalancı pozitiflik olabilirken; HIV enfeksiyonu, solid organ transplantasyonu olan hastalar, ağamaglobulinemi, hemodiyaliz hastaları gibi immünsüpresyon durumlarında anti-HCV yanlış negatif olabilir (98,99). Günümüz ELISA testlerine göre duyarlılıklarının düşük olması RIBA testlerinin klinikte çok sınırlı kalmasına sebep olmuştur. RIBA negatif olması anti-HCV'nin yalancı pozitifliğini, RIBA pozitif ve iki ya da daha fazla testte HCV RNA'nın negatif olması ise geçirilmiş enfeksiyonu göstermektedir (100).

Dördüncü kuşak ELISA testlerinde kor bölgesinden farklı iki epitop, üçüncü kuşak testlerde kullanılan proteinler daha da çeşitlendirilerek genotip1a, 1b, 2 ve 3 virüslerin NS3 ve NS4 proteinleri de eklenerek duyarlılık %10-20 arttırılmıştır (101).

Risk grupları dışında tüm hastalarda rutin olarak anti-HCV taramasına gerek yoktur. ELISA ile anti-HCV testi yapılması gereken hastalar ise şöyle özetlenebilir (102):

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

2.5.2. Nükleik Asit Testleri

Kanda HCV RNA'nın varlığı kişide aktif enfeksiyon olduğunu gösterir. Virüs ile karşılaştıktan sonra 1-3 hafta içinde kanda tespit edilebilir. Viremi düzeyinde geçici düşüşler olabileceğinden, bir kez negatif saptanması aktif enfeksiyonu ekarte ettirmez. Bu nedenle hastalarda hedef ya da sinyal çoğaltma basamağına ihtiyaç vardır (17).

HCV enfeksiyonunun tanısında HCV RNA tayini tanıda en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir. HCV RNA; akut enfeksiyonda anti-HCV oluşmadan önce tanı koymada, çeşitli nedenlerle antikor oluşturmayan kronik HCV

enfeksiyonu olanlarda, HCV enfekte anneden doğan bebeğin tanısında ve antiviral tedavi izleminde kullanılmaktadır. Hastalardaki viral yükün tayini tedavi izleminde yol gösterici olsa da hastalık süresince dalgalanmalar gösterebildiğinden hastalığın şiddeti ve prognozu açısından güvenilir bir belirteç değildir (17). Kanda HCV RNA'yı tespit etmek için kalitatif ve kantitatif testler geliştirilmiştir (103).

2.5.3. Kalitatif testler

HCV RNA'nın kalitatif olarak tayininde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time PCR (RT-PCR) veya transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) yöntemleri kullanılmaktadır. Amplicor 2. versiyon, Cobas Amplicor 2. versiyon, Ampliscreen, Versant HCV RNA kalitatif testi, Procleix HIV-1/HCV testi FDA tarafından onaylanmış kalitatif testlerdir (104).

2.5.4. Kantitatif testler

Kanda HCV RNA düzeyleri ya sinyal amplifikasyon yöntemleri [“dallanmış DNA yöntemi” (bDNA)], ya da hedef amplifikasyon yöntemleri (PCR, TMA) kullanılarak kantitatif olarak ölçülebilmektedir (17). Kantitatif testlerde sonuçlar daha standardize olduğundan uluslararası ünite (IU) olarak rapor edilir. FDA'nın onayladığı RT-PCR temelli testlerde 10-50 IU/ml alt limit olarak belirlenmiştir (104).

2.5.5. Genotip Tayini

HCV genotip tayini enfeksiyonun seyri hakkında kesin bir bilgi vermese de tedaviye cevabın tahmininde ve tedavi süresini belirlemede önem taşımaktadır. Viral genotip, direkt sekans analizi veya revers hibridizasyon yöntemleri ile saptanabilmektedir. Günümüzde kullanılan kitlerde hata oranları son derece düşüktür. %1-4 oranında ise karışık genotipler klinik tablodan sorumlu olabilir (105).

2.5.6. Karaciğer Fibroz Derecesinin Belirlenmesi

Karaciğerde fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyinin belirlenmesinde altın standart karaciğer biyopsisidir (106). Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye başlamadan önce yapılan karaciğer biyopsisi tedavi ve takipteki en önemli parametrelerden birisidir (17). Serum ALT seviyeleri enfeksiyonun klinik seyri ile korele olmadığından ALT düzeyi normal olan hastalarda bile karaciğer histolojisine bakılmasında fayda vardır. Çünkü bu hastalarda dahi karaciğerde fibrozisin ilerlemiş olabildiği gösterilmiştir (107).

Ancak yine de karaciğer biyopsisinin klinikte bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bunlar; yeterli miktarda örnek alınamaması, karaciğerin farklı bölgelerinde farklı histolojik özelliklerinin bulunabilmesi ve biyopsiye bağlı oluşabilecek komplikasyonlardır (108). Bu sebeple karaciğer histolojisi hakkında bilgi veren, biyopsiye alternatif olabilecek bazı non-invaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla fibrozisi gösteren bazı serum belirleyiciler içeren paneller oluşturulmuştur. Bunlardan biri FibroTest-ActiTest olup haptoglobulin, alfa2 makroglobulin, gama-glutamil transpeptidaz, total bilirubin, apolipoprotein A1 ve ALT belirteçlerinin kantitatif sonuçlarını içerir (109). Fibrozis F0'dan F4'e (F4: siroz); nekroinflamasyon A0'dan A3'e (A3: şiddetli aktivite) kadar skorlanır (110). Hiyalüronik asit konsantrasyonu, metalloproteinaz doku inhibitörlerinin düzeyleri ve alfa2 makroglobulin seviyesini içeren bir diğer panel FibrospectII'dir (111). Pulse-eko ultrasonografi ile karaciğerin sertliğini ölçen transient elastografi (FibroScan; Echosens), karaciğerin fibrozu hakkında bilgi veren başka bir non-invaziv yöntemdir (112). Bütün bu testler ile belki de gelecekte biyopsi ihtiyacının ortadan kalkabileceği düşünülmektedir (108).

Karaciğer fibrozu olmayan hastaların tedavi edilmesinin maliyet etkinliği sorgulanmıştır. Yine de karaciğer biyopsisi HCV'ye eşlik edebilecek diğer durumların ekarte edilmesini ve hepatit derece ve evrelemesinin belirlenmesi açısından yol göstericidir (17). Kronik hepatitin aktivite derecesi ve evresinin belirlenmesi için geliştirilmiş bazı skorlama sistemleri bulunur. Özellikle Metavir ve Ishak sistemleri çok ön plana geçmiştir (Tablo 1).

Histolojik Bulgu	Ishak	METAVIR	Knodell
Fibrozis yok	0	0	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme	1	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme	2	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve nadir köprüleşme	3	2	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve sık köprüleşme	4	3	3
Şiddetli köprüleşme ve nadir nodül	5	3	
Siroz	6	4	4

Tablo 1. Karaciğer fibrozis evrelendirmesi (113)

Hafif derecede fibrozu olan hastalar, ilerlemiş fibrozu (köprüleşme fibrozu veya siroz) olan hastalara göre genellikle tedaviye daha iyi cevap vermektedir (17).

2.6. Tedavi

2.6.1. Tedavi Amaçları

HCV enfeksiyonunda tedavi hedefi virüsün eradikasyonudur. Böylece enfeksiyonun özellikle geç dönem komplikasyonları olan dekompanze karaciğer sirozu ve HCC'ye bağlı ölüm olasılığı azalacaktır. Tedavinin takibinde kanda HCV RNA'nın kaybolması temel alınmaktadır. Ancak yine de virüs karaciğer dokusunda kalabilmektedir ve daha sonra relapslara neden olmaktadır. Bu sebeple tedavi ile; karaciğer dokusundaki inflamasyonun azaltılarak siroza ilerleyişi yavaşlatmak, karaciğer transplantasyon ihtiyacını ve karaciğer dışı belirtileri azaltmak, virüsün başka insanlara bulaş olasılığını azaltmak da hedeflenmektedir (114,115).

2.6.2. Tedavi Cevapları

Klinikte HCV enfeksiyonunun tedavi cevapları HCV RNA düzeyleri ile karakterize edilmiştir. Tedavi takibinde HCV RNA düzeyleri ve tedavi süresi arasındaki ilişkiye göre bazı tanımlar yapılmıştır (82,10):

Hızlı Virolojik Yanıt: Tedavinin dördüncü haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesidir.

Erken Virolojik Yanıt: Tedavinin 12. haftasında HCV RNA düzeyinin negatifleşmesidir.

Kısmi Erken Virolojik Yanıt: Tedavinin 12. haftasında HCV RNA düzeyinin en az 2 logaritma (log) azalmasıdır.

Gecikmiş Virolojik Yanıt: HCV RNA'nın 12. haftada en az iki log düşmesi, ancak 24. haftada negatifleşmesidir.

Tedavi Sonu Yanıt: Tedavi sonlandığında HCV RNA'nın negatifleşmesidir.

Kalıcı Virolojik Yanıt: Tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatif devam etmesidir.

Tam Yanıtsızlık: Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın 2 log'dan az düşmesidir.

Kısmi Yanıt: HCV RNA düzeyinde 2 log'dan fazla düşme olması fakat 24.

haftada pozitif kalmasıdır.

Nüks: Tedavi sonu HCV RNA'nın saptanamaz düzeyde olması ancak izleminde HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

Tedavi Altında Alevlenme (Breakthrough): Virolojik yanıt alınan hastada tedavi devam ederken HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

Breakthrough olayı en çok tedavinin 4-5. aylarında görülür. Bu hastaların bir kısmında bulunan anti-interferon alfa antikoru olaydan sorumlu olduğu düşünülmüştür (116).

Direkt etkili antiviral ajanların tedavide kullanılmaya başlanması ile bu tanımlara bazı yeni tanımlar eklendi (82):

Uzamış Hızlı Virolojik Yanıt: Telaprevir için; tedavinin 4. ve 12. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olması.

Erken Yanıt: Boseprevir için erken virolojik yanıt, tedavinin 8. haftası yani boseprevir başlandıktan sonra 4. hafta HCV RNA'nın negatif saptanması olarak tanımlandı.

Geç Yanıt: Boseprevir tedavisi için, tedavinin başlangıcından itibaren 8. haftada ölçülebilir HCV RNA seviyesi olması ancak 12. haftada yani boseprevir tedavisinin 8. haftasında HCV RNA'nın negatif saptanması olarak tanımlanmıştır.

2.6.3. Tedavide Kullanılan İlaçlar

2.6.3.1. İnterferon (IFN) ve Pegile İnterferon (PEG IFN)

İnterferonlar; virüsler, bakteriler ve tümör hücrelerine karşı doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. İnterferon α , β ve γ olmak üzere başlıca üç interferon tanımlanmıştır. İnterferonlar doğrudan etkili antiviral ajanlar olmayıp etkilerini makrofaj ve özellikle de lenfositler üzerinden yapmaktadırlar (117).

HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ve etkinliği kabul edilen ilk ilaç interferon alfa'dır. Bir hücre virüs ile enfekte olduğunda IFN genleri aktive olarak IFN salgılamasına neden olur. Daha sonra hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile antiviral etkinliği başlatırlar

(118). Sonuçta virüs replikasyonunu, çeşitli mekanizmalarla baskıladığından dolayı direnç gelişmesi de söz konusu olmamaktadır. Yine de tedavi yanıtlarının yüksek olmamasının nedenleri arasında eksojen interferon alfaya karşı karaciğerde, konak interferon yanıtı ve interferonla uyarılan gen ekspresyonunda değişiklik olmasıdır (119).

IFN etki mekanizmalarını üç başlık altında toplamak mümkündür (17).

- 1- Antiviral Etki: Virüsün hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe eder.
- 2- İmmünomodülatör Etki: Hücre yüzeyindeki majör histokompatibilite antijenlerinin ekspresyonunu artırır. Böylece NK hücre aktivitesini artırır.
- 3- Antiproliferatif Etki: Normal hücrede dönüşümlü, neoplazik hücrede dönüşümsüz sitostaz yapar. Onkogen virüslerin transforme edici etkisini inhibe eder.

Virüs enfeksiyonlarında virüsün hücreyi enfekte etmesinden saatler içinde yapılan IFN, ATP'den viral mRNA'yı parçalayan endoribonükleazları aktive eden oligoadenilat bileşiği oluşturur. Viral protein sentezi için gerekli elongasyon faktörünü etkisiz kılan bir protein kinazı indükler ve virüs replikasyonunu keser. Diğer virüslerin de hücreyi enfekte etmesini önler. IFN alfa ayrıca makrofajları ve NK hücrelerini güçlü bir biçimde aktive eder (17).

İnterferonların serum yarı ömrünü uzatmak, proteolize dayanıklı hale getirmek ve antijenitesini azaltmak amacıyla pegile hale getirilmiştir. Pegilasyon işlemi bir protein molekülünün mono-metoksi-polietilen glikol (PEG) molekülüne kovalen bağla bağlanması işlemidir. Klinik kullanımda pegile edilmiş iki IFN molekülü vardır. Bunlar PEG-IFN alfa-2a ve PEG-IFN alfa-2b'dir (4). PEG-IFN'ların klasik IFN'lara göre serum klerens oranı 100 kat daha düşüktür ve terminal yarı ömrü 99 kat daha uzundur (120).

PEG-IFN alfa-2a 180mcg/hafta dozunda, PEG-IFN alfa-2b ise 1.5mg/kg/hafta dozunda subkutan yapılarak kullanılmaktadır. KHC'de IFN tedavisi sırasında kronik hepatit B tedavisi sırasında görülen ALT alevlenmeleri görülmez. Genellikle transaminazlar IFN tedavisi sırasında düşer (17). Tedavi süreleri genotip 2 ve 3 olan hastalarda 24 hafta iken genotip 1 ile enfekte olanlarda 48 hafta şeklindedir (21).

IFN tedavisinin kontrendike olduğu bazı durumlar vardır (104). Bunlar:

- 1- Dekompanse siroz
- 2- Ağır depresyon
- 3- Otoimmün hastalıklar
- 4- Gebelik ve yetersiz kontrasepsiyon
- 5- Kontrolsüz diyabet, ciddi hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar
- 6- Ciddi lökopeni ve trombositopeni
- 7- HCV tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı aşırı duyarlılık.

IFN tedavisi altındaki hastalarda bir çok yan etki görülmüştür. En sık görülen, bu nedenle de tedaviyi kesmeyi ve doz azaltılmasını gerektiren yan etkisi kemik iliği süpresyonudur. Hastalarda görülen yan etkiler arasında; trombositopeni, lökopeni, tiroid fonksiyon bozuklukları, baş ağrısı, bulantı, saç dökülmesi, ateş, kilo kaybı, irritabilite, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları vardır. Grip benzeri tablo ve depresyon PEG-IFN tedavisinde klasik IFN tedavilerine göre daha az gelişmektedir. Yan etkiler tedavi başlangıcında daha fazla olmakla beraber genellikle semptomatik tedavilerle kontrol altına alınabilmektedir (122).

2.6.3.2. Ribavirin

Sentetik bir guanozin analogu olan ribavirinin çok sayıda RNA ve DNA virüsüne etkili olduğu gösterilmiştir. Viral replikasyonu RNA sentezini inhibe ederek durdurur. Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde 1998 yılında, IFN monoterapisine göre ribavirinle kombine kullanıldığında, kalıcı viral yanıt oranlarının anlamlı derecede arttığının gösterilmesi üzerine, IFN monoterapisi yerini kombine tedaviye bırakmıştır (17).

Ribavirin IFN ile kombine kullanıldığında HCV'ye çeşitli mekanizmalar ile etki etmektedir (89):

- Konak hücrel immünesini virüse karşı aktive eder.
- Hücre içi guanozin trifosfat havuzunu azaltır ve böylece inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini bloke ederek viral replikasyonu azaltır.
- RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe eder.
- HCV genom üzerinde hatalar meydana getirir.

Oral yolla alınan ribavirinin dozu genotipe göre değişmektedir. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda 800 mg/gün yeterli olurken, genotip 1 ile enfekte hastalarda kiloya göre değişmekle birlikte 1000-1200 mg/gün dozunda ribavirin gereklidir. Ribavirin ilişkili yan etkiler; hemolitik anemi, hipotansiyon, bradikardi, teratojenite, döküntü, kaşıntı, iştahsızlık şeklinde sıralanabilir (17). Özellikle eritrositlerdeki konsantrasyonu çok fazla olan ribavirinin, burada yarılanma ömrü 40 gündür. Eritrositlerde defosforilasyon enzimleri olmadığından birikim ve hemoliz görülür (123). Özellikle ribavirinin teratojen etkileri nedeniyle tedavi süresince ve tedavi bitiminden 6 ay sonra kadınlar ile tedavi olan erkek hastaların eşleri gebelikten korunmalıdır (121).

