



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA SİROZ GELİŞİMİNİN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Coşkun Özer DEMİRTAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2016



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA SİROZ GELİŞİMİNİN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ**

**Dr. Coşkun Özer DEMİRTAŞ**

**Danışman: Prof.Dr. Selim GÜREL**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2016**

## İÇİNDEKİLER

|                        |    |
|------------------------|----|
| Özet .....             | ii |
| İngilizce Özet.....    | iv |
| Giriş ve Amaç.....     | 1  |
| Gereç ve Yöntem.....   | 21 |
| Bulgular.....          | 24 |
| Tartışma ve Sonuç..... | 34 |
| Kaynaklar.....         | 40 |
| Teşekkür.....          | 47 |
| Özgeçmiş.....          | 48 |

## ÖZET

Kronik hepatit C (HCV) hastalarında karaciğer siroz gelişimini etkileyen faktörler arasında kalıcı viral yanıt (KVY) ile birlikte bazı laboratuvar değerleri ve basit skorlama modellerinin bulunduğu eski çalışmalarda gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda interferon (IFN) bazlı tedaviler ile kalıcı viral yanıt oranlarının, basit laboratuvar değerleri ve skorlamaların karaciğer siroz gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Ocak 2000-Mart 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, en az 1 yıl takip edilen 100 kronik HCV hastasının verileri çalışmaya dahil edildi. Hastalar tedavi almayan ve alan olarak 2 gruba ayrıldı. Tedavi alan 82 hasta, tedavi protokollerine göre 4 gruba ayrıldı. Tüm hastalarda bazal laboratuvar parametreler, AST/ALT skoru, AST/platelet (APRİ) skoru, fibrozis-4 (FİB-4) skoru, kalıcı viral yanıt oranları hesaplandı ve siroz gelişimi incelendi.

Tedavi alan hastalarda, almayanlara göre daha az oranda siroz geliştiği saptandı (%19,5 - %44,4,  $p=0,025$ ). Tedavi alan hastalardan KVY sağlananların hiçbirinde rekürrens ve siroz gelişmezken, KVY sağlanamayan hastaların %33,3'de siroz gelişti ( $p<0,001$ ). Tek değişkenli analizler sonucunda kadın cinsiyet ( $p=0,041$ ), yaş  $\leq 40$  ( $p=0,05$ ), trombosit sayısı (PLT)  $> 150.000$  ( $p<0,001$ ), düşük AST/ALT skoru ( $p=0,003$ ), düşük FİB-4 skoru ( $p<0,001$ ), düşük APRİ skoru ( $p<0,001$ ), KVY ( $p<0,001$ ) olan hastalarda daha az oranda siroz geliştiği saptanmıştır. Cox regresyon analizinde ise KVY sağlanması siroz gelişimine bağımsız etki eden tek faktör olarak saptandı (Hazard oranı, HR=0,279; Güven aralığı, CI=0,082-0,943;  $p=0,04$ ).

Sonuç olarak; kronik hepatit C tanılı hastalarda siroz gelişimi üzerine etki eden birçok faktör bilinse de kalıcı viral yanıt sağlanması siroz gelişimini önlemede bağımsız tek faktördür.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit C, Siroz, Kalıcı viral yanıt.

## SUMMARY

### **Retrospective evaluation of cirrhosis development in chronic hepatitis C patients**

Previous studies have revealed that sustained viral response together with some laboratory values and simple scoring models affect development of cirrhosis in chronic hepatitis C patients. In the present study, we aimed to evaluate impact of sustained virologic response (SVR) rates with interferon (IFN) based treatments, simple laboratory values and scoring models on development of liver cirrhosis.

Data of 100 chronic hepatitis C patients, who were followed at least 1 year and admitted to Gastroenterology polyclinic, Faculty of Medicine, Uludag University between January 2000 and May 2015 were included in the study. All patients were divided into two groups according to receiving treatment. 82 patients who received treatment were divided into 4 groups. The baseline parameters, AST/ALT score, AST/platelet (APRI) score, Fibrosis (FIB-4) score, SVR rates were calculated in all patients and development of cirrhosis was analyzed.

The median follow-up period for all patients was 71.27 (12-209) weeks. Patients who received treatment had lower rates of cirrhosis compared to untreated patients (19.5% - 44.4%,  $p= 0.025$ ). Among the patients with treatment; recurrence and cirrhosis was not seen in the patients with SVR, cirrhosis was developed in 33.3% of patients without SVR ( $p<0.001$ ). Univariate analysis revealed that female gender ( $p=0.041$ ), age  $\leq 40$  ( $p=0.05$ ), platelet count  $> 150.000$  ( $p<0.001$ ), low AST/ALT score ( $p=0.003$ ), low FIB-4 score ( $p<0.001$ ), low APRI score ( $p<0.001$ ), sustained viral response achievement ( $p<0.001$ ) resulted in statistically significant less cirrhosis. In cox regression analysis; SVR was found to be the only

independent factor affecting development of cirrhosis (Hazard ratio, HR=0.279; Confidence Interval, CI=0.082-0.943; p=0.04)

In conclusion; although impact of many factors on the development of cirrhosis in chronic hepatitis C patients are known, achieving SVR is the single independent factor in preventing the development of cirrhosis.

**Keywords:** Hepatitis C, Cirrhosis, Sustained viral response.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünya nüfusunun %3 'ü HCV ile enfektedir. Buna göre yaklaşık 130-150 milyon HCV ile enfekte hasta bulunmaktadır (1). Vakaların yaklaşık %80-85'inin kronikleştiği, %15-30 oranında siroz geliştiği bilinmektedir. Bunların da %1-4'ünde hepatosellüler karsinoma (HSK) gelişebilmektedir (2). 2000'li yılların başında interferon (IFN) bazlı HCV tedavilerinin uygulanmaya başlanması ile birlikte karaciğer siroz gelişme riskinin azalabileceği öngörülmüştür. Uzun zamandır standart tedavi olarak peg-IFN ve ribavirin kombinasyonu kullanılmaktadır. Bu kombinasyon tedavisi ile ülkemizde en sık görülen genotip 1 için yaklaşık %40-50 oranında kalıcı viral yanıt sağlanabilmektedir (3). Tedavi protokollerine telaprevir ve boceprevir gibi üçüncü bir ajan eklenmesi ile tedavi naif genotip 1 hastalarda kalıcı viral yanıt oranları %63-75'e kadar yükselmiştir (4).

Kronik hepatit C'nin tedavisi maliyet etkin olarak değerlendirilmiş ve karaciğer hastalığının progresyonun riskini azalttığı tespit edilmiş. Yaş, cinsiyet, alkol tüketimi, diabetes mellitus, genotip, viral yük, karaciğer fibrozisinin varlığı ve derecesinin hem hastalığın progresyonunda hem de kalıcı viral yanıtın gelişmesinde etkili olduğu bilinmektedir (5). Karaciğer transplantasyonunun en sık sebebi olan kronik hepatit C'ye bağlı karaciğer siroz gelişme riskini belirlemek için yapılan bazı çalışmalar bulunmaktadır; ancak bu çalışmalarda tüm parametrelerin bir arada değerlendirildiği ve telaprevir-boceprevir gibi anti-viral ajanlara alınan cevapların da birarada değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle "IFN bazlı tedaviler ile birlikte 2'li, 3'lü kombine antiviral tedaviler almış olmak karaciğer siroz gelişim riskini nasıl etkilemiştir? Karaciğer siroz gelişme riskini belirlemede HCV RNA viral yükü, AST/ALT oranı, AST/platelet (APRI) skoru, Fibrozis-4 (FIB-4) skoru, albumin, trombosit sayısı gibi parametreler gerçekten faydalı mıdır? Mean platelet volüm (MPV) düzeyi gibi yeni parametreler karaciğer

siroz gelişme riskini belirlemede kullanılabilir mi?" sorularına cevap verebilmek için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Biz bu çalışmamızda HCV tedavisi almış olmanın, tedavi alan hastalarda kalıcı viral yanıt gelişmesinin, 2'li ve 3'lü kombine antiviral tedaviler ile her iki tedavi protokolünü de almış olmanın, HCV RNA viral yükü, AST/ALT oranı, APRI skoru, FİB-4 skoru, trombosit sayısı, albumin, MPV vb. laboratuvar parametrelerinin karaciğer siroz gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.