Ribvirin kullanımında ilaca bağlı hemolitik anemi, ilaç doz modifikasyonu gerektiren en sık yan etkidir. Özellikle tedavinin başlangıcında hastalar yakından izlenmeli, hemoglobin düzeyleri 10 g/dl'nin altına inerse doz azaltılmalı, 8,5 g/dl'nin altına inerse ribavirin tedavisi atlanmalıdır (104). Ribavirin renal yolla vücuttan uzaklaştırıldığından böbrek yetmezliğinde kan düzeyleri yükselmektedir. Serum kreatinin düzeyi iki katını aşan hastalarda ribavirin kullanılmamalıdır (124).

2.6.3.3. Direkt Etkili Antiviraller

2.6.3.3.1. Telaprevir ve Boseprevir

HCV genomunun NS3/NS4A bölgesince kodlanan proteazı hedef alan direkt etkili antiviral ajanlar proteaz inhibitörleridir. Ancak hedef enzimin bağlanma gücü yüzeyeldir ve bağlı substrat için afinitesi de zayıf olduğundan proteaz inhibisyonu zordur (3). Birinci kuşak proteaz inhibitörleri olan telaprevir ve boseprevir birer NS3/4A serin proteaz inhibitörüdürler. Serin proteaz, RNA replikasyonu için virüsün ihtiyaç duyduğu bir enzimdir. Böylece viral replikasyon engellenmiş olur. Kullanımına 2011 yılında başlanan telaprevir ve boseprevir ülkemizde 2013 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsat almıştır. İlk defa HCV'ye karşı direkt etkili ilaçların kullanımıyla kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde yeni bir dönem başlamış oldu. PEG-IFN ve ribavirin ile birlikte kullanılan bu ilaçlarla yapılan çalışmalarda, her iki ilacın da daha önce tedavi almamış naif ve tedavi deneyimli genotip 1 ile enfekte hastalarda etkili olduğu, kalıcı viral yanıt oranlarının ikili tedaviye göre %65-75 gibi daha yüksek olduğu görülmüştür (12,13,15,125). Bu ilaçlar düşük direnç bariyerine sahip olduğundan tek başına kullanılmamaktadır.

Telaprevir, PEG-IFN ve ribavirin yanında oral yolla sekiz saatte bir 750 mg dozunda alınan, HCV NS3/4A proteazinin aktif bölgesine geri dönüşümlü ve sıkı bağlanarak aktivite gösteren bir moleküldür. Tedavinin ilk 12 haftası için telaprevir kullanılmaktadır. Daha sonra PEG-IFN ve ribavirinle tedavi uygun bir şekilde devam edilir. Bu üçlü rejim alan hastaların tedavinin 4, 12 ve 24. haftalarında serum HCV RNA düzeylerine bakılır. Eğer 4. haftada hızlı virolojik yanıt alınmışsa, 12. ve 24. haftalarda HCV RNA negatif olan hastalarda tedavi 24. haftada kesilebilir. Kalıcı viral yanıt oranlarının en yüksek olduğu grup bu hasta grubudur. Ancak hastalarda hızlı virolojik yanıt alınmadığında viral breakthrough gelişebileceğinden tedavi 48 haftaya tamamlanmalıdır. Bu hastalarda 4. ve 12. haftada HCV RNA düzeyi 1000 IU/ml üzerinde veya 24. haftada halen HCV RNA kanda saptanabilir seviyede ise tedavi sonlandırılır. Tedavi sonu HCV RNA düzeyleri negatif olan hastalar ise tedavi bitiminden sonra 24. haftada HCV RNA düzeylerine bakılarak kalıcı viral yanıt açısından değerlendirilmelidir. Bunların dışında daha önce tedavi deneyimli olan ve sirotik hastalarda kalıcı viral yanıt oranları düşük olduğundan tedavi süresi 48 hafta olarak planlanmalıdır. Naif hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda telaprevirli üçlü tedavi rejimi alan hastalarda standart PEG-IFN ve ribavirin alan hastalara göre kalıcı viral yanıt oranlarında anlamlı yükselmeye ve tedavi süresinde kısaltmaya olanak sağladığı görülmüştür (13). Tedavi deneyimli nüks ve cevapsız olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise kalıcı viral yanıt oranlarının yine standart PEG-IFN ve ribavirin tedavisine kıyasla yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (125).

Telaprevirin klinikte kullanımının bazı zorlukları bulunmaktadır. Yan etki profilinin geniş ve ilaç etkileşiminin fazla olması sebebiyle tedavide hasta uyumuna olumsuz yönde etki etmektedir. İlacın emilimi için yağlı gıdalarla birlikte alınması gerekmektedir. Bu da PEG-IFN ve ribavirin iştahsızlık, bulantı gibi yan etkileriyle birlikte olduğunda bazı hastaların tedaviye devam etmesini güçleştirmektedir. Anemi kronik HCV tedavisinde önemli ve ciddi bir yan etkidir. IFN ve ribavirin her ikisi de kemik iliği süpresyonu yapar ancak telaprevir ile birlikte bu etki daha da şiddetlenir (126). Anemiye ek olarak; kaşıntı, döküntü, bulantı, kusma, ishal ve hemoroid görülen diğer yan etkiler arasında sayılabilir. Bunun dışında tedaviye başlamadan önce hastanın sürekli kullandığı ilaçlar sorgulanmalı ve olası ilaç etkileşimleri belirlenmelidir.

Diğer bir NS3/4A proteaz inhibitörü olan boseprevir, oral yolla sekiz saatte bir 800 mg dozunda kullanılmaktadır. Naif hastalarda PEG-IFN ve ribavirin dört hafta verilir. Sonrasında tedaviye boseprevir eklenir. Burada tedavinin 12. haftasında bakılan HCV RNA düzeyleri negatif saptanırsa toplamda 28. haftada tedavi sonlandırılabilir. Daha önce tedavi deneyimli nüks veya kısmi yanıtlı olan hastalarda, başlangıçta PEG-IFN ve ribavirin 4 hafta verilir. Daha sonra tedaviye boseprevir eklenerek üçlü tedavi 36 hafta olacak şekilde tedavi edilir. Önceki tedavi deneyiminde cevapsız veya sirotik hastalarda ise ilk dört hafta PEG-IFN ve ribavirin tedavisinden sonra üçlü tedavi rejiminin 48 haftaya tamamlanması önerilir. Tedavi takiplerinde 12. haftada bakılan HCV RNA düzeylerinin 100 IU/ml üzerinde veya 24. haftada HCV RNA'nın saptanabilir düzeyde olması durumunda boseprevire karşı direnç geliştiğinden dolayı tedavi sonlandırılmalıdır (127). Naif ve tedavi deneyimli hastalarda yapılan çalışmalarda boseprevirli üçlü tedavi rejimlerinin PEG-IFN ve ribavirin tedavisine kıyasla kalıcı viral yanıt oranlarını arttırdığı ve tedavi sürelerini kısaltabildiği gösterilmiştir. Boseprevir kullanılırken anemi, tat alma bozukluğu, yorgunluk, bulantı, iştahsızlık, baş ağrısı, cilt kuruluğu gibi yan etkiler görülebilmektedir (12,15).

Genetik bariyeri düşük birinci kuşak proteaz inhibitörleri olan telaprevir ve boseprevirin bu durumundan, çeşitli antiviral ilaç direnç çalışmalarına göre; V36, T54, V55, Q80, R155, D168 ve V170 pozisyonlarında gelişen aminoasit değişiklikleri sorumlu tutulmaktadır (128,129). Kronik hepatit C'nin direkt etkili antivirallerle tedavilerinde ilaca yanıtızsızlığa yol açan mutasyonların (primer direnç) yanı sıra, HCV'nin replikasyon kapasitesini onaran mutasyonlar (kompansatuar/sekonder direnç) da gelişebilmektedir. Bu nedenle NS3 serin proteaz inhibitörleriyle tedavi uyumunun son derece önemli olduğu, tedavi uyumsuz hastalarda var olan NS3 inhibitörü direnç mutasyonlarının tedavi başarısızlığına yol açabileceği bilinmektedir. Bu hastalarda HCV RNA'nın sık izlemiyle tedavi başarısızlığını ve direnci erken saptamak mümkün olabilir (130). Ortaya çıkabilecek yüksek dirençli HCV varyantlarının zaman içinde viral ortama hakim olabilmesi ve bu nedenle viral alevlenme saptanan hastalarda tedavinin hemen kesilmesi önerilmektedir (131).

Telaprevir ve boseprevirli üçlü tedavi rejimleri; direnç olasılığının yüksek, yan etki profilinin geniş, ilaç etkileşiminin fazla olması, kullanımlarının zorlukları ve daha etkin tedavilerin geliştirilmesiyle artık kronik hepatit C'nin tedavi şemasından çıkarılmıştır.

2.6.3.3.2. Simeprevir

Kasım 2013 tarihinde FDA tarafından onay verilmiş bir diğer NS3/4A serin proteaz inhibitörü olan simeprevir kullanılmaya başlanmıştır. Oral yolla günde bir kez 150 mg alınan simeprevir ülkemizde kullanıma girmemiştir. Genotip 1 ile enfekte PEG-IFN ve ribavirin ile üçlü kombinasyon şeklinde 12 hafta kullanılan rejim daha önceki tedavi deneyimine göre ikili tedavi olarak 24-48 haftaya tamamlanır. Tedavinin 4, 12 veya 24. haftasında bakılan HCV RNA düzeyleri ≥ 25 IU/ml ise tedavi sonlandırılır. Yapılan çalışmalarda kalıcı viral yanıt oranlarının %80 dolaylarında olduğu saptanmıştır. Kullanımı sırasında kaşıntı, bulantı, fotosensitiviteye bağlı döküntüler ve hiperbilirubinemi gibi yan etkiler görülebilmektedir (132-134).

2.6.3.3.3. Daklatasvir ve Asunaprevir

İkinci kuşak NS3/4A proteaz inhibitörü olan asunaprevir, NS5A inhibitörü olan daklatasvir ile kombine olarak 2014 yılında Japonya'da ilk kez interferonsuz tedavi rejimi olarak genotip 1b ile enfekte KHC tedavisinde kullanıldı. Asunaprevir günde iki kez 100mg, daklatasvir ise günde bir kez 60 mg dozunda alınmaktadır. IFN tolere edemeyen ve yanıtı olmayan hasta gruplarında 24 haftalık tedavi ile %85'lere varan kalıcı viral yanıt elde edildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. AST ve ALT yüksekliği ileri derece olan hastaların %91'i tedaviye bu yan etki nedeniyle devam edemediğinden daklatasvir ve asunaprevir kombinasyonunun klinikte kullanımını sınırlı kalmıştır. Ancak daklatasvir NS5B polimeraz inhibitörü olan sofosbuvir ile kombine olarak tedavide kullanılmaktadır. Nazofarenjit, serum AST ve ALT düzeylerinde yükselme, baş ağrısı, ishal ve ateş sık görülen yan etkiler arasındadır (135,136).

2.6.3.3.4. Sofosbuvir

Kombinasyon tedavilerinde kullanılan sofosbuvir 2014 yılında lisans almış, ülkemizde 2016 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Sofosbuvir NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü olup, genotip 1-6'ya etkilidir. Oral yolla günlük 400 mg dozunda kullanılmaktadır. Sofosbuvir simeprevir ile karşılaştırıldığında daha kısa süreli tedavi olanağı sağladığı gibi bildirilmiş viral breakthrough da yoktur. Sofosbuvir %80 oranında renal yolla %15 oranında da feçesle atılmaktadır. Bu nedenle glomerüler filtrasyon hızı < 30 ml/dakika/1.73m² olan hastalarda doz ayarlaması yapılması önerilmektedir. Ribavirin ile birlikte kullanıldığında en sık yorgunluk ve baş ağrısı, PEG-IFN+ribavirin ile birlikte

kullanıldığında ise en sık yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk ve anemi yan etki olarak görülebilmektedir. Ayrıca belirti vermeden hafif seviyede kreatin kinaz, amilaz ve lipaz artışı olabilir. Sitokrom P450 enzim sistemi üzerinden metabolize olmadığından çok fazla ilaç etkileşimi bulunmamaktadır. Ancak birlikte kullanıldığında ciddi semptomatik bradikadi yapabildiğinden dolayı amiodaron ile kullanılması kontrendikedir (137). Sofosbuvir; ledipasvir, simeprevir, daklatasvir ve velpatasvir ile kombine olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde de tek başına sofosbuvir 400 mg ve NS5A potent inhibitörü ledipasvir 90 mg ile kombine oral preparatları tedavide kullanılmaktadır.

2.6.3.3.5. Velpatasvir

Velpatasvir NS5A inhibisyonu ile RNA replikasyonuna pangnotipik etkili yeni bir moleküldür. Ribavirinle veya ribavirinsiz sofosbuvir 400 mg/gün ile 100 mg/gün velpatasvir kombinasyonu alan geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalarda kalıcı viral yanıt oranlarının %97-100 gibi son derece yüksek oranlarda olduğu görülmüştür. Ayrıca bu hasta gruplarının içinde naif veya tedavi deneyimli hastalar ile kompanse sirotik, tüm genotipleri içeren hastalar vardır. Tedavi sırasında görülen en sık yan etkiler arasında baş ağrısı, yorgunluk, nazofarenjit, bulantı, uykusuzluk ve ishal gelmektedir (138,139).

2.6.3.3.6. Grazoprevir ve Elbasvir

Grazoprevir 100 mg/gün ve elbasvir 50 mg/gün şeklinde oral yolla kombine olarak günde tek doz kullanılan iki yeni moleküldür. Tedavi süresi 12-16 haftadır. Elbasvir NS5A inhibitörü ve grazoprevir NS3/4A proteaz inhibitörüdür ve kronik HCV genotip 1 ve 4 için ribavirinle veya ribavirinsiz tedavi için 2016 yılında FDA tarafından onay almıştır. Yapılan çalışmalarda tedavi sırasında en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, yorgunluk, iştahsızlık, anemi, ateş ve serum ALT düzeylerinde yükselme olarak görülmüştür (140-143).

2.6.3.3.7. Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir ve Dasabuvir

Primer olarak CYP3A4 enzim sistemi ile metabolize olan paritaprevir, NS3/4A inhibitörüdür ve bir CYP3A4 inhibitörü olan ritonavirle birlikte verilir. Ombitasvir ise paritaprevir/ritonavir ile birlikte kullanılan bir NS5A inhibitörüdür. Her tablette 12.5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir, 50 mg ritonavir vardır ve günde bir kez iki tablet alınır. Beraberinde günde iki kez dasabuvir 250 mg tablet kullanılır. Dasabuvir RNA bağımlı RNA polimeraz non-nükleozid inhibitörüdür. Genotip 1 ve 4 HCV ile enfekte hastalarda

2014 yılında onay alan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir kombinasyonu ülkemizde 2016 yılından itibaren tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda %100'lere varan kalıcı viral yanıt oranları bildirilmiştir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkiler yorgunluk ve bulantıdır (144-152).

2.7. Akut Hepatit C Tedavisi

HCV ile bir şekilde enfekte olmuş kişiler virüsü akut dönemde spontan olarak elimine edebilir veya hastalık kronikleşebilir. Akut hepatit C birçok hastada asemptomatik olduğundan dolayı bu dönemde hastalara tanı konulması çok zordur. Semptomatik seyreden hastalarda spontan viral temizlenmenin daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir (153). Bu semptomlar arasında bulantı, sarılık, ateş, sağ üst kadranda ağrısı, halsizlik ve yorgunluk sayılabilir. Bununla birlikte kadın cinsiyet, genç yaş, IL28B genetik polimorfizm spontan viral temizlenme ile ilişkilidir. Hastalığın kronikleşme olasılığının yüksek olması sebebiyle akut hepatit C tedavisi tanı konulan hastalarda düşünülmelidir. Ancak özellikle semptomatik hastalarda spontan viral temizlenme olasılığı göz önüne alındığında belirli bir süre beklenmesi önerilmektedir (154). Tedaviye başlamak için ideal zaman tam olarak belirlenmemiştir. Yapılan çalışmalarda akut hepatitin başlangıcından 8-12 hafta kadar spontan viral temizlenme için beklenilmesinin uygun olduğu ve bu sürenin sonunda başlanan tedavinin kalıcı viral yanıt oranlarında herhangi bir azalma olmadığını göstermiştir (104,155-158).

Önceleri, akut hepatit C hastalarında 8-12 hafta arasında vireminin halen devam ettiği hastalarda 12-24 haftalık interferon monoterapisi uygulanmakta ve % 80-90'lara varan kalıcı viral yanıt elde edilmekteydi (159,160). Ancak yüksek etkinlik ve güvenilirlikleri nedeniyle bugün akut hepatit C tedavisinde kronik hepatit C tedavisindeki tedavi rejimleri önerilmektedir. Bunun için klavuzlarda sofosbuvir ve ledipasvir kombinasyon tedavisinin genotip 1,4 ve 6 için; sofosbuvir ve velpatasvir ya da sofosbuvir ve daklatasvir kombinasyon tedavilerinin tüm genotipler için 8 hafta kullanılması önerilmektedir. HIV ile enfekte akut hepatit C hastaları ve/veya HCV RNA düzeyleri >1000000 IU/ml olan hastalarda aynı tedavi rejimlerinin 12 hafta verilmesi önerilmiştir. Bu hastaların tedavi bitiminden sonra 12. ve 24. haftalarda HCV RNA düzeyleri bakılmalıdır. Bunların dışında HCV maruziyeti sonrasında herhangi bir proflaktik antiviral tedavi endikasyonu bulunmamaktadır (161).

2.8. Kronik Hepatit C Tedavisi

Yeni gelişen bir HCV enfeksiyonunda spontan viral temizlenme 4-6 aydan sonra çok nadir olarak görülür. Bu süreden sonra artık kronik hepatit C enfeksiyonundan bahsedilir (162). Kronik hepatit C tedavisinde 1990'larda interferon monoterapileri ile başlanan tedavilere daha sonra ribavirinin interferon ile kombine edilmesiyle tedavi başarısının arttığı gözlemlendi (163). Uzun süre PEG-IFN ve ribavirin kronik hepatit C tedavisinde, 24-48 haftalık sürelerle standart tedavi olarak uygulandı. Tedavide ilk kez direkt etkili antiviraller, 2011 yılında iki yeni proteaz inhibitörü olan telaprevir ve boseprevirin standart tedaviye eklenerek üçlü tedavi rejim ile kullanılmıştır (164). Bu ilaçlar KVV oranlarını artırsa da yan etki profilinin geniş olması, ilaç etkileşiminin fazla olması ve kullanımlarının zor olmaları beraberinde bir takım sorunları da getirdi. Ancak daha sonra direkt etkili antivirallerle geliştirilen yeni tedavi rejimleri bu olumsuz durumları ortadan kaldırarak çok yüksek oranlarda kalıcı viral yanıtı sağlamayı başardı. Aynı zamanda artık PEG-IFN ve ribavirinin standart tedaviden çıkmasına neden oldu.

Kronik hepatit C tedavisinde amaç; HCV'nin eradike edilerek kronik hepatit, siroz ve HCC gibi komplikasyonların önlenmesi, ekstrahepatik bulguların önlenmesi, bunlara bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır (10,165,166).

Tedavi öncesi kronik hepatit C hastalarında bazı değerlendirmeler yapılmalıdır. Bunlar:

- 1- Olası diğer karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesi,
- 2- Tedavi yanıtını öngörebilmek ve tedavi seçeneklerini belirlemek için karaciğer hastalığının şiddetinin saptanması ve temel virolojik parametrelerin belirlenmesi,
- 3- Karaciğer hastalığının progresyonuna ek hastalıkların katkısı değerlendirilmeli ve uygun önlemler alınması,
- 4- Kardiyak ve renal fonksiyonların belirlenmesidir.

Karaciğer fibroz evresi başlangıçta invaziv olmayan yöntemlerle belirlenebilir. İnvaziv karaciğer biyopsisi belirsizlik ve potansiyel ek etiyolojilerin olduğu vakalara saklanmalıdır. Bunun dışında sirotik hastalar, Child-Pugh sınıflamasıyla hastalığın şiddetine göre üç gruba ayrılabilir (Tablo 2). Sınıf A (≤ 6 puan): kompanse siroz, sınıf B (7-9 puan): ciddi fonksiyonel bozukluk, sınıf C (≥ 10): dekompanse siroz şeklinde değerlendirilir.

Klinik ve Labaratuvar Bulgular	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zamanı saniye	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

Tablo 2. Child-Pugh Sınıflandırması (167)

Tüm hastalar diğer hepatit virüsleri ve HIV açısından taramalıdır. Alkol tüketimi sorgulanmalı ve eğer kullanılıyorsa durdurmak için danışmanlık verilmelidir. Olası komorbiditeler; kardiyak ve renal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, genetik veya metabolik karaciğer hastalıkları (hemokromatozis, diyabet, obezite) ve olası hepatotoksik ilaç kullanımı değerlendirilmelidir (161,167-170). HCV genotip tayini tedavi seçiminde faydalı olacağı için genotip 1 alt tipleri dahil olmak üzere belirlenmelidir. Güvenilir HCV direnç testlerine erişimin sınırlı olması ve bu testlerin yorumlanması ve raporlanmasında fikir birliği olmaması nedeniyle tedaviden önce rutin olarak direnç testi yapılması önerilmez. Çoğu merkezde bu testlere erişim sınırlıdır ve direnç testleri yapılmadan da tedavi rejimleri optimize edilebilir. NS5A inhibitörlerine karşı direnci gösteren güvenilir testlere kolay erişimi olan hekimler kararlarını yönlendirmek için bu sonuçları kullanabilirler (161).

Bugün mevcut bilgilere dayanarak Avrupa’da KHC tedavisinde 2016 yılında onaylanan direkt etkili antivirallerin mutlak kontrendikasyonları bulunmamaktadır. Bununla birlikte sofosbuvir kaynaklı metabolitlerin farmakokinetiği ve güvenilirliği tam olarak belirlenmediğinden, ciddi böbrek yetmezliği (GFR<30mg/dk/1.73m²) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Sofosbuvir, ilaç etkileşimi ile ciddi bradikardi yaptığından başka bir tedaviye geçemeyen amiodaron alan hastalarda kontrendikedir. Simeprevir, paritaprevir ve grazoprevir gibi NS3/4A proteaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarının önemli derecede artmasından dolayı, Child-Pugh B dekompanse siroz veya daha önce dekompanse atakları olan kompanse siroz ve Child-Pugh C dekompanse siroz olan hastalarda kontrendikedir (161).

Tedavi Endikasyonları: Kimler tedavi edilmeli?

Kronik hepatit C tedavisinin başarısı, sınırsız bir şekilde tedaviye erişimi hızlandırmakla birlikte ulusal bir bütçe ayrılmasını gerektirir. Tedavi için istekli olan, tedavi almamış veya daha önce tedavi deneyimi olan KHC hastaları herhangi bir kontrendikasyon bulunmadığı takdirde tedavi edilmelidir. Dekompanse siroz dahil önemli derecede karaciğer fibrozu olan hastalar; klinik açıdan önemli ekstrahepatik bulguları olan (HCV'ye bağlı kriyoglobulinemi ilişkili semptomatik vaskülit, immün komplekslere bağlı nefropati, non-Hodgkin B hücreli lenfoma) hastalar; karaciğer nakli sonrası HCV'nin nüks ettiği hastalar; altta yatan hastalıklara bağlı (karaciğer dışı solid organ nakli olan, kök hücre nakli olan hastalar, diyabet) karaciğer hastalığının hızlı ilerleme riski olan hastalar ve bulaştırma riski yüksek olan (damar içi uyuşturucu madde bağımlıları, homoseksüeller, doğurganlık çağındaki kadınlar, hemodiyaliz hastaları, mahkumlar) hastalar geciktirilmeden tedavi edilmelidir. Damar içi uyuşturucu bağımlıları ve homoseksüeller gibi yüksek riskli hasta grupları başarılı tedavi sonrası yeniden enfekte olabileceği konusunda bilgilendirilmeli ve koruyucu önlemler almaları önerilmektedir (161).

MELD skoru $\geq 18-20$ olan karaciğer transplantasyon adayı olan dekompanse sirozu olan hastaların, karaciğer fonksiyonlarında iyileşme olasılığının düşük olması nedeniyle önce nakili yapılması ve antiviral tedavinin nakil sonrasına bırakılması daha faydalıdır. Bununla birlikte bu hastalarda nakil için bekleme süresinin altı aydan daha uzun sürmesi bekleniyorsa antiviral tedavi verilmelidir. Karaciğer ilişkili komorbiditeleri olan ve bu nedenle yaşam beklentisi sınırlı olan hastalarda tedavi önerilmemektedir (161).

Tablo 3-8'de KHC tedavisinde önerilen tedavi rejimlerini göstermektedir.

Tedavi kombinasyonları	Genotip	Genotip	Genotip	Genotip	Genotip 5
	1	2	3	4	ve 6
Sofosbuvir + ribavirin	-			-	-
Sofosbuvir/ledipasvir \pm ribavirin	+	-	-	+	+
Sofosbuvir/velpatasvir \pm ribavirin	+	+	+	+	+
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir \pm ribavirin	+	-	-	-	-
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir \pm ribavirin	-	-	-	+	-
Grazoprevir/elbasvir \pm ribavirin	+	-	-	+	-
Sofosbuvir + daklatasvir \pm ribavirin	+	+	+	+	+
Sofosbuvir + simeprevir \pm ribavirin		-	-	+	-

Tablo 3. Genotiplere göre interferonsuz tedavi önerileri (161)

Tedavi	Non-sirotik		Kompanse siroz	
	Naif	Tedavi deneyimli	Naif	Tedavi deneyimli
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	8-12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	8-12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sofosbuvir + daklatasvir ± ribavirin	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta

Tablo 4. Genotip 1b sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)

Tedavi	Non-sirotik		Kompanse siroz	
	Naif	Tedavi deneyimli	Naif	Tedavi deneyimli
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	8-12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin	12 hafta+RBV	12 hafta+RBV	24 hafta+RBV	24 hafta+RBV
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	12 hafta (HCV-RNA ≤ 800000 IU/ml veya 16 hafta + RBV HCV-RNA > 800000 IU/ml ise)	12 hafta (HCV-RNA ≤ 800000 IU/ml veya 16 hafta + RBV HCV-RNA > 800000 IU/ml ise)	12 hafta (HCV-RNA ≤ 800000 IU/ml veya 16 hafta + RBV HCV-RNA > 800000 IU/ml ise)	12 hafta (HCV-RNA ≤ 800000 IU/ml veya 16 hafta + RBV HCV-RNA > 800000 IU/ml ise)
Sofosbuvir + daklatasvir ± ribavirin	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV

Tablo 5. Genotip 1a sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)

Tedavi	Non-sirotik		Kompanse siroz	
	Naif	Tedavi deneyimli	Naif	Tedavi deneyimli
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV	24 hafta veya 12 hafta+RBV	24 hafta veya 12 hafta+RBV
Sofosbuvir + daklatasvir ± ribavirin	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV	24 hafta+RBV	24 hafta+RBV

Tablo 6. Genotip 3 sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)

Tedavi	Non-sirotik		Kompanse siroz	
	Naif	Tedavi deneyimli	Naif	Tedavi deneyimli
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± ribavirin	12 hafta+RBV	12 hafta+RBV	12 hafta+RBV	24 hafta+RBV
Grazoprevir/elbasvir ± ribavirin	12 hafta	12 hafta (HCV-RNA ≤ 800000 IU/ml veya 16 hafta + RBV HCV-RNA > 800000 IU/ml ise)	12 hafta	12 hafta (HCV-RNA ≤ 800000 IU/ml veya 16 hafta + RBV HCV-RNA > 800000 IU/ml ise)
Sofosbuvir + daklatasvir ± ribavirin	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV
Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV

Tablo 7. Genotip 4 sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)

Tedavi	Non-sirotik		Kompanse siroz	
	Naif	Tedavi deneyimli	Naif	Tedavi deneyimli
Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV
Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin	12 hafta	12 hafta	12 hafta	12 hafta
Sofosbuvir + daklatasvir ± ribavirin	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV	12 hafta	24 hafta veya 12 hafta+RBV

Tablo 8. Genotip 5 ve 6 sirotik ve non-sirotik hastalarda tedavi önerileri (171)

Kronik hepatit C tedavi sırasında ve sonrasında tedavi etkinliğini takip etmek için HCV RNA düzeyleri izlenmelidir. İnterferonsuz rejimlerle yapılan tedavilerde tedavi uyumunu değerlendirmek için 2-4. haftalarda HCV RNA düzeyleri kontrol edilebilir. Tedavi bitiminde ve tedavi bittikten sonra 12. ve 24. haftalarda KVY değerlendirilmek üzere HCV RNA düzeylerine bakılmalıdır. Bunun yanında tedavi etkinliğinin takibi sadece başlangıçta ve tedavi bittikten sonra 12. ve 24. hafta bakılarak basitleştirilebilir.

Hastaların tedavi takibinde her kontrolde yan etki açısından da değerlendirmeler yapılmalıdır. Hematolojik yan etkiler tedavinin 2. ve 4. haftalarında ve ribavirinli rejim alan hastalarda 4-8 hafta arayla kontrol edilmelidir. Serum ALT seviyeleri tedavinin 4, 8 ve 12. haftalarında ve 24 hafta tedavi alanlarda 24. haftada kontrol edilmeli, tedavi bittikten sonra 12 ve 24. hafta tekrar değerlendirilmelidir. Sofosbuvir alan, özellikle GFR'si azalmış olan hastalarda düzenli olarak takip yapılmalıdır. Simeprevir alan hastalarda döküntüler ve serum ALT yüksekliği olmaksızın indirekt bilirubin yükselmeleri değerlendirilmelidir. Yine indirekt bilirubin yüksekliği açısından ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir kombinasyonu alan hastalar da kontrol edilmelidir.

Hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda sofosbuvir/ledipasvir, velpatasvir, daklatasvir ya da simeprevir için doz ayarlamasına gerek yoktur. Ancak GFR'si $<30\text{ml/dk/1,73m}^2$ olan hastalarda sofosbuvir kullanılması önerilmez. Yine de başka bir alternatif yoksa ve tedavinin aciliyeti söz konusuysa sofosbuvir uygun doz önerisi belirlenmediğinden bu hastalarda böbrek fonksiyonları yakından takip edilmeli ve eğer bozulursa tedavi kesilmelidir. Sofosbuvir/ledipasvir, velpatasvir ya da daklatasvir kullanan hafif (Child-Pugh A), orta (Child-Pugh B) ve ciddi (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Ciddi karaciğer yetmezliğinde proteaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarının attığı gözlemlenmiştir. Child-Pugh B olan hastalarda proteaz inhibitörleri önerilmemektedir ve Child-Pugh C dekompanse siroz olan hastalarda kontrendikedir. Ribavirinli rejim ile tedavi edilen doğurganlık çağındaki kadınlar ve erkeklerin eşleri tedavi boyunca ve bitiminden sonraki altı ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdırlar (161).

Tedavi sırasında hastanın takiplerinde duruma göre tedavide kullanılan ilaçlarla ilgili bazı düzenlemeler yapılması gerekebilir. Ribavirinli rejimlerle tedavi edilen hastalarda eğer ciddi anemi (hemoglobin $<10\text{ g/dl}$) ortaya çıkarsa ribavirin dozları 200 mg azaltılarak doz ayarlanmalıdır. Eğer hemoglobinin hızla azaldığı özellikle tedavi başlangıcında hemoglobini düşük olan hastalar olursa, ribavirin dozunun daha hızlı bir şekilde azaltılması gerekebilir. Takiplerde hemoglobin $8,5\text{ g/dl}$ 'nin altına düşerse ribavirin kesilmelidir (172-180). Bunun dışında tedavi sırasında serum ALT seviyelerinde normalin 10 katından fazla bir artış olması, nötropeni olsun ya da olmasın özellikle dekompanse

siroz hastalarında herhangi bir yerde ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığında ve nedeni belli olmayan ciddi yan etkilerde derhal tedavi durdurulmalıdır (161).