## GENEL BİLGİLER

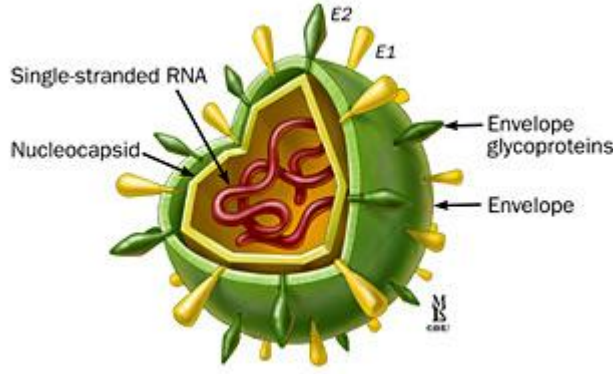
Non-A, non-B hepatitlerin en sık sebebi olarak hepatit C virüs ilk defa 1989 yılında ortaya konmuştur (6). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre tüm dünya nüfusunun %3'ü HCV ile enfektedir. Buna göre yaklaşık 130-150 milyon HCV ile enfekte hasta bulunmaktadır. Vakaların yaklaşık %80-85'inin kronikleştiği, %15-30 oranında siroz geliştiği bilinmektedir. Bunların da %1-4'ünde HSK gelişebilmektedir. Akut enfeksiyonun başlangıcından itibaren en az son 6 aydır HCV RNA pozitifliği olan kişiler kronik hepatit C enfeksiyonu olarak kabul edilir. Kronik karaciğer hastalıklarının %40'dan fazlası kronik hepatit C enfeksiyonudur. Batı toplumlarında karaciğer transplantasyonunun en sık sebebi kronik HCV enfeksiyonudur. HCV ilişkili karaciğer hastalıklarına bağlı olarak tüm dünyada yılda yaklaşık 500.000 hastanın hayatını kaybettiği bilinmektedir (7).

### 1. Hepatit C Virüs Yapısı

HCV; flaviviridae ailesinden Hepacivirus genusunda yer alan lipit zarf taşıyan 40-50 nm büyüklüğünde tek zincirli bir RNA virüsüdür (8). Geniş bir open reading frame (ORF) içerir ve tek pozitif sarmallı RNA'dan oluşan bir genomu sahiptir (9). Replikasyon hızının çok yüksek olması ( $\sim 10^{11-12}$  viryon/gün), yarı ömrünün 2-3 saat kadar olması, polimeraz ile hata düzeltme (proofreading) özelliğinin olmaması nedeniyle genetik çeşitlilik yüksektir (10). HCV'nin genetik sıralaması yüksek hızlı spontan mutasyonlarla karakterizedir. HCV'nin genetik sıralamasındaki birkaç nükleotidlik fark dışında birbirine benzeyen mutantlar türümsü (quasispecies) olarak adlandırılmaktadır. Türümsüler insan immün sisteminden kaçışta ve virüse karşı etkili aşı geliştirilmesindeki başarısızlığının ana sebebi olarak gösterilmektedir (11,12).

HCV; hepatotropik özelliği sebebiyle bulaş sonrası karaciğer hepatositlerindeki reseptörlere yapışır. Hepatosit içinde zarfından ayrılan RNA genomu ortaya çıkar. Genomun 5' ve 3' uçlarında protein kodlamayan bölgeler (non-coding region, NCR) bulunur. Bu iki bölge arasında kalan

poliproteinden oluşan genomik segment hücresel ve viral proteazlarca 10 ayrı proteine ayrıştırılır. Bunlar yapısal olanlar (core, E1 ve E2) ve yapısal olmayanlar (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) olarak adlandırılır (13).

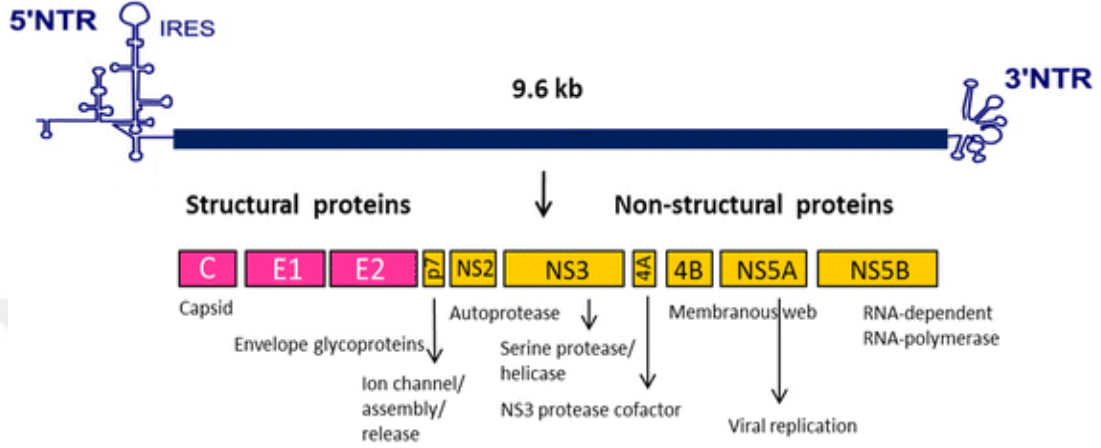


**Şekil-1:** HCV morfolojisi ve genom yapısı

Core proteini viral nükleokapsidi oluşturan RNA bağlanma proteinidir. Viral partikül kurulumundaki rolü dışında konakçı hücrede, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, apoptozis ve lipid metabolizması gibi çok sayıda biyolojik fonksiyona katılır. E1/E2 proteinleri viral yüzeyde bulunan zarf glikoproteinleridir. E2 proteini HCV genomunun en değişken bölgesini oluşturur ve bu değişkenlikler etkin nötralize edici antikorlar için büyük sorun yaratır. E1/E2 heterodimerlerinin, dolaşımda LDL ve VLDL gibi betalipoproteinlere bağlanarak, bu lipoproteinler aracılığı ile hücre içine alındığı düşünülmektedir (14).

p7 proteini *in vivo* virüs enfeksiyonu ve enfeksiyöz HCV parçacıklarının hücre içinde üretimi ve salınması için gerekli bir proteindir; fakat RNA replikasyonu için gerekli değildir. NS2; zarf glikoproteinleri ile nükleokapsidi birbirine bağlayan bir transmembran polipeptididir. NS3 proteini; serin proteaz aktivitesi ile yapısal olmayan HCV proteinlerinin işlenmesinde ve kesiminde görev almaktadır. NS4A ise bu işlemde kofaktör olarak gereklidir. NS4B; yüksek hidrofobik özelliği ile HCV replikasyon kompleksi için gerekli olan membranımsı ağ oluşumunu uyarmada görev alır (15). NS5A fosforilasyonunun HCV RNA replikasyonunun etkinliğini düzenlediği düşünülmektedir. NS5A'nın işlevi net olarak bilinmemese de, 2209-2248.

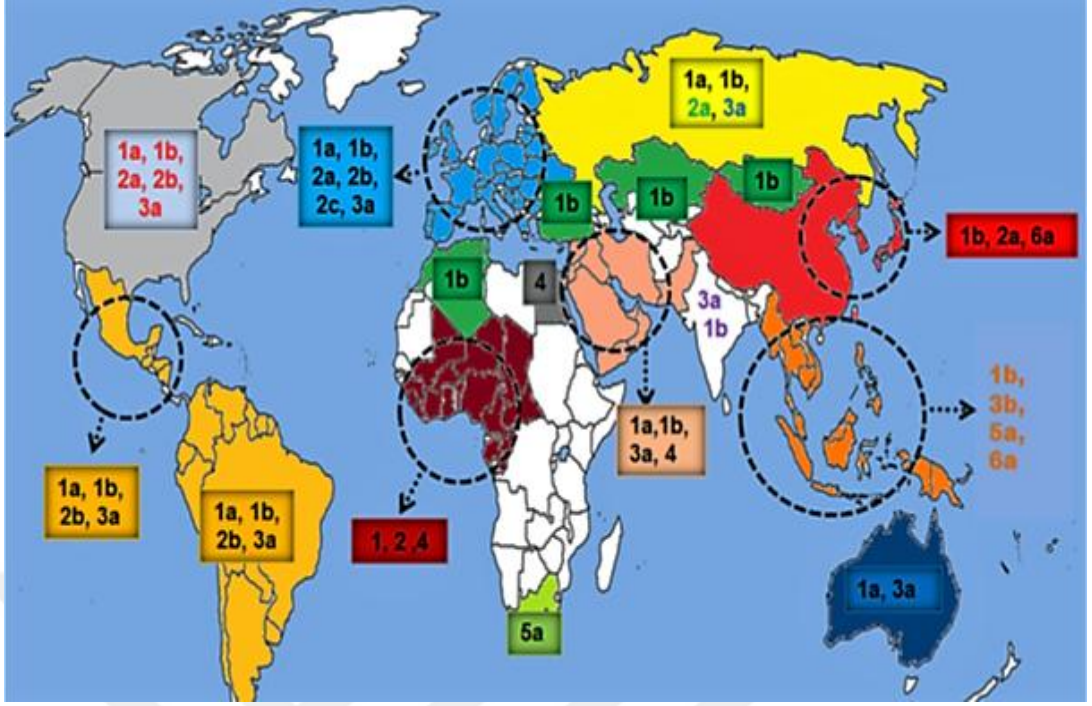
aminoasitleri arasında kalan bölgesinin interferon tedavisine yanıt ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (16). NS5B; RNA bağımlı bir RNA polimeraz olup HCV replikasyonunda kritik rol oynamaktadır. RNA replikasyonundaki önemi sebebiyle antiviral ajanlar için potansiyel hedeftir (15).