Kronik hepatit C tedavisi ile KVV alınan hastalar bir süre daha kontrollere çağırılarak takipte tutulmalıdır. Kalıcı viral yanıt elde edilmiş sirotik olmayan hastaların tedavi bitiminden 48 hafta sonra serum ALT ve HCV RNA düzeylerine bakılmalı, ALT normal ve HCV RNA negatif ise takipten çıkarılmalıdır. Bunun yanında ileri fibrozu olan sirotik hastalar HCC açısından her altı ayda bir ultrasonografi (USG) ile gözetim altında tutulmalıdır. Portal hipertansiyon ve özofagus varisleri bulunan hastalar klavuzlara göre takip edilmelidir. Ancak kalıcı viral yanıt alınan hastalarda devam eden karaciğer hasarına ek başka problemler yoksa varis kanamaları için risk düşüktür. Damar içi uyuşturucu kullanımına devam edenler ve homoseksüeller tedavi sonrası kalıcı viral yanıt sağlandıktan sonra HCV bulaşı açısından tekrar risk altında bulduklarından yıllık HCV RNA düzeylerine bakılarak takip edilmelidir. Çünkü interferonsuz yeni tedavi rejimlerinin kullanımının kolaylığı HCV ile tekrar enfeksiyon olma olasılığını artırabilir (171,181-185).

2.9. Korunma

HCV'ye karşı koruyucu aşı çalışmaları, virüsün farklı genotipleri arasındaki genetik ve büyük olasılıkla antijenik çeşitliliğin çok geniş olması nedeniyle henüz başarılı olamamıştır. HCV enfeksiyonu geçirip spontan viral temizlenme olan hastalarda da tam bir bağışıklık oluşmamaktadır (17). Bunun yanında HCV'ye maruziyet sonrasında bulaşmayı önleyecek proflaktik bir uygulama da bulunmamaktadır. Proflaktik olarak kullanılan IFN'un enfeksiyonun hızını azaltmadığı gösterilmiştir İmmünglobulin ve antiviral ajanlar da bu amaçla önerilmemektedir (186).

HCV'ye karşı alınacak önlemlerin başında tüm enfeksiyonlara karşı uygulanan genel koruyucu önlemlerin uygulanması gelmektedir. Önceleri HCV enfeksiyonunun kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile bulaşması, taramada duyarlı yöntemlerin kullanılmasıyla bir sorun olmaktan çıkmıştır. Gelişmiş ülkelerde damar içi uyuşturucu kullanımı HCV yayılımında önemli bir yer tutmaktadır. Önlenebilir durumlardan biri ve ülkemizde de zaman zaman gündeme gelen tıbbi cihaz ve aletlerin yetersiz sterilizasyonu dikkat edilmesi gereken bir diğer husustur.

HCV ile enfekte kişilerin diş fırçaları ve tıraş bıçaklarını başkalarının kullanmasından kaçınmaları ve eğer kanamalı bir yaraları olursa kanlarının başkaları ile temasını engelleyecek şekilde yaralarını kapatmaları önerilmektedir. Damar içi uyuşturucu kullananlara bu alışkanlıklarını bırakmaları öğütlenmeli, devam edenlere kullandıkları malzemeleri yeniden kullanmaktan ve başkalarıyla paylaşmaktan kaçınmaları ile bu malzemeleri güvenli bir atık kutusuna atmaları öğütlenmelidir. HCV ile enfekte kişiler; kan, organ, doku ya da semen bağıışı yapmamaları sağlanmalıdır. HCV ile enfekte biriyle uzun süredir tek eşli olarak yaşayanlara düşük de olsa cinsel temas ile bulaş olasılığı olduğundan bariyer yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (187).

HCV'ye karşı taranması gereken kişiler şu şekilde özetlenmiştir (187):

- 1- HCV'nin taranmaya başlanmasından önce (1996'dan önce) kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmış ya da organ nakli yapılmış kişiler
- 2- Damar içi uyuşturucu bağıımlısı olanlar
- 3- Hemodiyaliz hastaları
- 4- HCV enfeksiyonlu kanla teması olan sağlık çalışanları
- 5- HIV enfeksiyonu olan hastalar
- 6- Karaciğer testlerinde açıklanamayan anormallikleri (ya da karaciğer hastalığı) olanlar
- 7- HCV enfeksiyonu olan anneden doğan bebekler
- 8- HCV enfeksiyonu olan kişilerin cinsel partnerleri.

HCV enfeksiyonu belirli bir kaynakla kan teması sonrası proflaktik bir uygulama olmaması nedeniyle böyle durumlarda erken tanı ve zamanında tedavi olanağının kronik hepatit gelişme riskini azalttığı ve maliyet etkin bir yöntem olduğu bulunmuştur (188). Bu nedenle riskli bir temas sonrası ilk değerlendirme şekli, enfekte sıvı veya materyalin ne olduğu, kaynağın ve temas eden kişinin viral göstergelerinin nasıl olduğu değerlendirilmelidir. HCV bulaşma olasılığı bulunan sağlık çalışanlarının izleminde ALT düzeyleri, anti-HCV ve HCV RNA testleri birlikte değerlendirilmelidir. Temastan bir ay sonra HCV RNA'ya bakılmalı, HCV RNA negatif saptananlarda test altıncı ayda tekrarlanmalıdır (189).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (2014 tarih, Proje No: KOU KA EK 2014/1 ve 2014/1 sayılı etik kurul kararı) onay alınmış; çalışmaya dahil edilen hastalar tedavi öncesi yazılı olarak bilgilendirilmiş ve verileri geriye dönük olarak taranmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde tedavi alan hastalar olup, geriye dönük olarak incelenen çalışma verileri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi imkanları doğrultusunda elde edilmiştir. HCV genotiplendirme çalışmaları Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji bölümü PCR laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya Şubat 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğine başvuran KHC tanısı olan, yaşları 21-75 arasında toplam 38 hasta alındı. Hastalara pegile interferon alfa + ribavirin + telaprevir ve pegile interferon alfa + ribavirin + boseprevir üçlü tedavileri verildi ve tedavi süresince takip edilen hastaların tıbbi verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi takibinde hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. haftası, 12. haftası, 24. haftası, tedavi sonu ve tedavi sonu 24. hafta HCV RNA değerleri dökümanete edildi.

Hastaların dosyalarından geriye dönük olarak demografik bilgileri, tanı tarihi, KHC için daha önce alınan tedavi bilgileri, altta yatan diğer hastalıkları, kullandığı diğer ilaçlar, kan biyokimyası, tam kan sayımı, kuagülometrik testleri, hepatit markırları, anti HIV, α fetoprotein verileri ile görüntüleme tetkikleri ve yapılan karaciğer biyopsi verileri incelendi.

Hastaların tedavi öncesinde altta yatan hastalıkları nedeniyle kullanmak zorunda oldukları diğer ilaçları ile KHC tedavisi için verilmesi planlanan ilaçların etkileşimleri www.reference.medscape.com internet adresi kullanılarak değerlendirildi. İlaç etkileşimi olan hastalar ilgili bölümlerle konsülte edilerek gerekli öneriler alındı.

Hastalar, pegile interferon alfa + ribavirin + telaprevir ve pegile interferon alfa + ribavirin + boseprevir üçlü tedavi alan hastalar olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirildi. Tedavi süresince gelişen yan etkiler açısından yakın takip edilen hastalar

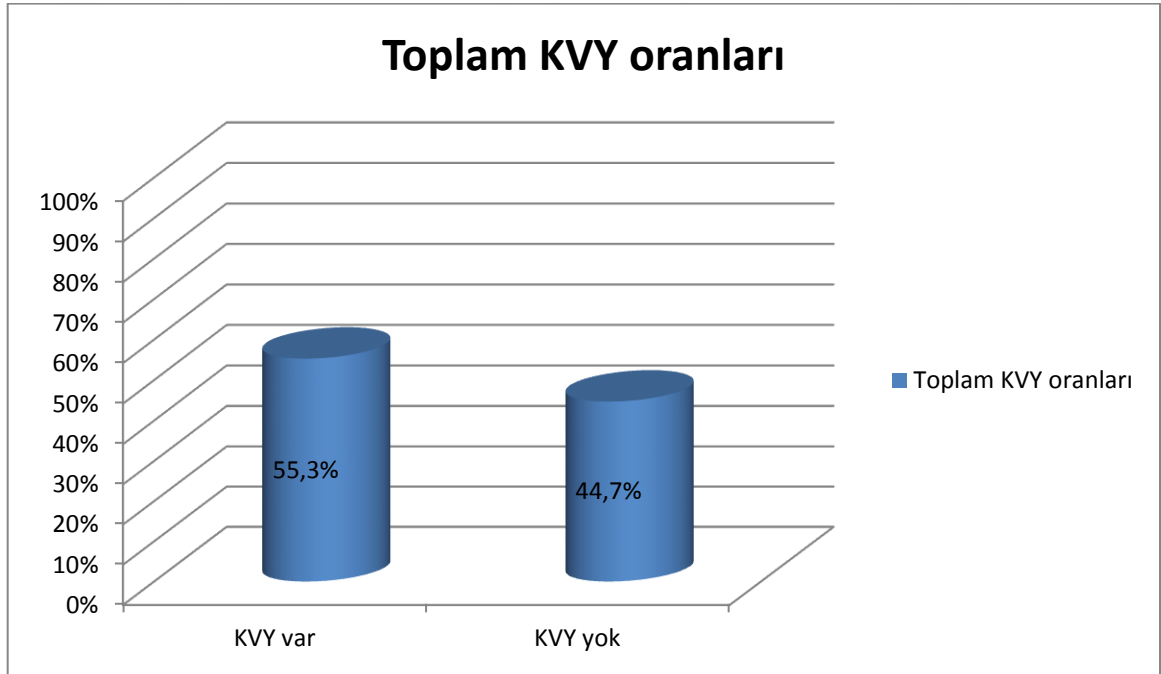
gereğinde servise yatırılarak izlendi. Telaprevirli üçlü tedavi alan hastalar için tedavinin 4. haftası HCV RNA'nın negatifleşmesi hızlı virolojik yanıt, 12. haftada negatifleşmesi erken virolojik yanıt olarak kabul edilirken; boseprevirli üçlü tedavi alan hastalar için tedavinin 8. haftası yani boseprevirin 4. haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesi erken virolojik yanıt olarak kabul edildi. Her iki hasta grubunda tedavi bitiminden sonraki 24. haftada bakılan HCV RNA'nın negatif olması KVY olarak değerlendirildi. Tedavi sırasında HCV RNA'nın negatifleşmemesi yanıtızlık ve HCV RNA'nın negatifleşmesinden sonra yeniden pozitif ölçülmesi nüks olarak kabul edildi.

Üçlü tedavi alan her iki hasta grubu, tedavinin etkinlik ve güvenilirliği açısından karşılaştırıldı ve tedavi başarı oranları istatistiksel açıdan incelendi. İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.th - 75.th persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher Exact Ki-kare ve Monte Carlo Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde Şubat 2012-Haziran 2015 tarihleri arasında takip edilen KHC tanı 38 hasta dâhil edildi. Çalışmaya alınan hastaların verileri geriye dönük olarak tarandı.

Tedavi süresince takip edilen toplam 38 hastanın 7'si (%18,4) kullanılan tedavileri tolere edemeyerek ve bir takım yan etkiler nedeniyle tedavilerini tamamen bıraktı. Bir hasta ise tedaviye pegile interferon alfa ile devam etti. Tedavi sonunda hastaların 21'inde (%55,3) KVV elde edilirken, 17'sinde (%44,7) KVV elde edilmedi (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışmada elde edilen kalıcı viral yanıt oranları

Hastaların 16'sı (%42,1) kadın, 22'si (%57,9) erkekti (Tablo 9). Üçlü tedavi alan iki grup arasında cinsiyet açısından bir farklılık bulunmuyordu. Hastalardan KVV elde edilenlerin 13'ü (%61,9) erkek, 8'i (%38,1) kadındı. Cinsiyetin KVV üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$).

Cinsiyet	n	%
Kadın	16	42,1
Erkek	22	57,9
Toplam	38	100

Tablo 9. Hastaların cinsiyet dağılımları

Hastaların yaş ortalaması $57,6 \pm 11,2$ olup 21 ila 75 arasında değişmekteydi. Her iki grubun yaş dağılımları arasında farklılık bulunmuyordu ($p>0,05$). Çalışmadaki 38 hastanın 28'inin (%73,7) yaşı <65 iken, 10'unun (%26,3) yaşı ≥ 65 idi. Tüm hastalarda KVV ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde, yaşın KVV üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tüm hastaların HCV genotip analizi yapıldı ve 25 (%65,8) hasta genotip 1b, 2 (%5,3) hasta genotip 1a olarak sonuçlandı. Hastaların 10'unda (%26,3) subtip analizi yapılamadı ve genotip 1 olarak rapor edildi. Bir (%2,6) hastanın genotip analizi tip1 dışı şeklinde rapor edildi (Tablo 10). Hastaların KVV ve HCV genotip arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır ($p>0,05$).

Genotip	n	%
1b	25	65,8
1a	2	5,3
1	10	26,3
1 dışı	1	2,6
Toplam	38	100

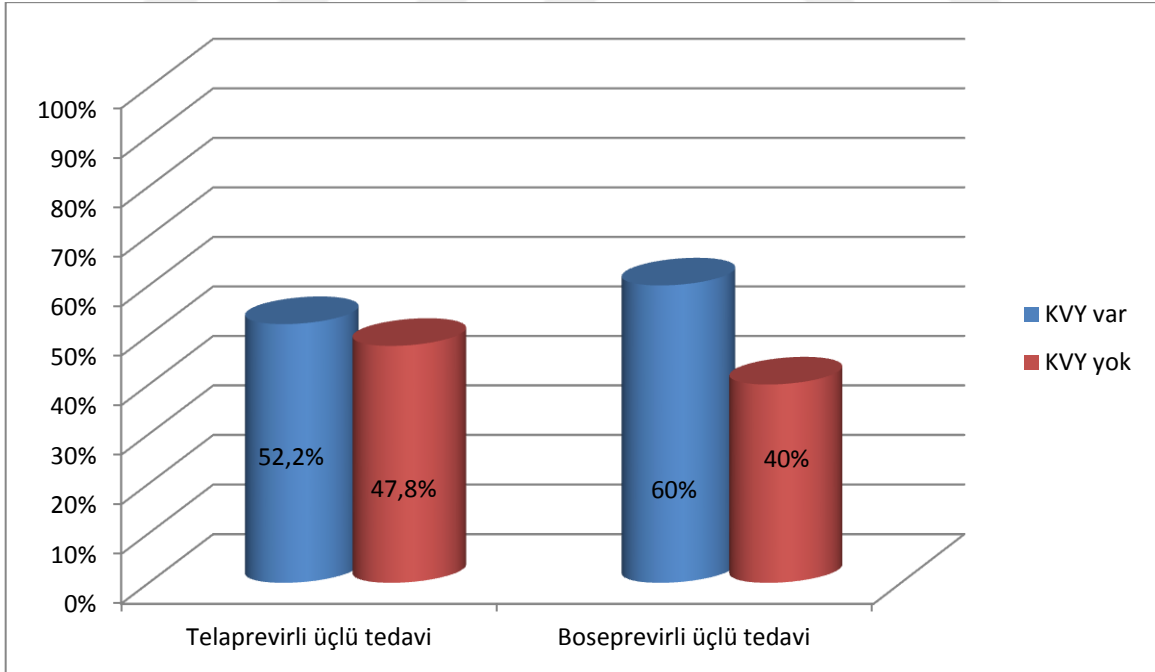
Tablo 10. Hastaların HCV genotip dağılımları

Hastalar pegile interferon alfa 2a veya 2b+ribavirin+telaprevir üçlü tedavi alan ve pegile interferon alfa 2a veya 2b+ribavirin+boseprevir üçlü tedavi alan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Toplamda 23 (%60,5) hastaya telaprevirli üçlü tedavi rejimi verilirken, 15 (%39,5) hastaya boseprevirli üçlü tedavi rejimi verildi (Tablo 11).

Tedavi	n	%
Pegile interferon alfa+ribavirin+telaprevir	23	60,5
Pegile interferon alfa+ribavirin+boseprevir	15	39,5
Toplam	38	100

Tablo 11. Hastaların aldıkları tedaviler

Tedavi sonunda telaprevirli üçlü tedavi alan 23 hastanın 12'sinde (%52,2) KVV elde edilirken, 11'inde (%47,8) KVV elde edilmedi. Boseprevirli üçlü tedavi alan 15 hastanın 9'unda (%60) KVV elde edilirken, 6'sında (%40) KVV elde edilmedi (Şekil 7). İstatistiksel açıdan her iki tedavi rejimi arasında KVV açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Telaprevir alan 23 hastanın 3'ünde (%13) nüks görülürken, 4'ü (%17,4) yanıtızsız kaldı. Boseprevir alan 15 hastanın 2'sinde (%13,3) nüks görülürken, 2'si (%13,3) tedaviye yanıtızsız kaldı. Telaprevir alan hastaların 5'i (%21,7) ve boseprevir alan hastaların 2'si (%13,3) tolere edemeyerek tedavilerini kestiler. Her iki hasta grubunda tedavi başarısızlıkları ve tedavilerin kullanılabilirliği açısından istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır.