**Şekil-2:** HCV genom organizasyonu ve kodladığı proteinler (17)

## 2. Genotip

Tüm dünyada 6 majör HCV genotipi tespit edilmiştir (18). Genotiplerin ana tipleri rakamlar ile alt tipleri ise harfler ile adlandırılmaktadır (1a-b, 2a-b, 3a-b, 4a, 5a, 6a). HCV genotiplerinden bazıları tüm dünyada yaygın olarak bulunurken, bazı genotipler ise belirli coğrafi bölgelerde sınırlıdır. Genotip 1, 2 ve 3 tüm dünyada yaygın görülen genotiplerdir. Tip 1a sıklıkla Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da saptanırken, tip 1b Japonya, Güney ve Doğu Avrupa'daki en yaygın genotiptir. Genotip 2 daha nadir görülen bir genotiptir. Genotip 3 özellikle İskoçya ile Güneydoğu Asya ülkelerinde görülmektedir. Genotip 4 Afrika Kıtasında Orta Doğu ülkeleri ve Orta Afrika ülkelerinde yaygın olarak görülür. Genotip 5 ve 6'ya daha sınırlı bir alanda rastlanır. Güney Afrika'da genotip 5a, Hong Kong'da genotip 6a daha sık görülen genotiptir. Türkiye'de yaklaşık %80-94'lük bir oranla en yaygın görülen tip genotip 1b'dir (19). Genotip 1'de kronik aktif hepatit ve siroz gelişim riski daha yüksektir (21). Ülkemizde ayrıca tip 2, 3 ve 4 infeksiyonlarına da rastlanılmıştır.



**Şekil-3:** HCV genotiplerinin epidemiyolojik dağılımı (20)

### 3. Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 yılında yayımlanan raporuna göre 1990-2005 yılları arasında dünyadaki HCV prevalansının %2,3'ten %2,8'e yükseldiği ve hasta sayısının da 122 milyondan 185 milyona çıktığı bildirilmektedir. Bu raporda dünya 21 bölgeye ayrılmış ve ülkemiz %3,6 (3,2-4,1) prevalansa sahip Kuzey Afrika/Ortadoğu bölgesi içindeki ülkeler arasında gösterilmiştir. Ülkemizdeki veriler göz önünde bulundurulduğunda bu rapor Türkiye'deki prevalansı net olarak göstermemektedir. Türk Kızılayı'nın 2008-2012 yılları arasında asker ve sivil donörlerden topladığı 5.011.701 ünite kanda bildirdiği anti-HCV pozitifliği %0,03'tür. 2007-2011 yılları arasında farklı coğrafi bölgelerden gelen anti-HCV pozitiflik oranları ise %0,2-0,5 arasında bulunmuştur. Son 10 yılda farklı merkezlerden gelen donör taramalarında 5 milyona yakın donörde anti-HCV pozitifliği %0,3 olarak bildirilmiştir. Viral Hepatitle Savaşım Derneği ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin gerçekleştirdiği toplum taramalarından ise %0,7-0,9 arasında değişen anti-HCV pozitifliği bildirilmiştir (22).

Yaşla birlikte HCV prevalansı artar ve 50 yaşından sonra pik yapar. Viral Hepatitle Savaşım Derneği çalışmasında bölgesel farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Buna göre Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %0,8, Doğu Anadolu ve Karadeniz Bölgesi'nde %0,6, İç Anadolu ve Marmara Bölgesi'nde ise %0,5 ve en düşük prevalansın olduğu Ege Bölgesinde %0,1 oranında prevalans bildirilmiştir (23).

Ülkemizde yaygın olan genotip %80'in üzerinde genotip 1 ve ağırlıklı olarak 1b'dir. İkinci sıradaki genotipler açısından şehirlerarasında farklar vardır. Adana'da genotip 3, Kayseri'de ise genotip 4 saptanmıştır (24).

#### **4. Bulaşma Yolları**

HCV bulaşı, saptanabilir düzeyde viremi olan kişinin enfekte kan ve kan ürünleri aracılığıyla olmaktadır. Diğer vücut sıvılarının HCV yönünden infektivite potansiyeli sınırlıdır (25). Perinatal ve heteroseksüel bulaşma riski daha düşüktür. Viral yükün yüksek olması bulaş riskini artırır. Kronik HCV ile enfekte gebelerde eski tedavi seçeneklerinin hiçbiri fetüs açısından güvenli değildir. Çok eşli bireylerde, homoseksüellerde ve seks işçilerindeki HCV prevalansı nispeten yüksektir. Akut hepatit C sırasında seksüel yolla bulaşma riski daha yüksektir. Toplum içinde HCV bulaşmasında güvenli olmayan gereçlerle yapılan dövme, piercing, akupunktur gibi işlemlerin, diş tedavilerinin, kan kardeşliği gibi ritüellerin ve berberlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (26). HCV pozitif donörlerden seronegatif alıcıya yapılan organ nakillerinde HCV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığı riski yüksektir.

1990'lardan önce HCV enfeksiyonunun başlıca bulaşma yolları kan transfüzyonu, güvenli olmayan injeksiyon işlemleri ve intravenöz ilaç bağımlılığıydı. Geliştirilen immunoassay yöntemleri ve nükleik asid testleriyle kan ürünlerinin HCV antikoru yönünden taranması sayesinde transfüzyonla ilişkili HCV bulaşı neredeyse tamamen ortadan kaldırmıştır. Solvent-deterjan ve diğer virüs inaktivasyon işlemleri, HCV'nin immunglobulin gibi kan ürünleriyle bulaşma riskini de etkin bir şekilde ortadan kaldırmıştır (27). Güvenli olmayan tıbbi ya da cerrahi işlemlerle ilişkili HCV ile enfekte olanlar da çok az sayıdadır ve genellikle enfeksiyon kontrol protokollerine uyulmamasından kaynaklanır. Bu durumda bulaşmadan sorumlu olarak

multidoz serum solusyonları, kateter yıkamakta kullanılan heparin flakonları, radyofarmasotik preparatları ve kolonoskopun saptandığı durumlar bildirilmiştir (28). Hemodiyaliz ünitelerindeki nozokomiyal HCV bulaşı yüzeylerin kontaminasyonu, el hijyenine uyulmaması ve eldiven kullanılmaması gibi sebeplere bağlı olarak görülebilir (29).

Sağlık çalışanlarının karşılaştığı tüm iğne batmalarının %1-2 kadarı HCV ile enfekte hastalara aittir. Bu hastalardan kazayla HCV bulaşma riski yaklaşık %3 saptanmıştır ve HIV (~%0,3) ile HBV (~%30) bulaş riski arasında bulunmaktadır. HCV bulaşından çoğu kez lümenli iğneler sorumlu olmakla birlikte HCV enfeksiyonu konjonktivaya sıçramış kanla ve lümensiz iğneyle de bulaşabilir (22).

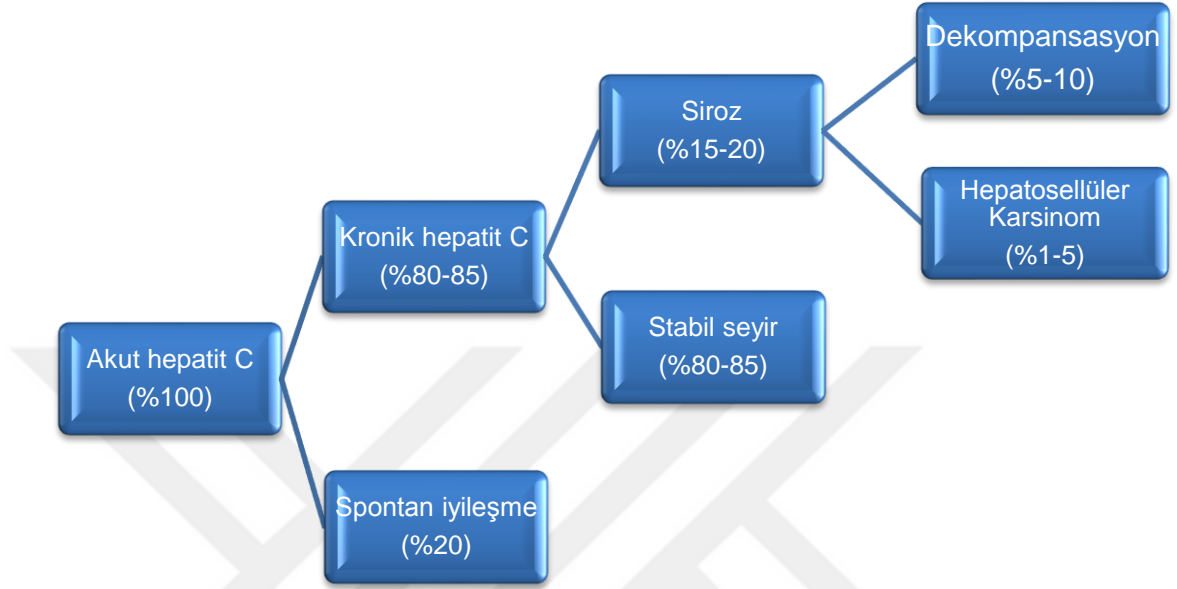
Günümüzde HCV enfeksiyonlarının çoğundan madde bağımlılarınca kullanılan kontamine iğne ve diğer malzemeler sorumludur. Bu grupta yılda %5-25'lik bir HCV enfeksiyonu insidansı söz konusudur (30).

## **5. Doğal Seyir**

HCV ile karşılaşmadan sonra birkaç hafta içerisinde virüs kanda saptanabilir. Temastan sonra inkübasyon süresi 2- 26 hafta arasında değişmekle birlikte ortalama 6-8 haftadır. %15-20 kadarında ikterik formda hepatit gelişirken, %10-15'inde bulantı-kusma gibi non-spesifik semptomlar gelişebilir. %75-80'lik büyük çoğunluk ise asemptomatik olarak seyrettiği için akut dönemde tanı koymak zordur. Akut dönemde verilecek tedavi ile kronikleşme olasılığının azalabileceği bilindiği için bu dönemde tanı koymak önemlidir. İlk birkaç ayda serum aminotransferaz değerlerinde genellikle dalgalanmalar görülür ve ilk ay içinde pik değerine ulaşır. Akut hepatit C hastalarının bazılarında serum aminotransferazları 1000 U/L'yi aşabilir; ancak genellikle 600 U/L'yi aşmaz. Anti-HCV antikörleri virüs alındıktan 20-150 gün, HCV RNA ise bulaştan 2-3 hafta sonra pozitifleşebilmektedir. Bu sebeple inokülasyon zamanı bilinen vakalarda haftalık ALT bakılması ve yükselme olunca HCV RNA bakılması önerilmektedir. Akut hepatit C sonrası spontan virolojik düzelme %15-20 oranında görülebilmektedir (31,32).

Kronikleşme oranları çocuk ve gençlerde %50-60 civarında iken, ileri yaşlarda %90'lara kadar ulaşmaktadır (33). Kronikleşen olguların %15-30'u

siroza ve terminal dönem karaciğer hastalığına ilerler. Sirotik evredeki hastalarda HSK oranı her yıl için ~%1-5 civarındadır (34). Siroza ilerlemeyen vakalarda hepatosellüler karsinom gelişme riski daha düşüktür (35).



**Şekil-4:** HCV doğal seyri

HCV enfeksiyonunun sadece karaciğeri tutan bir hastalık değil, sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. HCV ile infekte bireylerin %1-2'sinde karaciğer dışı bulgular saptanmıştır. HCV, polimorfonükleer hücrelere, monositlere ve B lenfositlerine afinite gösterir. T hücreleri bu virüs ile enfekte değildir. HCV ile immün sistemin etkileşimi sonucu HCV ye bağlı karaciğer dışı bulgular ortaya çıkar. HCV ile infekte bireylerde immün komplekslerle (membranoproliferatif glomerulonefrit, miks kriyoglobulinemi, kutanöz vaskülit, nöropati vb.) ya da direkt immün stimülasyonla (Non-Hodgkin lenfoma vb. lenfoproliferatif hastalıklar) ekstrahepatik sendromlar gelişebilmektedir.

Ekstrahepatik sendromlar; membranoproliferatif glomerulonefrit, esansiyel miks kriyoglobulinemi, porfiria kutanea tarda, lökositoklastik vaskülit, fokal lenfositik sialoadenit, Mooren's korneal ülserleri, liken planus, romatoid artrit, tiroid hastalıkları, non-hodgkin lenfoma ve diyabetes mellitus gibi hastalıklardır (36).

**Tablo-1:** Kronik HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik bulguları

|   |
|---|
| ● <b>Non-spesifik antikolar</b>   |
| ● <b>Esansiyel mikst kriyoglobulinemi</b>   |
| ● <b>Glomerulonefritler</b><br>- Membranöz glomerulonefrit<br>- Membranoproliferatif glomerulonefrit<br>- Akut proliferatif glomerüler hastalık                     |
| ● <b>Porfiriya kutanea tarda</b>  |
| ● <b>Lökositoklastik vaskulit</b>   |
| ● <b>Mooren's korneal ülseri</b>  |
| ● <b>Non-Hodgkin Lenfoma</b>  |
| ● <b>Otoimmün tiroidit</b>  |
| ● <b>Romatolojik hastalıklar</b><br>- Sjögren sendromu<br>- Romatoid artrit<br>- Poliarteritis nodosa<br>- Antifosfolipid sendromu<br>- Sistemik lupus eritematozus |
| ● <b>Diabetes mellitus</b>  |

## 6. Tanı

HCV enfeksiyonunun tanısında serolojik ve nükleik asit testleri kullanılmaktadır. Virusa karşı gelişen antikor (anti-HCV) saptayan serolojik testler sadece tanı açısından önemlidir ve tarama amacıyla kullanılır. Nükleik asit testleri ise hem tanı koydurucu hem de tedaviye başlama, kesme ve yanıtın değerlendirilmesinde oldukça etkilidir. HCV antikor yanıtının ortaya çıkmasına kadar geçen süre (pencere dönemi) ortalama 12 hafta kadar sürer; ancak bu süre 6 aya kadar uzayabilir. İmmünesuprese bireylerde ise antikor yanıtı hiç ortaya çıkmayabilir. PCR ile HCV enfeksiyonu bulaşmayı izleyen ilk 2 hafta içerisinde saptanabilir (5,37).



## **6.1. Serolojik testler**

### **6.1.1. ELİSA (EİA)**

HCV enfeksiyonu taraması için anti-HCV saptamaya yönelik olarak enzim immünassay (ELİSA) yöntemi uygulanmaktadır. HCV genomunun klonlanmasından sonra ilk olarak tek antijene karşı çalışılan birinci jenerasyon testler ortaya çıkmıştır. Günümüzde çalışılan antijen sayısı arttırılmış ikinci ve üçüncü jenerasyon ELİSA testleri kullanılmaktadır (38). Amerika'da FDA tarafından Abbott HCV EIA 2.0 (Abbott Laboratories, Abbott Park IL) ve ORTHO HCV Version 3.0 ELISA (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) testleri onaylanmıştır. Bu testlerin özgüllüğü %99'un üzerindedir (39). Yalancı pozitiflik otoimmün hastalığı olanlarda, KHC enfeksiyonu olan anneden doğan bebeklerde söz konusu olabilir. HIV enfeksiyonu, solid organ transplantasyonu, agamaglobulinemi, hemodiyaliz hastaları gibi immünsüpresyon veya akut enfeksiyon durumunda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Anti-HCV'nin gelişmesi için ortalama sekiz haftalık süre geçmesi gerektiğinden erken dönemde kesin tanı için HCV-RNA bakılmalıdır (40).

### **6.1.2. RİBA**

Anti-HCV saptamaya yönelik tüm HCV antijenlerine karşı gelişen antikorların araştırıldığı rekombinant immünblot assay (RİBA) yöntemi de kullanılabilir. EİA'ya göre özgüllüğü daha yüksek olan bu testin klinikte kullanımı çok sınırlı olmakla birlikte anti-HCV pozitifliği ve HCV-RNA negatifliği saptanan hastada durumu açıklayıcı olabilir. RİBA'nın negatifliği anti-HCV'nin yalancı pozitifliğini gösterecektir. RİBA pozitif saptanması durumunda ise iki veya daha fazla testte HCV RNA negatifliği gösterilmesi geçirilmiş enfeksiyon lehine değerlendirilmelidir (41).

Anti-HCV pozitifliği saptanan hastada HCV-RNA'nın belirlenmesi gerekir. HCV RNA'nın araştırılabileceği testlerden kalitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi tanının doğrulanması için yeterli ve kantitatif testlere göre basit bir yöntemdir (38).