Şekil 7. Tedavi grupları arasında KVV oranları

Daha önceki tedavi deneyimlerine göre hastaların verileri incelendiğinde 38 hastanın 18'i (%47,4) nüks, 15'i (%39,5) yanıtızsız, 5'i (%13,2) naif hastalardı. Daha önceki tedavi yanıtlarına göre hastaların KVV oranları analiz edildiğinde, nüks olan 18 hastanın 14'ünde (%77,8) KVV elde edilirken 4'ünde (%22,2) KVV elde edilmedi. Önceki tedavi deneyimi yanıtızsız olan 15 hastanın 7'sinde (%46,7) KVV elde edilirken 8'inde (%53,3) KVV elde edilmedi. Önceki tedavi deneyimi naif olan 5 hastanın hiç birinde KVV elde edilmedi (Tablo 12). Bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, önceki tedavi yanıtı nüks olan hastaların KVV oranlarının daha fazla olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,006$).

Önceki Tedavi Deneyimi	KVV var	KVV yok	Toplam	%
Nüks	14	4	18	47,4
Yanıtızsız	7	8	15	39,5
Naif	0	5	5	13,2
Toplam	21	17	38	100

Tablo 12. Hastaların kalıcı viral yanıt oranlarının önceki tedavi deneyimine göre dağılımları

Telaprevir ve boseprevir alan iki grup arasında önceki tedavi deneyimine göre farklılık yoktu. ($p>0,05$). Telaprevirli üçlü tedavi rejimini alan 23 hastanın 23 hastanın 10'u (%43,5) nüks, 11'i (%47,8) yanıtızsız ve 2'si (%8,7) naif hastalardı (Tablo 13). Önceki tedavi deneyimi yanıtızsız olan telaprevirli üçlü tedavi rejimi alan 11 hastanın 4'ünde (%36,4) KVV elde edilirken, 7'sinde (%63,6) KVV elde edilmedi. Daha önce tedavi almamış 2 hastanın ikisinde de KVV elde edilmedi. Telaprevirli üçlü tedavi alan ve önceki tedavi yanıtı nüks olan 10 hastanın 8'inde (%80) KVV elde edildi ve bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,028$).

Önceki Tedavi Deneyimi	KVV var	KVV yok	Toplam	%
Nüks	8	2	10	43,5
Yanıtızsız	4	7	11	47,8
Naif	0	2	2	8,7
Toplam	12	11	23	100

Tablo 13. Telaprevirli üçlü tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıtın önceki tedavi deneyimlerine göre dağılımı

Boseprevirli üçlü tedavi rejimini alan 15 hastanın 8'i (%53,3) nüks, 4'ü (%26,7) yanıtızsız ve 3'ü (%20) naif hastalardı (Tablo 14). Boseprevirli tedavi alan ve önceki tedavi yanıtı nüks olan 8 hastanın 6'sında (%75) KVV elde edilirken, 2'sinde (%25) KVV elde edilmedi. Önceki tedavi yanıtı yanıtızsız olan 4 hastanın 3'ünde (%75) KVV elde edilirken 1'inde (%25) KVV elde edilmedi. Daha önce tedavi almamış olan 3 hastanın hiçbirinde KVV elde edilmedi. Boseprevirli üçlü tedavi rejimi alan hastaların önceki tedavi deneyimleri ile KVV arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Önceki Tedavi Deneyimi	KVV var	KVV yok	Toplam	%
Nüks	6	2	8	53,3
Yanıtızsız	1	3	4	26,7
Naif	0	3	3	20
Toplam	7	8	15	100

Tablo 14. Boseprevirli üçlü tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıtın önceki tedavi deneyimlerine göre dağılımı

Hastaların tedavi öncesi HCV RNA seviyeleri 8510 IU/ml ve 36200000 IU/ml arasında olup, 24 (%63,2) hastanın virüs sayısı <800000 IU/ml ve 14 (%36,8) hastanın virüs sayısı ≥ 800000 IU/ml olduğu saptanmıştır (Tablo 15). Telaprevirli üçlü tedavi alan hastaların virüs sayısı median 1190000 (212000-4170000), boseprevirli üçlü tedavi alan hastaların virüs sayısı median 1550000 (1030000-2260000) olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında virüs sayılarında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Her iki grupta da virüs sayısının <800000 IU/ml ve ≥ 800000 IU/ml olması KVV üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$).

HCV RNA Virüs Sayısı	KVV var	KVV yok	Toplam
<800000	11	13	24
≥ 800000	10	4	14
Toplam	21	17	38

Tablo 15. Hastaların tedavi öncesi HCV RNA virüs sayısı ile kalıcı viral yanıt arasındaki durum

Üçlü tedavi başlanmadan önce toplam 19 hastaya karaciğer biyopsi yapıldığı görüldü. Biyopsi yapılan 19 hastanın patoloji raporları incelendiğinde fibrozis derecesi

Ishak sistemine göre 19 hastadan 4'ünün (%21,1) stage 1, 4'ünün(%21,1) stage 3, 7'sinin(%36,8) stage 4 ve 4'ünün (%21,1) stage 5 olduğu saptandı. Buna göre 19 hastanın 11'inde (%57,9) siroz varken, 8'inde (%42,7) siroz bulunmuyordu. Siroz bulunan 11 hastanın 5'inde (%45,5) KVV elde edilirken 6'sında (%54,5) KVV elde edilmemiştir. Siroz bulunmayan 8 hastanın 7'sinde (%87,5) KVV elde edilirken, 1'inde (%12,5) KVV elde edilmemiştir (Tablo 16). Tedavi sonu KVV ile siroz arasında ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü ($p>0,05$).

Siroz	KVV var	KVV yok	Toplam	%
Yok	7	1	8	42,7
Var	5	6	11	57,9
Toplam	12	7	19	100

Tablo 16. Tedavi öncesi karaciğer biyopsi yapılmış olan hastaların kalıcı viral yanıt ile fibrozis arasındaki ilişki

Hastaların takiplerinde hızlı viral yanıt ve KVV arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 17). Buna göre 38 hastadan 27'sinde (%71,1) HVY alındığı, 11'inde (%28,9) HVY alınmadığı görülmüştür. Tedavi sonu KVV elde edilen 21 hastanın 19'u (%90,5) aynı zamanda HVY alınan hastalardı. Hastalarda HVY ile KVV arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$).

HVY	KVV var	KVV yok	Toplam	%
Var	19	8	27	71,1
Yok	2	9	11	28,9
Toplam	21	17	38	100

Tablo 17. Hastaların hızlı viral yanıt ve kalıcı viral yanıt arasındaki durum

Telaprevirli ve boseprevirli üçlü tedavi alan hasta grupları HVY ve KVV açısından ayrı ayrı incelenmiştir. Telaprevirli üçlü tedavi alan 23 hastanın 16'sında (%69,6) HVY elde edilirken 7'sinde (%30,4) HVY elde edilmemiştir(Tablo 18). Tedavi sonu KVV elde edilen 12 hastanın 11'i (%91,7) aynı zamanda HVY elde edilen hastalardı. Telaprevirli üçlü tedavi alan hastalar için HVY ve KVV arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,027$).

HVY	KVY var	KVY yok	Toplam
Var	11	5	16
Yok	1	6	7
Toplam	12	11	23

Tablo 18. Telaprevirli üçlü tedavi alan hastalarda hızlı viral yanıt ve kalıcı viral yanıt arasındaki durum

Boseprevirli üçlü tedavi alan 15 hastanın 11'inde (%73,3) HVY elde edilirken, 4'ünde (26,7) HVY elde edilmemiştir (Tablo 19). Tedavi sonu KVY elde edilen 9 hastadan 8'i (%88,9) aynı zamanda HVY elde edilen hastalardı. Boseprevirli üçlü tedavi alan hastaların HVY ve KVY arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

HVY	KVY var	KVY yok	Toplam
Var	8	3	11
Yok	1	3	4
Toplam	9	6	15

Tablo 19. Boseprevirli üçlü tedavi alan hastalarda hızlı viral yanıt ve kalıcı viral yanıt arasındaki durum

Hızlı virolojik yanıt elde edilen 27 hastanın cinsiyet dağılımı incelendiğinde 15 (%55,6) hastanın erkek, 12 (%44,4) hastanın kadın olduğu görüldü. Cinsiyet ve HVY arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hastalar tedavi süresince kullanılan ilaçlara bağlı yan etkiler açısından yakından takip edildi ve sonuçları dökümanete edildi (Tablo 20). İki hastada depresif ve bir hastada sinirlilik gibi psikiyatrik yakınmalar görüldü. Telaprevirli üçlü tedavi alan hastalardan birinde intihar düşünceleri olduğundan tedavi sonlandırıldı. Telaprevirli üçlü tedavi alan bir hastanın hemoptizisi oldu. Üç hastada kuru öksürük şikayeti oldu. Boseprevirli üçlü tedavi rejimi alan bir hastada nefes alırken batma, ağrı şikayeti oldu. Daha sonra yapılan incelemelerde hastaya pulmoner emboli tanısı konuldu.

Üçlü tedavi alan hasta grupları arasında anemi, nötropeni, trombositopeni, kaşıntı, döküntü, anorektal kaşıntı ve bulantı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem

şikayetlerini içeren birçok yan etki gözlemlendi. Bunlardan nötropeni yan etkisi dışında tedaviler arasında anlamlı bir farklılık bulunmuyordu. Hastaların 26'sında (%68,4) anemi (Hb<10 g/dl), 21'inde (%55,3) trombositopeni (trombosit<130000/ μ L), 16'sında (%42,1) nötropeni (nötrofil<1500/ μ L) gelişti. İki hasta grubu arasında gelişen nötropeni incelendiğinde; telaprevir alan hastaların 5'inde (%21,7) nötropeni görülürken boseprevir alan hastaların 11'inde (%73,3) nötropeni görüldüğü saptandı. İki grup arasındaki bu oran istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (p=0,005). Hastaların tümünde tedavi başlangıcından itibaren halsizlik ve yorgunluk şikayetleri oldu. Kaşıntı şikayeti 38 hastanın 18'inde (%47,4) tespit edilirken 20'sinde (%52,6) tedavi boyunca kaşıntıya rastlanmadı. Bunun yanında hastaların 9'unda (%23,7) anorektal kaşıntı olurken 29'unda (% 76,3) anorektal kaşıntı olmadı. Tedavi süresince hastaların bir kısmında vücutta döküntü şikayeti oldu. Hafif ve orta şiddette döküntüleri olan hastalarda tedaviyi kesecek düzeyde kontrol edilemeyen ağır döküntü şikayetleri gerçekleşmedi. Tedavi alan 38 hastanın 10'unda (%26,3) vücutta döküntü olurken, 28'inde (%73,7) döküntü olmadı. Hastalar tedavi alırken gastrointestinal sistem yan etkileri açısından incelendiğinde; bulantı, kusma, iştahsızlık gibi yan etkiler 38 hastanın 27'sinde (%71,1) görülürken, 11'inde (%28,9) görülmedi. Nötropeni dışındaki tüm yan etkiler için ise telaprevirli ve boseprevirli üçlü tedavi alan iki hasta grubu ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Yan Etkiler	n	Telaprevirli tedavi	Boseprevirli tedavi	%
Halsizlik,yorgunluk	38	Var	Var	100
Gastrointestinal sistem yan etkileri	27	Var	Var	71,1
Anemi	26	Var	Var	68,4
Trombositopeni	21	Var	Var	55,3
Kaşıntı	18	Var	Var	47,4
Nötropeni	16	Var	Var	42,1
Döküntü	10	Var	Var	26,3
Anorektal kaşıntı	9	Var	Var	23,7
Kuru Öksürük	3	Var	Var	7,9
Tat alma bozukluğu	2	Yok	Var	5,2
Depresyon	2	Var	Yok	5,2

Tablo 20. Hastaların tedavi süresince sık karşılaştığı yan etkiler

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında kan biyokimyasındaki ALT yükseklikleri değerlendirildi (Tablo 21). Tedaviyi tolere edemeyen ve yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakan yedi hasta ile takiplerine düzenli gelmeyen bir hasta dışında 30 hastanın serum ALT yükseklikleri incelendi. Kadın cinsiyet için 33U/L, erkek cinsiyet için 41U/L üzeri ALT değerleri kan biyokimya testlerinde yüksek olarak kabul edildi. Tedavi öncesinde hastaların 20'sinde (%66,7) ALT yüksekliği bulunuyorken, 10'unda (%33,3) bulunmuyordu. Tedavi sonunda kan biyokimyası tekrar incelendiğinde tedavi öncesinde serum ALT yüksekliği olmayan hastaların tedavi sonrasında da ALT yüksekliği olmadığı görüldü. Tedavi öncesi serum ALT yüksekliği olan 20 hastanın ise 18'inde (%90) tedavi sonrasında serum ALT yüksekliği olmadığı saptandı. Bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p<0,0001$). İki hasta grubu arasındaki ilişkiye bakıldığında ise telaprevir alan hasta grubunda tedavi öncesinde değerlendirilen ve ALT yüksekliği olan 12 (%66,7) hasta ile ALT yüksekliği olmayan 6 (%33,3) hasta vardı. Tedavi öncesi ALT yüksekliği olan 12 hastanın 11'inde (%91,7) tedavi sonrasında ALT yüksekliğinin olmadığı görüldü ($p=0,001$). Boseprevir alan hasta grubunda değerlendirilen ve ALT yüksekliği olan 8 (%66,7) hasta ile ALT yüksekliği olmayan 4 (%33,3) hasta vardı. Tedavi öncesi ALT yüksekliği olan 8 hastanın 7'sinde (%87,5) tedavi sonrasında ALT

yüksekliğinin olmadığı görüldü ($p=0,016$). Her iki üçlü tedavinin tedavi öncesi ve sonrası ALT yüksekliği arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Tedavi öncesi ALT yüksekliği ile KVY arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tedavi öncesi ALT	Tedavi sonrası ALT yüksek	Tedavi sonrası ALT normal	Toplam
Yüksek	2	18	20
Normal	0	10	10
Toplam	2	28	30

Tablo 21. Serum ALT yüksekliğinin tedavi öncesi ve sonrası durumu

Takip ettiğimiz hastaların altta yatan kronik hastalıkları dökümanete edildi (Tablo 22). Buna göre kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi altta yatan kronik hastalığı bulunan hastalar ile KVY arasındaki ilişki incelendi. Üçlü tedavi başlanan 38 hastanın 17'sinde (%44,7) altta yatan kronik hastalık öyküsü mevcuttu ve her iki hasta grubu arasında altta yatan kronik hastalıklar açısından farklılık bulunmuyordu ($p>0,05$). Altta yatan kronik hastalığı bulunan hastaların tedavi sonrası KVY oranları tüm hastalar için incelendiğinde, altta yatan kronik hastalığı bulunan 17 hastanın 12'sinde (%70,6) KVY elde edilmemişken, altta yatan kronik hastalığı olmayan 21 hastanın 16'sında (%76,2) KVY elde edilmiştir. Bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,004$).

Tedavi öncesi altta yatan kronik hastalık	KVY var	KVY yok	Toplam	%
Var	5	12	17	44,7
Yok	16	5	21	55,3
Toplam	21	17	38	100

Tablo 22. Hastaların altta yatan kronik hastalıklarının KVY arasındaki ilişkisi

Telaprevir alan hasta grubunda altta yatan kronik hastalığı bulunan 13 hastanın 9'unda (%81,8) KVY elde edilmemişken, kronik hastalığı bulunmayan 10 hastanın 8'inde (%80) KVY elde edilmiştir (Tablo 23). Boseprevir alan hasta grubunda altta yatan kronik hastalığı bulunan 4 hastanın 3'ünde (%75) KVY elde edilmemişken, kronik hastalığı bulunmayan 11 hastanın 8'inde (%72,7) KVY elde edilmiştir (Tablo 24). Altta yatan

kronik hastalıklar ve KVY arasındaki ilişki boseprevir alan hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı değilken ($p>0,05$), telaprevir alan hasta grubunda anlamlı bulunmuştur ($p=0,036$).