## **6.2. Nükleik asit testleri**

Anti-HCV pozitif saptanan hastada HCV RNA belirlenmelidir. Tedavi kararından önce viremi düzeyinin belirlenmesi gerektiği için genelde kantitatif yöntemler kullanılır; ancak kantitatif testlerin duyarlılığı kalitatif testler kadar yüksek olmadığı için enfeksiyonun doğrulanması ya da kantitatif yöntemlerle negatif saptanan HCV RNA'nın doğrulanması için kalitatif yöntemler kullanılabilir.

### **6.2.1. Kalitatif Yöntemler**

Konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time PCR veya transkripsiyonel aracılı genişletme (TMA) yöntemleri ile HCV-RNA saptanabilir. HCV RNA saptama alt limiti konvansiyonel PCR için 50 IU/ml, real time PCR için 10-30 IU/ml, TMA bazlı ölçümler için 10 IU/ml'dir. Amplicor 2. versiyon, Cobas Amplicor 2.versiyon, Ampliscreen, Versant HCV-RNA kalitatif testi, Procleix HIV-1/HCV testi FDA tarafından onaylanmış PCR testleridir (5).

### **6.2.2. Kantitatif Yöntemler**

Kantitatif ölçümler ya hedef amplifikasyonuna (konvansiyonel PCR veya real-time PCR) ya da sinyal amplifikasyonuna dayalı tetkiklerdir. Kantitatif testlerde sonuçlar daha standardize olduğundan internasyonal ünite (İÜ) olarak rapor edilmelidir (5). Tedavi yanıt olasılığının değerlendirilmesi için tedavi sırasındaki HCV RNA düzey değişikliklerinin izlenmesi gereklidir.

## **6.3. Viral Genotip Tayini**

HCV genotipi; HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların gösterildiği ELİSA yöntemi ile direkt sekans analizleri veya revers hibridizasyon yöntemleri ile saptanabilir. ELİSA yöntemi ile kronik HCV hastalarının yaklaşık %90'ında genotip tayini ve genotip 1-6 ayrımı yapılabilir; ancak alt tip ayrımı yapılamayabilir. Direkt sekans analizleri veya revers hibridizasyon yöntemleri ile hatalı tiplendirme nadirdir. %1-4 oranında karışık genotipler klinik tablodan sorumlu olabilir. HCV enfeksiyonunda tedaviye yanıt olasılığını, tedavi süresini ve ribavirin dozunu belirlemek için tedavi öncesi genotip tayini yapılmalıdır (42).

#### **6.4. Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer biyopsisi, hastalığın şiddeti, progresyonu ve prognozu açısından güvenilir bilgiler vermesi sebebiyle tercih edilen bir tanı yöntemi olarak kabul edilmekteydi. Ancak son yıllarda etkin tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte biyopsi gerekliliği invaziv prosedür sonucu gelişebilecek komplikasyon riskleri ve örnekleme hataları sebebiyle tanı amaçlı kullanımı önerilmemektedir. Eşlik eden karaciğer hastalıklarının tanısı, nekroinflamasyonun değerlendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi, izlem ve tedavi kararı için kullanılabilir (43).

#### **7. Hastalık progresyonu ile ilişkili faktörler**

Kronik hepatit C'de histolojik progresyon, siroz ve takiben HSK gelişimini birçok faktör etkileyebilir. Bu faktörler virüsle ilişkili faktörler ve konakla ilişkili faktörler olarak kategorize edilebilir.

##### **7.1. Viral faktörler**

Virüsle ilişkili faktörler, kronik hepatitin seyrinde konakla ilişkili faktörlere göre daha az etkili gibi görünmektedir; çünkü viral yük ve viral genotip ile karaciğer hasarının ilerlemesi arasındaki ilişkiyi destekleyen bulgular tartışmalıdır (44). Yapılan bazı çalışmalarda genotip 1b ile siroz progresyonu arasında ilişki gösterilirken, genotip-siroz gelişimi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (45,46).

##### **7.2. Konağa ait faktörler**

Genel olarak ileri yaş (>40 yaş), erkek cinsiyet, kronik alkol kullanımı (~erkeklerde>30 g/gün, kadınlarda 20 g/gün), sigara-uyuşturucu madde kullanımı, obezite, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus, immunsupresyon (solid organ transplantasyonu vb.), HIV-HBV koinfeksiyonu ve konak genetik faktörleri karaciğer fibrozisinin daha hızlı ilerlemesi açısından iyi bilinen risk faktörleridir (47,48). IFN bazlı tedaviler ile kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilmesi karaciğer fibrozis progresyonunu yavaşlatabilir, HSK ve karaciğer ilişkili mortaliteyi de azaltabilir (49). Kahve tüketimi ise düşük inflamatuvar aktivite ile ilişkili olup fibrozisin ilerlemesinde yavaşlama ve HSK gelişim riskini azalttığı yönünde görüşler mevcuttur (50).

Yaş, ırk ve cinsiyet gibi kişiye ait faktörlerin fibrozise ilerlemeyi etkilediği bilinmektedir. Erkekler kadınlara göre fibrozise ilerlemeye daha meyillidir. Afrikan-Amerikan ırkında, tedaviye daha düşük yanıt ve daha yüksek HSK gelişimi riski ile ilişkilirken, paradoksik olarak siroza ilerleme hızları daha düşük olarak saptanmıştır (51). Hepatit C'nin doğal seyirinde fibrozise ilerlemenin zamanla lineer bir seyir izlemediği, genç yaşlarda progresyonun daha yavaş olduğu ve en hızlı 45-50 yaşlarında olmak üzere 10-15 yıllık periyotlarda bu ilerlemenin hızlandığı belirtilmiştir. Bunun sebebi yaşlılarda çevresel etkenlere daha çok maruz kalma (özellikle oksidatif stres), hepatik kan akımında azalma veya immün fonksiyonlarda bozulma olabileceği düşünülmektedir (52).

Karaciğer yağlanması, diabetes mellitus, obezite ile fibrozis progresyonu arasında ilişki bulunmaktadır. Yine HIV, hepatit B veya şistozomiyazis ile koenfeksiyon ve hemokromatozis ile birliktelik de hastalığın progresyonu hızlandıran etkenlerdendir (48).

Alkol kullanımı ile kronik hepatit C'li hastalarda hastalık alevlenebilir, interferon tedavisine yanıt oranları azalır ve HSK gelişme riski artar. Erkekler için >60 g/gün, kadınlar için >40 g/gün miktarında ağır alkol tüketiminin karaciğer fibrozis progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; ancak hafif ve orta derecede alkol tüketiminin siroz ve HSK gelişimi üzerine etkisi net değildir. Alkolün, muhtemelen nükleer faktör B promotor aktivasyonu aracılığıyla, direkt olarak HCV replikasyonunu arttırdığı düşünülmüştür. Ek olarak, kronik alkol alımı lipid peroksidasyonunu ve sinerjistik olarak fibrogeneziste ve HSK gelişiminde rol alan hepatik tümör nekroz faktör ve transforming growth faktör (TGF) ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (52-54).

HLA class 1 allelleri ve profibrojenik sitokinler gibi birtakım genetik polimorfizmlerin hastalık ilerlemesi üzerine olan etkileri de araştırılmış. Bu sitokinlerden TGF-B1 (transforming growth factor B1) ve anjiotensin fenotipi ile fibrozis derecesi arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiş olup, bu ve benzeri genetik özelliklerin fibrozis hız derecesini belirlemede önemli parametreler olabileceği düşünülmüştür (55).

Genel anlamda normal ALT düzeyi olan ve alkol kullanmayan kronik hepatit C tanılı hastalarda siroza ilerlemenin çok nadir bir olay olduğu kabul edilir. Biyokimyasal aktivasyonun 3 ay ile 10 yılı kapsayan bir süreyi kapsayan zaman içerisinde %15-25 hastada gözlenebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu hastaların 6-12 aylık periyodlarla fizik muayene ve laboratuvar testlerinin tekrarlanması gerekmektedir. Bununla beraber karaciğer biyopsilerinde hafif kronik hepatit saptananlarda takibin nasıl yapılması gerektiğine dair tartışmalar mevcuttur. Bu hastalarda da ALT değerlerinin takibi önemli gözükmemektedir; çünkü portal fibrozisi olup yüksek ALT değerlerine sahip olanlarda 10 yıl içerisinde köprüleşme fibrozisi ve siroza ilerlemenin kümülatif olasılığı yaklaşık %50 iken; normal ALT ve fibrozisi olmayanlarda bu oran %2 civarındadır (56).

Kronik hepatit C'li hastalarda farklı laboratuvar parametreleri ile hastalık progresyonunu öngörebilmek için yapılan çalışmalar sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı olabilecek bazı parametreler bulunmaktadır. Bu çalışmalarda Fibrozis-4 (FİB-4) skoru ( $\frac{\text{yaş}(\text{yıl}) \times \text{AST}(\text{IU/L})}{\text{PLT} \times \sqrt{\text{ALT}(\text{IU/L})}}$ ), APRI indeksi ( $\frac{\text{AST}(\text{IU/L})}{\text{PLT}}$ ) vb. skorlamalar karaciğer biyopsi sonuçları, fibrotest sonuçları ile kıyaslandığında fibrozisi öngörmede kullanışlı parametreler olarak değerlendirilmiştir (57,58). Buna göre AST/ALT oranındaki artış, APRI indeksindeki artış, FİB-4 skorundaki artış, hipoalbuminemi, trombositopeni siroz gelişimi ile ilişkili bulunmuş olmakla birlikte aksini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (59-61).

**Tablo-2:** Hastalık progresyonu ile ilişkili faktörler

| <b>Virüsle İlişkili Faktörler</b> | <b>Konakla İlişkili Faktörler</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| • Viral yük                       | • Yaş                             |
| • Viral genotip                   | • Irk                             |
|                                   | • Cinsiyet                        |
|                                   | • Obezite                         |
|                                   | • Alkol                           |
|                                   | • HBV ve/veya HIV koenfeksiyonu   |
|                                   | • İmmüsupresyon                   |
|                                   | • İnsülin direnci                 |
|                                   | • Obezite                         |
|                                   | • Karaciğer yağlanması            |
|                                   | • Şistozomiazis                   |
|                                   | • Sigara                          |
|                                   | • Artmış hepatik demir yükü       |
|                                   | • Genetik faktörler               |

## **8. Tedavi**

### **8.1. Akut hepatit C tedavisi**

HCV ile infekte olan kişilerde virüs spontan olarak temizlenebilir veya hastalık kronikleşebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde 12 hafta içinde spontan viral temizlenme gelişir (62). Semptomatik hastalarda spontan viral temizlenme oranları daha yüksek bulunmuştur (63). Akut hepatit C tedavisinde özellikle semptomatik hastalarda spontan viral temizlenme olasılığı nedeniyle tedaviye başlamadan önce belli bir süre için beklenilmesi önerilmektedir (64). Yapılan çalışmalar sonucunda akut hepatit C hastalarında hemen tedavi başlanması ile 8-12 hafta beklenmesi arasında KVV açısından fark saptanmamıştır (65,66). Hastalığın başlangıcından sonra 2-4 ay kadar HCV RNA pozitifliği sebat eden hastalarda antiviral tedavi düşünülmelidir. Asemptomatik, yüksek viral yük ve genotip 1 olan hastalarda tedaviye daha erken başlanabilir (67).

Tedavide tekli Peg-IFN kullanılmaktadır. Peg-IFN'ye ribavirin (RBV) eklenmesinin üstünlüğü gösterilememiştir. Genellikle önerilen tedavi süresi; HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda 24 hafta, genotip 2,3,4 ile enfekte hastalarda ise 12 hafta olmalıdır (68,69). PegIFN  $\alpha$ -2a veya PegIFN  $\alpha$ -2b monoterapilerinin 24 hafta uygulanmasıyla hastaların %90'dan fazlasında viral temizlenme gerçekleşmektedir (70). Piyasaya son dönemde giren yeni direkt etkili antiviral ajanların ise akut hepatit C'de kullanımını destekleyen çalışma bulunmamaktadır.

## **8.2. Kronik hepatit C tedavisi**

Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin primer amacı; virüsü eradike etmek, karaciğer nekroinflamasyonunu azaltmak, karaciğer siroz, HSK gelişimini önleyerek karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak ve mortalite oranlarını azaltmaktır. Tedavinin diğer amaçları arasında serum aminotransferaz düzeylerinin normal sınırlara döndürülmesi, HCV RNA'nın serumda saptanmaması ve karaciğerdeki histolojik bulguların iyileşmesi yer almaktadır.

Kronik HCV için tedavi almamış ve HCV'ye bağlı kompanse karaciğer siroz tanılı hastaların hepsi kontrendike değilse antiviral tedavi adaydırlar. Kompense kronik hepatit C'li tüm hastalarda ALT seviyesi normal olsa da tedavi düşünülmelidir. Ekstrahepatik bulguları olan(septomatik kriyoglobulinemik vaskülit veya HCV immün kompleks nefropati) hastalarda da tedavi ertelenmemelidir. İleri fibrozisli hastalarda (Metavir F3-F4, İshak F4-F6) tedavi başlanmalıdır, orta derecede fibrozisi olanlarda tedavi düşünülmesi uygun olur (71). Son birkaç yıl içinde hafif fibrozisi olan, ileri yaş, komorbiditesi olan hastalarda tedavi riskleri ve faydası arasındaki denge anlatılarak yeni ilaçlar için beklenmekteydi. Yeni direkt etkili anti-viral ilaçların piyasaya girmesi ile İnterferon bazlı tedaviler kılavuzlardan çıkarılmıştır ve sadece yeni direkt etkili anti-virallerin kullanılması önerilmektedir.

Tedaviye başlamadan önce hastaların alkol kullanımı sorgulanmalı, olası diğer karaciğer hastalıkları ve HBV-HIV gibi diğer hepatotrop virüslerin araştırılmalıdır. Kronik HCV'ye bağlı siroz gelişimi ve HCC varlığı da araştırılmalıdır. Dekompense sirozu olan hastalar interferonsuz rejimlerle

tedavi edilmelidir. Tedaviden önce her hastanın mutlaka HCV RNA düzeyi ve genotipi belirlenmelidir. Bununla birlikte hemogram, rutin biokimya testleri, tiroid fonksiyon testleri tedavi öncesi çalışılmalıdır. Bazı durumlarda ise tedavi yanıtını öngörebilmek için IL-28B fayda sağlayabilir (71).

Tedaviye başlamadan önce kontrendike olan durumların değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunlar kontrol altında olmayan depresyon, psikoz veya epilepsi, gebe kadınlar ve korunmayan çiftler, böbrek hastalığı, otoimmün tiroid hastaları gibi eşlik eden ciddi hastalık varlığı ve dekompanse karaciğer hastalığıdır. Nötrofil sayısı  $<1500/\text{mm}^3$  veya trombosit sayısı  $\leq 90.000/\text{mm}^3$  olan hastalara pegile IFN-alfa önerilmez. Tedaviye başlamadan önce direkt etkili ajanların her biri için geçerli kontrendikasyonları ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmelidir (71).

Tedavi değerlendirmesinde yapılan tanımlamalar yol gösterici olabilmektedir. Kalıcı viral yanıt elde edilmesi kür olarak kabul edilmektedir. Yine hızlı viral yanıt ve erken viral yanıt elde edilmesi KVV olasılığını öngörmemizi sağlamaktadır.

Kronik hepatit C tedavisinde 1990'lı yıllarda monoterapi olarak standart IFN tedavisi verilmekteydi; ancak sonuçların başarısızlığı sebebiyle yeni tedavi protokolleri için arayış başladı. 2000'li yıllarda artık tedaviye ribavirin eklenmesi ve interferonun pegile formununun gelişmesi ile başarı oranları arttı. 2000'li yıllardan beri standart rejim olarak peg-IFN+RBV 2'li kombinasyonu kullanılmakta idi. Peginterferon alfa-2a 180 mcg/h dozda önerilirken, peginterferon alfa-2b 1,5 mcg/kg/h dozunda önerilmektedir. Ribavirin dozu HCV genotipi ve vücut ağırlığına göre ayarlanır. Genotip 1 ve 4-6 olanlara 15 mg/kg/g dozunda önerilirken, genotip 2 ve 3'de ise 800 mg/g sabit dozda önerilir. Genotip 1 için pratik olarak vücut ağırlığı  $<75$  kg ise 1000 mg; vücut ağırlığı  $\geq 75$  ise 1200 mg dozunda kullanılmakta idi. Bu standart 2'li kombine tedavi protokolü ile KVV oranları genotip 1'li hastalarda %42-46, genotip 2-3 hastalarda %76-82 civarında saptanmıştır (72).