Tedavi öncesi altta yatan kronik hastalık	KVY var	KVY yok	Toplam	%
Var	4	9	13	56,5
Yok	8	2	10	43,5
Toplam	12	11	23	100

Tablo 23. Telaprevirli üçlü tedavi alan hastaların altta yatan kronik hastalıkları ve KVY arasındaki ilişki

Tedavi öncesi altta yatan kronik hastalık	KVY var	KVY yok	Toplam	%
Var	1	3	4	26,7
Yok	8	3	11	73,3
Toplam	9	6	15	100

Tablo 24. Boseprevirli üçlü tedavi alan hastaların altta yatan kronik hastalıkları ve KVY arasındaki ilişki

Çalışmadaki hastaların altta yatan DM tanısı ayrı olarak değerlendirildiğinde her iki grup arasında tedavi öncesi anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmadaki 38 hastanın 9'unda (%23,7) DM tanısı olduğu saptanmıştır. Tüm hastalar için DM tanısı olan 9 hastanın 8'inde (%88,9) KVY elde edilmemişken, 1'inde (%11,1) KVY elde edilmiştir. Altta yatan DM tanısı olmayan 29 hastanın 20'sinde (%69) KVY elde edilirken, 9'unda (%31) KVY elde edilmemiştir (Tablo 25). Hastaların DM ve KVY arasındaki ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$).

Tedavi öncesi altta yatan DM	KVY var	KVY yok	Toplam	%
Var	1	8	9	23,7
Yok	20	9	29	76,3
Toplam	21	17	38	100

Tablo 25. DM tanısı olan hastaların DM ve KVY arasındaki ilişkisi

Telaprevir alan hasta grubunda DM tanısı olan 6 hastanın hiçbirinde KVY elde edilmemişken, DM tanısı olmayan 17 hastanın 12'sinde (%70,6) KVY elde edilmiştir

(Tablo 26). Boseprevir alan hasta grunda DM tanısı olan 3 hastanın 1'inde (%33,3) KVY elde edilirken 2'sinde (%66,7) KVY elde edilmemiştir (Tablo 27). Boseprevir alan hasta grubunda DM ve KVY arasındaki ilişki anlamlı bulunmamışken ($p>0,05$), telaprevir alan hasta grubunda DM ve KVY arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$).

Tedavi öncesi altta yatan DM	KVY var	KVY yok	Toplam	%
Var	0	6	6	26,1
Yok	12	5	17	73,9
Toplam	12	11	23	100

Tablo 26. Telaprevirli üçlü tedavi alan DM tanılı hastaların KVY ve DM arasındaki ilişkisi

Tedavi öncesi altta yatan DM	KVY var	KVY yok	Toplam	%
Var	1	2	3	20
Yok	8	4	12	80
Toplam	21	17	38	100

Tablo 27. Boseprevirli üçlü tedavi alan DM tanılı hastaların KVY ve DM arasındaki ilişkisi

Her iki hasta grubu arasında beden kitle indeksi (BKİ) değerlendirildiğinde, BKİ >30 olan hastalarda iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Çalışmadaki hastalardan 27'sinin (%71,1) BKİ ≤ 30 , 11'inin (%28,9) BKİ >30 olduğu görülmüştür (Tablo 28). Hastalardaki BKİ ile KVY arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

BKİ	KVY var	KVY yok	Toplam	%
≤ 30	16	11	27	71,1
>30	5	6	11	28,9
Toplam	21	17	38	100

Tablo 28. Hastaların BKİ ile KVY arasındaki ilişkisi

Üçlü tedavi başlanan 38 hastanın 28'inde tedavi öncesi IL28B gen polimorfizmi incelenmiştir (Tablo 29). Buna göre 28 hastanın 5'i (%17,9) CC genotipe, 15'i (%53,6) CT genotipe ve 8'i (% 28,6) TT genotipe sahip olduğu tespit edilmiştir. IL28B gen

polimorfizmi ile KVY arasındaki ilişkiye bakıldığında; CC genotipe sahip hastaların %40'ında, CT genotipe sahip hastaların %53,3'ünde ve TT genotipe sahip hastaların %62,5'inde KVY elde edilmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

KVY	CC	CT	TT	%
Var	2	8	5	53,6
Yok	3	7	3	46,4
Toplam	5	15	8	100

Tablo 29. Hastaların IL28B gen polimorfizmi ve KVY arasındaki ilişki



5. TARTIŞMA

Hepatit C Virüs enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen ve kronik karaciğer hastalığına neden olan etkenlerin başında gelmektedir (190). Tedavi edilmediği takdirde karaciğer sirozu ve HCC ile sonuçlanabilen önemli derecede morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu nedenle KHC tedavisi ile hem hastalığın morbidite ve mortalitesinin azaltılması hem de toplum sağlığının korunması hedeflenmektedir. Bu da ancak virüs replikasyonunun durdurulması ve tedavi sonu kalıcı viral yanıt elde edilmesi ile mümkün olmaktadır.

Başlangıçta, interferon monoterapisi ve sonrasında pegile interferon ve ribavirin kombinasyonları ile tedavi edilen hastalarda, tedavi başarısı düşük ve relaps oranları yüksek seviyelerdeydi. KHC tedavisinde uzun süre standart tedavi olarak kullanılan pegile interferon ve ribavirin ikili kombinasyonları ile hastaların tümünde ortalama %50 kalıcı viral yanıt elde edilmekteydi (191). Yapılan araştırmalarla HCV virüs genomu yaşam döngüsünün daha iyi anlaşılması ile hastalığı tedavi etmek için potansiyel birçok hedef de keşfedilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla özellikle direkt etkili antiviral ajanların kullanılmaya başlanmasıyla KHC tedavisinde yeni bir döneme girilmiş oldu. İlk olarak tedavide kullanılan iki direkt etkili antiviral ajan olan telaprevirli ve boseprevirli üçlü tedavi rejimleri ile yapılan klinik çalışmalarda, naif ve daha önce tedavi deneyimi olan genotip 1 ile enfekte KHC tanılı hastalarda KVV oranlarının %65-%75 gibi ikili tedavi kombinasyonlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (13,15,125). Almanya'da telaprevir ve boseprevirli üçlü tedavi verilen 1087 hasta ile yapılan bir klinik araştırmada KVV oranı ortalama %58,1 olarak tespit edilmiştir. Naif olan hastalar için KVV oranlarının telaprevirli üçlü tedavi rejimini alan hasta grubunda %63,4, boseprevirli üçlü tedavi rejimini alan hasta grubunda %55 olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada nüks hastalarda KVV oranlarının telaprevir alan hasta grubunda %74,5 iken boseprevir alan hasta grubunda %63,2 olduğu saptanmıştır. Önceki tedavi deneyimi yanıtız olan hastalarda ise telaprevir alan hasta grubunda KVV oranı %25, boseprevir alan hasta grubunda ise %14,3 olarak saptanmıştır (192). Başka bir kohort çalışmasında KHC tanılı 835 hastaya telaprevir ve boseprevirli üçlü tedavi rejimleri verilmiş ve sonuçları incelenmiştir. Hastaların tamamı ele alındığında telaprevirli üçlü tedavi rejimi alan

hastaların KVY oranı %52 olurken, boseprevirli üçlü tedavi rejimi alan hastaların KVY oranı %50 olarak saptanmıştır. Ancak daha önce tedavi almış ve nüks olan hastaların KVY oranlarına bakıldığında, telaprevir alan hasta grubunda %77, boseprevir alan hasta grubunda %60 olduğu görülmüştür. Önceki tedavi deneyimi yanıtı olmayan hasta gruplarının KVY oranları ise; telaprevir alan hasta grubu için %18, boseprevir alan hasta grubu için %23 olarak tespit edilmiştir (193). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %55,3'ünde tedavi sonunda KVY elde edilirken, %44,7'sinde KVY elde edilmedi. Hastaların tamamı ele alındığında %47,4'ü nüks, %39,5'i yanıtı olmayan ve %13,2'si, naif hastalardı. Telaprevirli ve boseprevirli üçlü tedavi alan iki hasta grubunun KVY oranlarını ele aldığımızda, telaprevir grubunun KVY oranının %52,2 ve boseprevir grubunun KVY oranının %60 olduğunu saptadık. Her iki grubun da KVY oranlarının birbirine üstünlükleri, yapılan çalışmalarla da benzer olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızdaki nüks olan hastaların toplam KVY oranı %77,8 olarak sonuçlandı. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu oran yapılan çalışmalarla da benzer özelliktedir. Nüks olan hastaların KVY oranlarını iki ayrı grup olarak ele aldığımızda telaprevir alan hasta grubu için %80, boseprevir alan hasta grubu için %75 olduğu tespit edilmiştir. Telaprevir alan hasta grubu için bu oran istatistiksel açıdan anlamlı iken, çalışmamızdaki hasta sayısının yetersizliğinden dolayı boseprevir alan hasta grubunda nüks hastalardaki KVY oranlarının yüksek olmasına rağmen KVY oranı istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Ancak hasta sayılarının artırılmasıyla boseprevir alan hasta grubundaki nüks hastalar ile KVY arasındaki ilişki de istatistiksel açıdan anlamlı olabilir. Çalışmamızdaki yanıtı olmayan hastaların KVY oranlarının %46,7 gibi diğer çalışmalarla kıyasla yüksek gözükse de, istatistiksel olarak ilişkilendirilmemiştir.

KHC tedavisi ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi gösteren pegile interferon ve ribavirinle yapılan birkaç çalışmada KVY oranlarının kadınlara kıyasla erkeklerde daha yüksek olduğunu göstermiştir (194-196). Fakat premenapozal kadınlarda östrojenin sitokin aracılı hepatik inflamasyonu azaltması ve interferon direncine aracılık eden interlökin-6'yı baskılaması nedeniyle KVY oranlarının erkeklere kıyasla yüksek olduğu sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur (195-197). Bizim çalışmamızda hastaların %57,9'u erkek, %42,1'i kadındı. KVY elde edilen hastaların %61,9'u erkek, %38,1'i kadın hastalardı. Telaprevir alan kadın hastaların yaş ortalaması 55,7 ve boseprevir alan kadın hastaların yaş ortalaması 52,5'ti. İstatistiksel açıdan cinsiyet ile KVY arasında anlamlı bir ilişki bulunmasa da, KVY

elde edilen hastalardan kadınların oranının düşük olması, postmenapozal kadınların oranının yüksek olması ile ilişkili olabilir.

KHC tedavisinde, yapılan bazı çalışmalarda 65 yaş üzerindeki hastalarda KVV oranlarının ve tedavi sonrası nüks olasılığının 65 yaş altındaki hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda 65 yaş üzerindeki hastaların tedaviye devam edememe oranları da genç hastalara göre önemli ölçüde yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (198). Bunun yanında hasta yaşının KHC tedavisinde KVV oranı üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı sonucuna varılan çalışmalar da mevcuttur (199). Bizim çalışmamızda KVV elde edilen hastaların % 76,2'sinin yaşı 65 yaş altında iken, %23,8'inin yaşı ≥ 65 idi. Yapılan bazı çalışmalarla örtüşse de bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı olmamıştır. Tedavi alan hastaların %18,4'ü tedaviyi tolere edemediğinden devam edememişlerdir. Tedaviye devam edemeyen hastaların %14,3'ünün yaşı 65'in üzerindeydi. Bu sonuca göre daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak tedaviyi tolere edemeyen hastaların çoğu 65 yaşın altındaki hastalardır.

Karaciğer fibrozis derecesi interferon bazlı tedavi rejimlerinde KHC hastalarında prognozu ve tedavi yanıtı etkileyen faktörlerden birisidir. Üçlü tedavi alan sirotik hastalarda sirotik olmayan hastalara göre KVV oranlarının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, fibrozis derecesi stage 0-2 ve stage 3-4 olan hasta gruplarının KVV oranlarının karşılaştırıldığı ve sonuçların benzer olduğu başka çalışmalar da mevcuttur (200, 201). Bizim çalışmamızda üçlü tedavi öncesinde 19 hastanın karaciğer biyopsisi mevcuttu. Biyopsi sonucu olan hastaların %57,9'u sirotik olup fibrozis derecesi stage 4 ve 5'ti. Sirotik olan bu hasta grubunda KVV oranının %45,5 olduğu saptandı. Sirotik olmayan 8 hastanın 7'sinde (%87,5) KVV elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarla benzer olarak çalışmamızda sirotik olmayan hastalarda KVV oranları daha yüksek bulunmuştur. Ancak hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel açıdan ilişkilendirilmemiştir.

KHC tedavisi seyrinde HVY alınan hastalarda KVV oranlarının anlamlı ölçüde yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda HCV genotipten bağımsız olarak, HVY elde edilen hastalardaki KVV oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiş, HVY'nin KVV üzerindeki etkisinin son derece önemli olduğu sonucuna varılmıştır (202). Bizim çalışmamızdaki hastaların %71,1'inde hızlı viral yanıt elde edilmiştir. Tedavi sonunda KVV elde edilen hasta grubunun ise %90,5'inde aynı zamanda HVY alındığını saptadık.

Yapılan çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızdaki hastaların HVY ile KVV arasındaki ilişki anlamlı sonuçlanmıştır. Aynı şekilde iki hasta grubu arasında HVY ve KVV ilişkisini irdelediğimizde, telaprevir alan hasta grubunda KVV elde edilen hastaların %91,7'sinde aynı zamanda HVY elde edildiğini gördük. Boseprevir alan hasta grubunda KVV elde edilen hastaların %88,9'unda aynı zamanda HVY elde edildiğini gördük. Buna göre yapılan çalışmalarla benzer şekilde, üçlü tedavi alan KHC tanılı hastalarda HVY, KVV oranı üzerinde önemli bir öngörü faktörü olmuştur.

IL28B gen polimorfizmi interferon bazlı KHC tedavi yanıtıyla ilişkisi olan bir faktördür. Özellikle IL28B CC genotipe sahip olan hastalar, interferon bazlı birinci kuşak direkt etkili antiviral tedavileriyle birlikte KVV üzerinde olumlu etki edeceğini öngördürür. Ancak yapılan bazı çalışmalarda üçlü tedavi ile pegile interferon/ribavirin ikili tedavi alan IL28B CC genotipe sahip hastalarının KVV oranları karşılaştırıldığında, ikili tedavi alan grupta CT ya da TT genotipe sahip hastaların KVV oranlarından daha yüksek olduğu görülmüş. Buna karşın üçlü tedavi alan hastalarda KVV oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle, üçlü tedavi alan hastalarda IL28B CC genotip varlığının KVV oranlarını öngörmeye önemli bir faktör olmadığı sonucuna varılmıştır (12,15,203). Bunun yanında IL28B, telaprevir ve boseprevir alan hastaların tedavi takibinde HVY'nin etkili bir prediktif faktör olduğunu gösteren klinik araştırmalar da olmuştur (204). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi IL28B gen polimorfizmi bakılan hastaların KVV ile ilişkisine baktığımızda CC, CT veya TT genotipe sahip olan hastaların KVV oranları ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır. Bu da pegile interferon ve ribavirin ile kombine üçlü tedavilerle yapılan klinik araştırmaları destekler niteliktedir.