2011 yılında NS3/4A serin proteaz inhibitörü olan birinci kuşak doğrudan etkili antiviral ajanlar (Telaprevir(TVR) ve Boceprevir(BOC)) onay almıştır. Genotip 1 hastalar için Peg-IFN+RBV kombinasyonu ile birlikte naif,



tedavi deneyimli ve yanıtız hastaların tedavilerinde kullanılmıştır ve KVV oranlarında önemli artış sağladıkları kanıtlanmıştır (73). Bu sonuçlara göre genotip 1 hastalar için yeni standart tedavi olarak Peg-IFN + RBV + proteaz inhibitörü ile 3'l kombinasyon tedavisi kabul edilmiştir. Kronik hepatit C tedavisindeki gelişmeler sürmektedir. Aralık 2013 tarihinde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanarak piyasaya çıkan NS5B polimeraz inhibitörü sofosbuvir(SOF), genotip 1 ile enfekte hastalarda PegIFN  $\alpha$  + RBV ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda Peg-IFN $\alpha$ /RBV ile kombine olarak simeprevir / sofosbuvir / daclatasvir ya da interferonsuz sofosbuvir + simeprevir  $\pm$  ribavirin, sofosbuvir + daclatasvir  $\pm$  ribavirin kombinasyonları EASL 2014'de önerilmektedir (71). 2015 itibarı ile genotip 1 HCV ile enfekte naiv ve kompanse sirozlu hastalarda FDA tarafından onaylanan tedaviler ise paritaprevir / ritonavir / ombitasvir + dasabuvir  $\pm$  ribavirin kombinasyonu ve ek olarak tedavi deneyimli hastalarda da kullanılabilen sofosbuvir / ledipasvir  $\pm$  ribavirin kombinasyonlarıdır (74). Başarı oranları çok yüksek gözüken bu ilaçların ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı oral kombine formları mevcuttur.

## **9. Kalıcı Viral Yanıtı Etkileyen Faktörler**

Kronik Hepatit C hastalarında kalıcı viral yanıt elde etme tüm nedenlere bağlı mortalitenin, karaciğer ilişkili ölümlerin, karaciğer transplantasyon ihtiyacının, hepatosellüler karsinom oranlarının, karaciğer ilişkili komplikasyonların azalması ile ilişkilidir (75-78).

Kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörler 3 başlık altında incelenebilir.

### **9.1. Viral Faktörler:**

Kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörler arasında bazal viral yük ve genotip en önemli iki prediktrdr. Genotip 2 ve 3 hastalar genotip 1'den daha yüksek yanıt oranlarına sahiptir. En yüksek yanıt oranları düşük bazal viral yük ( $\leq 800.000$  IU /mL) olanlarda görülür (79).

### **9.2. Hasta ilişkili faktörler:**

Hasta ilişkili faktörler arasında ise ırk, IL28B polimorfizmi ve yaş vardır. En yüksek yanıt oranları Asyalılarda görülmektedir. Afrikan-Amerikalılar beyazlara göre, Latin beyazlar ise latin olmayan beyazlara göre daha düşük

yanıt oranlarına sahiptirler (80). IL28B polimorfizmi viral yanıtın güçlü bağımsız bir prediktörüdür (81). İnsülin rezistansı, artmış vücut kitle indeksi, genç yaşta olmak, köprüleşme fibrozu veya sirozun olması, anlamlı (>%33) hepatosteatoz varlığı, portal hipertansiyon, hepatosellüler karsinom varlığı, tedavi öncesi yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserid düzeyinin düşük olması, yine tedavi öncesi düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyinin yüksek olması, statin kullanımı, serum vitamin D düzeyleri, fazla miktarda kahve tüketimi kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörler olarak gösterilmiştir. Bunun yanında HLA DQB1\*0301 allelini taşıyan bireyler gösterilen hastalar daha düşük kalıcı viral yanıt oranlarına sahiptir (82-84).

### 9.3. Tedavi ilişkili faktörler:

Yüksek doz ribavirin, tam doz tedavi kullanımı ve tedavi uyumu tedavi ilişkili prediktörlerdir (85). Bununla birlikte erken viral yanıt ve hızlı viral yanıtın elde edilmesi özellikle genotip 1 hastalarında kalıcı viral yanıt olasılığını artırmaktadır (86).

**Tablo-4:** Kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörler

| Hasta ilişkili faktörler               | Viral faktörler | Tedavi ilişkili faktörler |
|--|-----------------|---------------------------|
| Yaş                                    | Viral yük       | Ribavirin doz değişimi    |
| İrk                                    | Genotip         | Tam doz tedavi            |
| IL28B polimorfizmi                     |                 | Tedavi uyumu              |
| Köprüleşme fibrozu veya sirozun olması |                 | Erken viral yanıt         |
| Hepatosteatoz (>%33)                   |                 | Hızlı viral yanıt         |
| Lipid profili                          |                 | Lökopeni                  |
| Statin kullanımı                       |                 | Anemi                     |
| D vitamin düzeyi                       |                 | Trombositopeni            |
| Fazla miktarda kahve tüketimi          |                 |                           |
| HLA DQB1*0301 alleli                   |                 |                           |
| Portal HT                              |                 |                           |
| Hepatosellüler karsinom                |                 |                           |

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2000-Mart 2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinden kronik hepatit C tanısı alan ve takibe giren 100 hasta değerlendirmeye alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 26.04.2016 tarihinde 2016-8/8 karar numarası ile onay alındı.

Çalışmada retrospektif olarak en az 12 ay takip edilmiş olan 18 yaş üzeri kronik hepatit C tanılı 183 hastanın dosyası incelendi. Hepatit B virüs veya HIV ile ko-infekte olan, akut hepatit C olan, otoimmün karaciğer hastalığı, Wilson Hastalığı, hemokromatozis tanısı olan, tanıda karaciğer siroz veya hepatosellüler karsinom olan, yetersiz verisi olan veya 1 yıldan kısa süre takip edilmiş olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Bu kriterlere göre 83 hasta dışlandı. Kalan 100 kronik hepatit C tanılı hastanın analizleri yapıldı. Bu hastaların 18 tanesi ileri yaş, komorbid durumlar, kontraendikasyon varlığı ve hastanın kabul etmemesi gibi sebeplere bağlı olarak tedavisiz takip edilmiş. Hastaların tanı anındaki ya da tedavi almadan önce ilk poliklinik başvurusundaki laboratuvar değerleri incelenmiştir.

Çalışmada kronik alkol kullanımı veritabanındaki bilgi yetersizliğinden dolayı var ya da yok olarak değerlendirildi. Diabetes mellitus tanısı açlık kan şekeri >126, HbA1c > 6,5 veya oral antidiyabetik/insülin reçete edilmiş hastalarda var olarak kabul edildi. Kalıcı viral yanıt; tedavi bitiminden 6 ay sonra HCV RNA negatif saptanan hastalar için tanımlandı. Siroz gelişimi, hepatosellüler karsinom gelişimi, takipten çıkma ve ölüm sonlanım noktası olarak kabul edildi. Karaciğer siroz ve HSK tanısı klinik, laboratuvar, radyoloji ve patoloji sonuçları değerlendirilerek kondu. Buna göre karaciğer siroz tanısı dökümanente varis, görüntülemelerde kronik karaciğer hastalığı bulguları, splenomegali veya trombosit sayısı <120.000 kriterlerinin 2'sinin varlığı ya da histopatolojik olarak konuldu. Hepatosellüler karsinom tanısı görüntülemelerde tipik bulgulara eşlik eden AFP yüksekliği ile veya histopatolojik olarak konuldu.

Hastane veritabanı kullanılarak hastaların tanı yaşı, cinsiyet, diabetes mellitus tanısı, AST, ALT, albumin, INR, red blood cell (RBC), mean platelet volume(MPV), trombosit sayısı (PLT), genotip, anti-HCV düzeyi, HCV-RNA düzeyi bilgilerine ulaşıldı. AST/ALT oranı, APRİ ve FİB-4 skorları hesaplandı. Hastaların son poliklinik tarihleri baz alınarak takip zamanları hesaplandı. 100 hasta tedavi alan ve tedavi almayan olarak 2 gruba ayrılıp bu parametreler karşılaştırıldı. Tedavi alan hastalar kendi içinde tedavi ile kalıcı viral yanıt alınamayan ve kalıcı viral yanıt alınan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı ve 3-5-10 yıllık kümülatif siroz insidansı ile yıllık siroz gelişim oranı incelendi. Sonrasında tedavi alan hastalar IFN + ribavirin ile 2'li kombine / IFN + ribavirin + telaprevir ile 3'lü kombine tedavi alanlar ve hem 2'li hem 3'lü kombine tedaviler almış olan hastalar olarak 3 gruba ayrıldı. Bu gruplarda da 3-5-10 yıllık sürelerde kümülatif siroz gelişim insidansı ile yıllık siroz gelişim oranı incelendi. Son olarak siroz gelişen ve siroz gelişmeyen hastalar iki gruba ayrıldı. Tanı yaşı, cinsiyet, diabetes mellitus tanısı, AST, ALT, albumin, INR, RBC, MPV, PLT, genotip, anti-HCV düzeyi, HCV-RNA düzeyi, AST/ALT oranı, APRİ ve FİB-4 skorları, anti-HCV tedavisi almış olmak, kalıcı viral yanıt, verilen tedavi protokolü (2'li / 3'lü / 2'li+3'lü) ayrı parametreler olarak incelenip karaciğer siroz gelişiminde prognostik önemleri incelendi.