Üçlü tedavi rejimlerinin elde edilen KVV oranlarını arttırmasının yanında, interferon/ribavirin ikili tedavisinin yanında kullanılan üçüncü bir ilaç aynı zamanda yan etki sıklığında artışı da beraberinde getirmiştir. Klinik çalışmalarda özellikle hem telaprevir hem boseprevir için anemi, boseprevir için tat alma bozukluğu ile telaprevir için cilt ve gastrointestinal rahatsızlıklarda artışlar olduğu görülmüştür. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda telaprevir ve boseprevir alan hastalarda trombositopeni, nötropeni, halsizlik, baş ağrısı, döküntü, bulantı, baş dönmesi, grip benzeri semptomlar ve kaşıntı gibi birçok yan etki gözlemlenmiştir (12,13,15,125,205). Bizim çalışmamızda da yapılan klinik araştırmalarla örtüşen bir şekilde her iki tedavi grubunda benzer oranda anemi,

trombositopeni, halsizlik, yorgunluk, bulantı, iştahsızlık, döküntü, kaşıntı, anorektal kaşıntı gibi yan etkiler görülmüştür. Bunun dışında 835 hasta ile yapılan boseprevir ve telaprevir alan hastaların karşılaştırıldığı bir kohort çalışmasında nötropenin boseprevirli üçlü tedavi alan hastalarda %41 oranında görüldüğü, telaprevirli üçlü tedavi alan hastalarda ise %27 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Nötropenin boseprevirli tedavi alan hastalarda anlamlı derecede telaprevirli tedavi alan hastalardan yüksek oranda görüldüğünün tespit edildiği bu çalışmada anemi ve trombositopeninin benzer oranlarda görüldüğü saptanmıştır (193). Bizim çalışmamızda istatistiksel açıdan hastalarda görülen yan etkiler iki tedavi grubu arasında genel olarak anlamlı olmasa da, boseprevirli tedavi alan hasta grubunda nötropeni görülme oranı da yüksek bulunmuştur. Boseprevirli tedavi alan hasta grubunda bu oran %68,8 iken, telaprevirli tedavi alan hasta grubunda %31,3 olmuştur. İstatistiksel açıdan anlamlı olan bu durum boseprevirli üçlü tedavi sırasında nötropeni görülme sıklığının daha fazla olacağını öngörmektedir. Bunların yanında çalışmamızdaki hastalarda görülen yan etkiler, tedavi alan hastaların %18,4'ünün tedaviye devam edememesiyle ve bazı hastaların hastaneye yatırılarak semptomatik tedavi ihtiyacının olmasıyla sonuçlanmıştır. Hastalarımızda sık görülen anemi, trombositopeni ve nötropeniye bağlı olarak hastaların yakından takip edilmesi ve pegile interferon/ ribavirin doz modifikasyonu yapılmasını zorunlu kılmıştır. İstatistiksel açıdan her iki tedavi arasında anlamlı bir fark olmasa da birçok hastada döküntü şikayeti nedeniyle semptomatik tedavi verilmesi ve bazı hastaların hastaneye yatırılmasını gerektirmiştir. Yine de bizim çalışmamızdaki hastalarda tedaviyi sonlandıracak ölçüde kontrol edilemeyen döküntüler görülmedi. Yapılan çalışmalardan farklı olarak telaprevirli üçlü tedavi alan bir hastada hemoptizi görülmüştür. Tetkiklerinde akciğerde yaygın kanama tespit edilen ve hastaneye yatırılarak takip edilmesi gereken bu hastanın, kanamayı açıklayacak bir patolojisinin bulunmaması mevcut durumun telaprevire bağlı olduğunu düşündürmüştür. Tedavisine telaprevir kesilerek devam edilen hastanın hemoptizinin kesilmesi ve tekrar etmemesi de bu durumun telaprevir yan etkisi olduğunu destekler niteliktedir. Yapılan çalışmalardan farklı olan bir diğer yan etki de boseprevirli üçlü tedavi alan bir hastada olmuştur. Kuru öksürük ve sonrasında göğüs ağrısı olan hastanın yapılan incelemelerde pulmoner tromboemboli olduğu tespit edildi. Hastanede yatırılarak takip edilen hastanın yapılan tetkiklerinde pulmoner tromboemboliye neden olabilecek veya kolaylaştıracak herhangi bir sebep bulunamadığından bu durumun boseprevire bağlı olduğunu düşündürmüştür. Pegile

interferon ve ribavirin ile tedaviye devam edilen hastanın antikuagulan tedavisi bittikten sonra şikayetlerinin tekrarlamaması da pulmoner tromboembolinin boseprevire bağlı bir yan etki olabileceğini desteklemektedir. Bir çok çalışmada interferon tedavileri sırasında depresif semptomların kötüleştiği ve tedavinin kesilmesiyle birlikte KVY elde etme olasılığının düştüğü belirtilmiştir (206). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde telaprevirli üçlü tedavi verilen iki hastada depresif yakınmalar görüldü. Bu hastalardan biri daha önce psikiyatri hekimi tarafından takip edilmekteydi. Tedavi sırasında intihar düşünceleri olması nedeniyle 13. haftada tedavi tamamen sonlandırılmak durumunda kalınan bu hastada yine de KVY elde edilmiştir. Bu depresif yakınmalar telaprevire bağlanmamıştır. Görüldüğü üzere ilaçlara bağlı yan etkilerin tedavi süresince sık görülmesi, hastaların tedaviye devamını ve klinisyenlerin hasta yönetimini zorlaştırmıştır.

Kronik hepatit C tanılı hastalarda altta yatan bazı hastalıklarda KVY oranlarının daha düşük olduğu ve bu hastalarda tedavi yönetiminin daha zor yapıldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Obezite, hepatik steatoz, DM, insülin direnci gibi hastalara ait faktörler interferon bazlı tedavilerde tedavi yanıtı üzerinde olumsuz etki yapmaktadır. Hepatik steatoz ile doğrudan ilişkili insülin direnci, DM ve obezitenin fibrozis üzerinde ve KHC tedavisi yanıt oranlarında olumsuz etki yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir (206-212). Bizim çalışmamızdaki hastalar tedavi öncesinde DM, obezite, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi altta yatan hastalıklar açısından incelenmiş ve hastaların 17'sinde (%44,7) bu altta yatan hastalıklardan en az birisinin olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Bu durum tüm hastaların tedavi sonunda KVY üzerine etkisine bakıldığında altta yatan kronik hastalığı olan hastaların KVY oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum yapılan çalışmalara benzer özellikte ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Her iki hasta grubu ayrı ayrı incelendiğinde ise; telaprevir alan hasta grubundaki altta yatan kronik hastalığı bulunanlarda KVY oranının, kronik hastalığı bulunmayan hastaların KVY oranlarına göre daha yüksek olduğu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Boseprevir alan hasta grubundaki altta yatan kronik hastalığı bulunanlarda KVY oranının, kronik hastalığı bulunmayan hastaların KVY oranlarına göre daha yüksek olsa da bu durum boseprevir alan hastalar için anlamlı bulunmamıştır. Ancak çalışmamızdaki hasta sayısının yeterli olmamasından dolayı, hasta sayısının artırılması ile bu ilişki boseprevir alan hastalarda da istatistiksel açıdan anlamlı olabilir. Bunun yanında altta yatan kronik hastalığı bulunan hastaların çoğunda DM tanısının olduğunu gördük.

DM tanısı olan hastaların KVY oranlarına baktığımızda, DM tanısı olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde KVY oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna göre altta yatan kronik hastalığı olan hastaların KVY oranlarının düşük olmasında yapılan çalışmalara benzere şekilde büyük ölçüde DM'un payı olmuş olabilir. Hastaların BKİ'nin KVY üzerine olan etkilerini incelediğimizde çalışmamızdaki hasta verilerine göre anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir.

Kronik hepatit C tedavisinde, kronik hepatit B tedavisinden farklı olarak tedavi sırasında karaciğer enzimlerinde dalgalanma görülmemektedir (17, 213). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi serum transaminaz yüksekliği olan hastaların literatürle uyumlu olarak daha sonra tedavi süresince serum transaminazların normal seviyelere indiğini gözlemledik. Her iki hasta grubunda da benzer sonuçlar edilen çalışmamızdaki bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bunun yanında interferon bazlı tedavilerle yapılan çalışmalarda tedavi öncesi serum transaminaz düşük olanlarda KVY oranları daha yüksek bulunmuştur (214). Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, serum ALT değerleri normalin üç katından yüksek olan hastalarla KVY arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (215). Bizim çalışmamızda farklı olarak tedavi öncesi serum transaminaz yüksekliği olan hastaların tedavi sonunda KVY arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olan kronik hepatit C, son zamanlarda yapılan çalışmalarla geliştirilen ilaçlar sayesinde artık başarıyla tedavi edilebilen bir hastalık konuma gelmiştir. Artık direkt etkili yeni antiviral tedavilerle hastalarda daha az yan etki, yüksek KVY oranları ve daha kısa tedavi süreleri amaçlanmaktadır. Biz de kullanıma giren direkt etkili antiviral tedavilerin ilki olan iki proteaz inhibitörü telaprevir ve boseprevirli üçlü tedavi rejimlerinin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmalı olarak inceledik.

Sonuç olarak;

- 1- Üçlü tedavi alan hastaların KVY oranları telaprevir ve boseprevir grubunda istatistiksel açıdan benzer oranlardadır.
- 2- Daha önceki tedavi deneyimi nüks olan hastaların tümünde KVY oranları anlamlı ölçüde daha yüksektir.
- 3- Hızlı viral yanıt elde edilmiş olan hastalarda KVY oranları anlamlı ölçüde yüksektir. Tedavi sırasında elde edilen hızlı viral yanıt tedavi sonunda KVY elde edileceği hususunda öngörü sahibi olmamızı sağlar.
- 4- Altta yatan DM, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi kronik hastalığı bulunanlarda KVY oranları anlamlı ölçüde düşüktür.
- 5- Çalışmalarda tedavi öncesi ALT değerinin ve HCV RNA viral yükün fazla olması KVY üzerinde prediktif değere sahip olduğu belirtilirken, bizim çalışmamızda KVY üzerine bir etkisi gösterilememiştir.
- 6- Literatürde kadın cinsiyet ve genç yaş grubunda KVY oranlarının daha iyi olduğu gözlemlenirken, bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyet faktörlerinin KVY üzerine bir etkisi saptanmamıştır.
- 7- Nötropeni görülme oranı boseprevir alan hastalarda telaprevir alan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.
- 8- Literatürde daha önce bildirilmemiş olan, boseprevirli üçlü tedavi alan bir hastada görülen pulmoner tromboembolinin boseprevire ve telaprevirli üçlü tedavi alan bir hastadaki epistaksisin telaprevire bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.
- 9- Üçlü tedavi alan hastalarda ilaç yan etki profilinin geniş olması hastaların tedaviye devam etmesini ve klinisyenin hasta yönetimini zorlaştırmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-538.
2. Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G. et al. IL28B is Associated with Response to Chronic Hepatitis C Interferon- α and Ribavirin Therapy, *Nature Genetics*; 41 (10); 1100-1104, 2009.
3. Özgüneş, N., Saltoğlu, N., Esen, Ş., Yılmaz, H., *Viral Hepatit 2009*, Ed. Tabak F., Balık İ., *Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi*, 1. baskı; 125-163, 2009.
4. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virüs infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:371-80.
5. Pearlman BL. Hepatitis C treatment update. *Am J Med* 2004; 117: 344–352.
6. Alberti A, Benvegna L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl 1):104–118.
7. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
9. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346-55.
10. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. 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;54:1433-44.

11. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013;368:45-53.
12. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boseprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
13. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
14. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
15. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al; SPRINT-2 Investigators. Boseprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
16. Diestag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005: 1822-1838.
17. Akhan S. Hepatit C virusu. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1911-29.
18. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17): 2436-41.
19. Surveillance for Acute Viral Hepatitis. United States 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57: 1-24.
20. Alter HJ, Conry-Cantilena C, Melpolder J, Tan D, Van Raden M, Herion D, Lau D, Hoofnagle JH. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology*. 1997; 26: 29S-33S.
21. Tözün N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoğlu S, Ergönül Ö .A Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study.

22. Lo III R V, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. Postgraduate.medical journal, {postgr. Med J}, Jun 2005, vol.81., no.956., p.376.82., 81.refs., ISSN. 1469.0756. 2005;81:376.
23. Sünbül M. HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekelli E (editörler). Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007: 208-219.
24. Çelik İ, Akbulut A. Kronik Hepatit C İnfeksiyonu. In Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H edt. Bilimsel Tıp Yayınevi.2007: 121-36.
25. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Viral hepatitis. Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing, 2005; 407-425.
26. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. Hepatology, 2004; 39: 5-19.
27. Sünbül, M., Akıncı, E., Bodur, H., Türkoğlu, S., Tahan, V., Kalaycı, C., Viral Hepatit 2007, Ed. Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E., Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 203-246, 2007.
28. Kanda T, Steele R, Ray R, et al. Small interfering RNA targeted to hepatitis C virus 5' nontranslated region exerts potent antiviral effect. J Virol 2007; 81: 669-76.
29. McLauchlan J. Properties of the hepatitis C virus core protein: a structural protein that modulates cellular processes. J Viral Hepat 2000;7: 2-14.
30. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. 1998.
31. Roccasecca RM, Ansuini H, Vitelli A, Meola A et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. J Virol, 2003: 77: 1856-63.

32. Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. *Trends in Microbiology* 1999; 7:402 - 410.1.
33. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C is predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000; 288: 339.
34. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: Pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 45.
35. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. [Review] [358 refs]. *Acta Med. Okayama*. 2001;55:133–159.
36. Egger D, Wolk 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.
37. El-Hage N, Luo G. 2003. Replication of hepatitis C virus RNA occurs in a membrane-bound replication complex containing nonstructural viral proteins and RNA. *J Gen Virol* 84:2761–2769.
38. Elazar M, Liu P, Rice CM, Glenn JS. 2004. An N-terminal amphipathic helix in hepatitis C virus (HCV) NS4B mediates membrane association, correct localization of replication complex proteins, and HCV RNA replication. *J Virol* 78:11393–11400.
39. Gosert R, Egger D, Lohmann V, Bartenschlager R, Blum HE, Bienz K, Moradpour D. 2003. Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons. *J Virol* 77:5487–5492.
40. Moradpour D, Gosert R, Egger D, Penin F, Blum HE, Bienz K. 2003. Membrane association of hepatitis C virus nonstructural proteins and identification of the membrane alteration that harbors the viral replication complex. *Antiviral Res* 60:103–109.
41. Einav S, Gerber D, Bryson PD, Sklan EH, Elazar M, Maerkl SJ, Glenn JS, Quake SR. 2008. Discovery of a hepatitis C target and its pharmacological inhibitors by

- microfluidic affinity analysis. *Nat Biotechnol* 26:1019–1027.
42. Thompson AA, Zou A, Yan J, Duggal R et al. 2009. Biochemical characterization of recombinant hepatitis C virus nonstructural protein 4B: evidence for ATP/GTP hydrolysis and adenylate kinase activity. *Biochemistry* 48:906–916.
43. Lundin M, Monne M, Widell A, Von HG, Persson MA. 2003. Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B. *J Virol* 77:5428–5438.
44. Lundin M, Lindstrom H, Gronwall C, Persson MA. 2006. Dual topology of the processed hepatitis C virus protein NS4B is influenced by the NS5A protein. *J Gen Virol* 87:3263–3272.
45. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(7):482–96.
46. Lim PJ, Chatterji U, Cordek D, Sharma SD, Garcia-Rivera JA, Cameron CE, et al. Correlation between NS5A dimerization and hepatitis C virus replication. *J Biol Chem.* 2012;287(36):30861–73.
47. Ascher DB, Wielens J, Nero TL, Doughty L, Morton CJ, Parker MW. Potent hepatitis C inhibitors bind directly to NS5A and reduce its affinity for RNA. *Sci Rep.* 2014;4:4765.
48. Suzuki R, Suzuki T, Ishii K, et al. Processing and functions of hepatitis C virus proteins. *Intervirology.* 1999;42:145-52.
49. Asselah T.; Boyer N.; Saadoun D.; Martinot-Peignoux M.; Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int.* 2016, 36, 47–57.
50. Timothy L. Tellinghuisen, Matthew J. Evans, Thomas von Hahn, Shihyun You, Charles M. Rice Studying Hepatitis C Virus: Making the Best of a Bad Virus *JOURNAL OF VIROLOGY*, Sept. 2007, p. 8853–8867.

51. Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The manan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular Immunology* 2001; 38: 133-149.
52. Sherlock S, Dooley J. Hepatitis C Virus. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Eleventh edition 2002; 305 - 316.
53. Eisen DP, Minchinton RB. Impact of Mannose-Binding on Susceptibility to Infectious Diseases. *CID* 2003; 37: 1496-1505.
54. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Jun;5(6):453-63.
55. Türkoğlu S. Hepatit C virusu: Viroloji ve seroloji. *Viral Hepatit 2003*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 186 - 198.
56. Nakano I, Fukuda Y, Katano Y, et al. Interferon responsiveness in patients infected with hepatitis C virus1b differs depending on viral subtype. *Gut* 2001; 49: 263 -267.
57. Webster G. HCV genotypes-role in pathogenesis of disease and response to therapy. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 2000; 14: 229 - 240.
58. Erensoy S, Göksel S, Akarca US, Özkahya M, Canatan D. Hepatit C virusunun polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotiplemesi. *Flora*, 2002; 7: 104 - 111.63.
59. Akpınar H, Abacıoğlu YH, Tankurt E, et al. Non-A ve Non-B hepatitine bağlı olan Türk hastalardaki HCV prevalansı ve genotipleri. *Turkish J Gastroenterology* Nousbaum JB, 1998; 9: 208 - 212. 25.
60. Jane P Messina, Isla Humphreys, Abraham Flaxman, Anthony Brown, Graham S Cooke, Oliver G Pybus, Eleanor Barnes. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*. 2015 Jan; 61(1): 77-87.
61. Antonishyn NA, Ast VM, McDonald RR, Chaudhary RK, Lin L, Andonov AP, Horsman GB. Rapid Genotyping of Hepatitis C Virus by Primer-Specific Extension

- Analysis J Clin Microbiol 2005; 43:5158-63.
62. Lindh M, Hannoun C. Genotyping of hepatitis C virüs by Taqman real-time PCR J Clin Virol 2005; 34:108-14.
63. Rolfe KJ, Alexander GJ, Wreghitt TG, Parmar S, Jalal H, Curran MD. A real-time Taqman method for hepatitis C virüs genotyping J Clin Virol 2005; 34:115-21.
64. Gonzales-Peralta R and Lau J. Pathogenesis of hepatocellular damage in chronic hepatitis C virüs infection. Semin Gastrointestinal Dis. 1995 ; 6:28.
65. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, De Virgilis S, Cao A, Purcell RH, Farci P. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. Lancet 1994; 343: 388-390.
66. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, Hanson HL, Ghayeb J, Murthy KK, Rice CM, Walker CM. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. Science, 2003; 302: 659-662.
67. Kaldor JM, Archer GT, Buring ML, Ismay SL, Kenrick KG, Lien AS, Purusothaman K, Tulloch R, Bolton WV, Wylie BR. Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case-control study. Med J Aust. 1992; 157: 227-230.
68. Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immun system: a concise review. Rev Med Virol, 2005; 15: 235-68.
69. Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, et al. Association of hepatitis C virüs spesific CD8+ T cell with viral clearance in acut hepatitis C. J Infect Dis 2000;181: 1528-36.
70. Şentürk H. HCV'nin klinik bulguları ve tanısı. Viral Hepatit. 1998;162-5.
71. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 1999; 30: 956-961.
72. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter

study. *Hepatology* 2000;32:91-96.

73. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol* 2001;34:730-739.
74. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology* 2008;134:1699-1714.
75. Bissell DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* 1999;29:988-989.
76. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(2):240-5.
77. Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C. *Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu.* 2004;38:151-157.
78. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, Wright TL. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004;39:826-834.
79. O'Leary JG, Davis GL: Hepatitis C. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology, diagnosis, management.* 9th ed. Philadelphia , PA, 2010:1313-1335.
80. Chen Y, Xu HX, Wang LJ, Liu XX, Mahato RI, Zhao YR. Metaanalysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon-alpha and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(2): 91-103.
81. Mangia A, Mottola L, Santoro R. Interleukin 28B polymorphisms as predictor of response in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(47): 8924-8.
82. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines:

- Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 60(2): 392-420.
83. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the Control of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1865-76.
84. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009;461(7265):798-801.
85. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci,* 2006: 3(2):47-52.
86. Akpınar H. Akut viral hepatit. (içinde). İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. (yazarlar) *Temel İç Hastalıkları Cilt 1, Güneş Kitabevi, Ankara, 2. Baskı 2003:1704-09.*
87. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu, 10 Kasım 2007, Antalya, Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi, *Viral Hepatit Dergisi;* 2; 57-65, 2008.
88. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin. Liver Dis.* 2004;24 Suppl 2:3-8.
89. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. *Principles and practice of infectious diseases.* 6th Ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1950-81.
90. Lee M-H, Yang H-I, Yuan Y, L'Italien G, Chen C-J. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:9270-9280.
91. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2001;345:41-52.
92. Şentürk H. Hepatit C 'de klinik bulgular ve tanı.(içinde) Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (yazarlar) *Viral hepatit 2003. İstanbul. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003;222-225.*
93. Lo Re V, Kostman JR, Amorosa VK. Management Complexities of HIV/Hepatitis C

- Virus Coinfection in the Twenty-First Century. *Clin. Liver Dis.* 2008;12:587–609.
94. Puoti C, Magrini A, Stati T, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology.* 1997;26:1393–1398.
95. Thomas DL, Ray SC. Hepatitis C. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2010; 2157-185.
96. Jigo, .Feng, Z. Modulation of cellular immune response against hepatitis C virus nonstructural protein 3 by cationic liposome encapsulated DNA immunization. *Hepatology.* 2003 ;37(2):452-60.
97. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 1994;84:3047–3053.
98. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 575- 577.
99. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 290-300.
100. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Haris B, Strader DB, Seeff LB. Low-positive antihepatitis C virus enzyme immunoassay results: an important predictor of low likelihood of hepatitis C infection. *Clin Chem*, 2003; 49: 479-486.
101. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, Sarrazin , Hueppe D, Zehnter E, Manns MP. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 2009; 16:75-90.
102. Farnik H, Mihm U, Zeuzem S. Optimal therapy in genotype 1 patients. *Liver International* 2009; 29(s1):23-30.
103. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history,

- treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann. Intern. Med.* 2000;132:296–305.
104. Ghany MC, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 2009; 49:1335-74.
105. Zein NN. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:223-235.
106. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V LC. Viral hepatitis C. *Lancet.* 2003;362:2089–94.
107. Puoti M, Minola E, Antonini MG et al. Older age is associated with an impaired response to combination pegylated interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2008; 48:305.
108. Yan YK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, Zekry A. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*, 2008; 14(21):3416-3420.
109. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Ratziu V. FibroTest-FibroSURE: towards a universal biomarker of liver fibrosis? *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2005;5:15–21.
110. Prati D, Tailoi E, Zanella A, Torre ED, Butelli S, Vecchio ED, Vianello L, Zanusco F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137:1-9.
111. Persico M, Perrotta S, Persico E et al. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat*, 2006; 13:290-6.
112. Shirakawa H, Motsumoto A, Joshita S et al. Pretreatment Prediction of Virological Response to Peginterferon Plus Ribavirin Therapy in Chronic Hepatitis C Patients Using Viral and Host Factors. *Hepatology* 2008; 48(6):1753-60.
113. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the

- microscope. Semin Liver Dis 2005; 25:52-64.
114. Walsh K, Alexander GJM. Update on chronic viral hepatitis. Postgrad Med J 2001; 77: 498-505.
115. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral Hepatitis C. Lancet, 2003; 362:2095-100.
116. Akarca U, Balık i, Örmeci N, Tabak F .Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi. Viral Hepatit Dergisi 2011; 17: 117-26.
117. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD et al: Peginterferon α -2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B, J Viral Hepat 2003;10:298-305.
118. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for clinical use of interferon. J. Hepatol. 1990;11 Suppl 1:S5–S10.
119. Feld JJ, Nanda S, Huang Y, et al. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: Identifying molecular pathways for treatment response. Hepatology. 2007;46:1548–1563.
120. Herrman E, Lee JH, Marinos G, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. Hepatology, 2003; 37:1351-8.
121. EASL 2011 journal of hepatology vol.55/245-264.
122. Tahan V, Kalaycı C. Kronik Hepatit C Güncel Tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (editörler). Viral hepatit 2007. Birinci baskı. Viral Hepatitle Savaşım derneği Yayını, İstanbul 2006: 26-54.
123. Sünbül M. Kronik Hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). Viral hepatit 2005. 1. baskı. Viral Hepatitle Savaşım derneği Yayını, İstanbul 2005: 181-98.
124. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis C

Treatment: 2005. Bruce R. Bacon, MD. Clinical Care Options, Hepatitis. Santa Barbara, California, USA. June 2005; 113-124.

125. Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S., Lawitz, E., Diago, M., Roberts, S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2417-2428.
126. Jacobson IM, Kowdley KV, Kwo PY *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012 Sep; 8(9 Suppl 6):1-16.
127. Asselah T, Benhamou Y, Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver International* 2009; 29: 57-67.
128. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int*. 2014; 34(Suppl. 1): 69-78.
129. Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26(4): 487-503.
130. Kieffer TL, Kwong AD, Picchio GR. Viral resistance to specifically targeted antiviral therapies for hepatitis C (STAT-Cs). *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65(2): 202-12.
131. Kieffer TL, De Meyer S, Bartels DJ, et al. Hepatitis C viral evolution in genotype 1 treatment-naïve and treatment-experienced patients receiving telaprevir-based therapy in clinical trials. 2012; 7(4): e34372.
132. Jacobson, I.M., Dore, G.J., Foster, G.R et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:403-413.
133. Manns, M., Marcellin, P., Poordad, F et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa-2a or -2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:414-426.

134. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol.* 2014; 61: 373–395.
135. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Dual oral therapy with daklatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *J Hepatol* 58: 655-662,2013.
136. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daklatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59:2014,2083-2091.
137. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on Treatment of Hepatitis C, *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63/199-236.
138. Lawitz E, Freilich B, Link J, et al. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 2015;22:1011-1019.
139. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C et al. ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
140. Roth D., Nelson D. R., Bruchfeld A. et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *The Lancet.* 2015;386(10003)1537-1545.
141. Rockstroh J. K., Nelson M., Katlama C., et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV.* 2015;2(8):e319-e327.
142. Zeuzem S., Ghalib R., Reddy K. R., et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine.*

2015;163(1):1-13.

143. Lagging M., Brown A., Mantry P. S. et al. Grazoprevir plus peginterferon and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized trial. *Journal of Viral Hepatitis*. 2016;23(2):80–88.
144. 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(17):1594–1603.
145. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983–1992.
146. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1604–1614.
147. 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 treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147(2):359-365.e1.
148. 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(21):1973–1982.
149. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016;64(2):301–307.
150. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA*. 2015;313(12):1223–1231.
151. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2375–2382.
152. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir

with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial *Lancet*. 2015;385(9986):2502-2509.

153. Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(5): 860-5.
154. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet*. 2008; 372(9635): 321-32.
155. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatology*. 2003; 39(6): 1056-62.
156. Deterding K, Wiegand J, Gruner 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(6): 531-40.
157. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology*. 2006; 43(2): 250-6.
158. Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, Zheng H, Chung RT. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2010; 17(3): 201-7.
159. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, He Q, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;130:632-638.
160. Boesecke C, Wedemeyer H, Rockstroh JK. Diagnosis and treatment of acute hepatitis C virus infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2012; 26(4): 995-1010.
161. EASL *Journal of Hepatology* 2017 vol. 66 j 153–194.

162. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2016;65:266–272.
163. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998;352:1426-32.
164. Ömerci N. Hepatit C Virüsü. In: Tabak F, Tosun S, Editors. *Viral Hepatit* 2013. İstanbul Tıp Kitapevi 2013;319-29.
165. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatology Res*. 2006; 36(3): 201-8.
166. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010; 139(5): 1593-601.
167. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005; 42: S100-7.
168. European Association for Study of the Liver Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
169. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:191–198.
170. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–

350.

171. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.
172. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–355.
173. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon α -2b plus ribavirin compared with interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
174. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
175. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin α . *Hepatology* 2007;46:371–379.
176. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon α and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273–1279.
177. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin α maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302–1311.
178. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin α improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40: 1450–1458.
179. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP et al. Anemia during treatment with peginterferon α -2b/ribavirin and boseprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974-984.

180. Backmund M, Meyer K, Edlin BR. Infrequent reinfection after successful treatment for hepatitis C virus infection in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2004;39:1540–1543.
181. Currie SL, Ryan JC, Tracy D, Wright TL, George S, McQuaid R, et al. A prospective study to examine persistent HCV reinfection in injection drug users who have previously cleared the virus. *Drug Alcohol Depend* 2008;93:148–154.
182. Dalgard O. Follow-up studies of treatment for hepatitis C virus infection among injection drug users. *Clin Infect Dis* 2005;40:S336–S338.
183. Grebely J, Knight E, Ngai T, Genoway KA, Raffa JD, Storms M, et al. Reinfection with hepatitis C virus following sustained virological response in injection drug users. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1281–1284.
184. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55: 1058–1069.
185. Martin TC, Ingiliz P, Rodger A, Stellbrink HJ, Mauss S, Boesecke C, et al. HCV reinfection incidence and outcomes among HIV infected MSM in Western Europe. *J Hepatol* 2016;64:S138.
186. Corey KE, Servoss JC, Casson DR, et al. Pilot study of postexposure prophylaxis for hepatitis C virus in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30(10): 1000-5.
187. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49(4): 1335-74.
188. Deuffic-Burban S, Abiteboul D, Lot F, Branger M, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Costs and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut*. 2009; 58(1): 105-10.
189. Aygen B, Keten D, Akalın H, et al. Kronik hepatit C virüsü infeksiyonunun yönetimi:

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu uzlaşma raporu. *Klinik Dergisi*. 2014; 27: 19-39.

190. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:74–81.
191. Pariente A, Lahmek P, Duprat C, Denis J, Faroux R, Renou C, Nalet B, Morin T, Cadranet JF; Investigator Group belonging to Association Nationale des Gastroentérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH). Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve patients in 'true life': a plea in favor of independent postmarketing evaluations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;22(11):1297-302.
192. Mauss S, Böker K, Buggisch P et al. Real-life experience with first generation HCV protease inhibitor therapy in Germany: The prospective, non-interventional PAN cohort. *Z Gastroenterol*. 2015 Jul;53(7):644-54.
193. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Cheung R, Mole LA. Comparative effectiveness of the hepatitis C virus protease inhibitors boseprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jan;39(1):93-103.
194. Akram, M., Idrees, M., Zafar, S. et al. Effects of host and virus related factors on interferon- α +ribavirin and pegylated-interferon+ribavirin treatment outcomes in chronic Hepatitis C patients. *Virology Journal* 2011, 8,234.
195. Sezaki, H., Suzuki, F., Kawamura et al. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Digestive Diseases and Sciences* 2009, 54(6),1317-1324.
196. Villa, E., Karampatou, A., Camm_a, C., Di Leo, A., Luongo, M., Ferrari, A., Francavilla, A. (2011). Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 140(3), 818–829.
197. Hayashi, J., Kishihara, Y., Ueno, K., Yamaji, K., Kawakami, Y., Furusyo, N., Kashiwagi, S. (1998). Age-related response to interferon alfa treatment in women vs

men with chronic hepatitis C virus infection. *Archives of Internal Medicine*, 158(2), 177–181.

198. Yang Z, Zhuang L, Yang L, Liu C, Lu Y, Xu Q, et al. Efficacy and safety of peginterferon plus ribavirin for patients aged ≥ 65 years with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38:440–450.
199. Sherigar JM, Gayam V, Khan A, et al. Clinical efficacy and tolerability of direct-acting antivirals in elderly patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar 24.
200. Delphine Bonnet, Matthieu Guivarch, Emilie Bérard et al. Telaprevir- and boseprevir-based tritherapies in real practice for F3-F4 pretreated hepatitis C virus patients *World J Hepatol*. 2014 Sep 27; 6(9): 660-669.
201. Morisco F., Masarone M., Rosato V. et al. Impact of Telaprevir in HCV Patients with Cirrhosis and RVR: Real-Life Data from Boseprevir or Telaprevir based "Triple Therapy" Experience in Southern Italy. *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11(4):306-316.
202. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:69-75.
203. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, Younossi Z, Foster GR, Focaccia R, Horban A, et al. Limited impact of IL28B genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure. *J Hepatol*. 2013;58:883–889.
204. Richard K. Sterling, Alexander Kuo, Vinod K Rustgi et al. Virologic outcomes and treatment algorithms utilization in observational study of patients with chronic hepatitis c treated with boseprevir or telaprevir *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr; 41(7): 671–685.

205. Pecoraro V, Cariani E, Villa E, Trenti T. Optimisation of triple therapy for patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2016 Aug;46(8):737-48.
206. Alberti A. What are the comorbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:15–18.
207. Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM. et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut.* 2006;10:529-535.
208. Khattab MA, Abdel-fattah ME, Eslam M, Abdelaleem A, Abdelaleem RA, Shatat M. et al. Hepatic steatosis in genotype 4 chronic hepatitis C patients: implication for therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2010;10:707–712.
209. Hickman IJ, Clouston AD, MacDonald GA. et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut.* 2002;10:89–94.
210. Kaserer K, Fiedler R, Steindl P, Müller CH, Wrba F, Ferenci P. Liver biopsy is a useful predictor of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Histopathology.* 1998;32:454–461.
211. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology.* 1999;29:664–669.
212. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, Norris HT, Caro JF. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:1349–1355.

- 213.Lee SS. Review article: indicators and predictors of response to anti-viral therapy in chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17:611–621.
- 214.Puoti M, Zanini B, Quinzan GP et al. A randomized, controlled trial of triple antiviral therapy as initial treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Hepatol.* 2004;41:312–318.
- 215.Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J. Hepatol.* 2002;37:500–506.