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 22.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma sahip verilerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, normal dağılıma sahip olmayanların iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılıma sahip olmayan veriler ise med (min-max) ile belirtilmiştir(betimsel istatistikler). Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için betimsel istatistikler frekans ve yüzde n(%) değerleri ile verilmiştir. Sirozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesinde multivariate analiz olarak Cox Regresyon Analizi

kullanılmıştır. Cox regresyon analizinde değişkenler modele kaplan-meier analizinde anlamlı çıkmasına göre eklenmiştir. Sonuçlar %95 güven düzeyi ve  $\alpha=0,05$  anlamlılık seviyesinde incelenmiştir.



## BULGULAR

Çalışmada 100 kronik hepatit C tanılı hastanın analizleri yapıldı. Bu hastaların 18 tanesi tedavisiz takip edilmiş. Tedavi alan gruptaki 82 hastanın 5 (%6,1) tanesi tekli IFN, 43 (%52,4) tanesi RBV + peg-IFN (2'li kombinasyon), 7 (%8,5) tanesi RBV + peg-IFN + telaprevir (3'lü kombinasyon) , 27 (%32,9) tanesi hem 2'li hem 3'lü kombinasyon tedavisi almış.

**Tablo-5:** Hastaların tedavi protokollerine göre dağılımı

| Tedavi protokolü                              | N (%)      |
|---|------------|
| Tedavi almayan                                | 18 (%18)   |
| Tekli IFN                                     | 5 (%6,1)   |
| RBV + peg-IFN (2'li kombinasyon)              | 43 (%52,4) |
| RBV + peg-IFN + telaprevir (3'lü kombinasyon) | 7 (%8,5)   |
| Hem 2'li, hem 3'lü kombinasyon                | 27 (%32,9) |

RBV: Ribavirin, peg-IFN: pegile interferon

Tüm hastaların medyan takip süresi 71,27 (12-209) hafta saptanmıştır. Tedavi almamış hastaların medyan takip süresi 53,54 (12-141) hafta, tedavi alan hastaların medyan takip süresi 77,23 hafta (12-209) saptandı. Tedavi alan hastaların ortalama takip süreleri daha uzun saptanmıştır ( $p=0,041$ ). Tedavi alan hastalar içinde Tekli IFN alan grubun medyan takip süresi 91,63 (43-93) hafta, 2'li kombinasyon tedavisi alan grubun medyan takip süresi 79,57 (13-209) hafta, 3'lü kombinasyon tedavisi alan grubun medyan takip süresi 30,2 (12-96) hafta, hem 2'li hem 3'lü kombinasyon tedavisi alan grubun medyan takip süresi 81,40 (28-174) hafta olarak saptanmıştır. Bu gruplar arasında takip süreleri açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0,05$ ).

**Tablo-6:** Tedavi protokollerine göre takip süreleri

| <b>Tedavi protokolü (n)</b>  | <b>Takip süresi</b> |
|------------------------------|---------------------|
| Tedavi almamış (18)          | 53,54 (12-141)      |
| Tekli IFN (5)                | 91,63 (43-93)       |
| 2'li kombinasyon (43)        | 79,57 (13-209)      |
| 3'lü kombinasyon (7)         | 30,2 (12-96)        |
| 2'li + 3'lü kombinasyon (27) | 81,40 (28-174)      |
| Tüm hastalar                 | 71,27 (12-209)      |

Bazal parametreler tedavi alan ve tedavi almayan olarak ayrılan 2 grupta incelendi. Hastaların bazal parametrelerinden erkek cinsiyet, yaş, diabet, genotip 1, AST, ALT, INR, albumin, RBC, MPV, PLT, anti-HCV düzeyi, HCV RNA düzeyi, AST/ALT, FİB-4 skoru, APRI skoru tedavi alan ve almayan grupta karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında bu laboratuvar parametrelerinin hiçbirinde anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo-7:** Tedavi durumuna göre bazal parametrelerin dağılımı

|                                      | <b>Tedavi almayan</b> | <b>Tedavi alan</b> | <b>P değeri</b> |
|--------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|
| <b>Erkek cinsiyet (n)</b>            | 12 (%66,7)            | 45 (%54,9)         | 0,360           |
| <b>Yaş (n)</b>                       | 58 (24-76)            | 54 (22-73)         | 0,059           |
| <b>Diabet (n)</b>                    | 2 (%11,1)             | 10 (%12,2)         | 0,898           |
| <b>Genotip 1 (n)</b>                 | 17 (%94,4)            | 79 (%82,3)         | 0,554           |
| <b>AST (IU/L)</b>                    | 42 (17-177)           | 35 (6-287)         | 0,448           |
| <b>ALT (IU/L)</b>                    | 56 (15-312)           | 38 (10-304)        | 0,311           |
| <b>INR</b>                           | 1,08 (0,95-1,94)      | 1,01 (0,86-2,52)   | 0,074           |
| <b>Albumin (g/dl)</b>                | 4,2 (3,6-5)           | 4,3 (1,9-5,3)      | 0,838           |
| <b>RBC (milyon / mm<sup>3</sup>)</b> | 4,80 (4,18-6,83)      | 4,61 (1,50-7,54)   | 0,098           |
| <b>MPV (fL=femtolitre)</b>           | 8,15 (6,80-11,00)     | 8,30 (5,80-11,80)  | 0,896           |
| <b>PLT (x10<sup>3</sup>/µl)</b>      | 232 (151-446)         | 213 (124-369)      | 0,602           |
| <b>Anti-HCV</b>                      | 13,57 (5,93-16,17)    | 13,80(7,77-15,14)  | 0,198           |
| <b>HCV-RNA&gt;800.000 IU/ml (n)</b>  | 10 (%55,6)            | 56 (%68,3)         | 0,302           |
| <b>AST/ALT</b>                       | 0,88 (0,53-1,53)      | 0,90 (0,40-1,81)   | 0,805           |
| <b>FIB-4 skoru</b>                   | 2,26 ± 1,89           | 1,78 ± 1,29        | 0,195           |
| <b>APRI skoru</b>                    | 0,65 ± 0,60           | 0,57 ± 0,63        | 0,629           |

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, RBC: Kırmızı kan hücresi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PLT: Trombosit sayısı, FİB-4 skoru: Fibrozis 4 skoru, AST/ALT: Aspartat aminotransferaz/Alanin aminotransferaz, APRI skoru: AST to platelet ratio index skoru

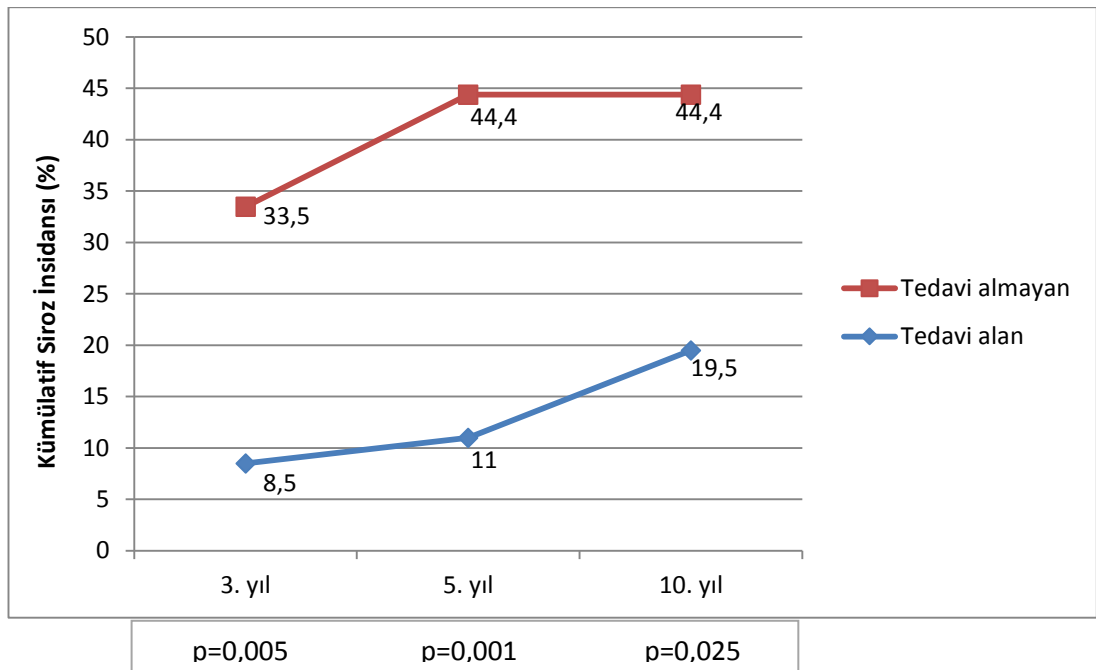
Takipte tedavi almayan hastaların 8 (%44,4) tanesinde, tedavi alan hastaların 16 (%19,5) tanesinde siroz gelişmiştir. Tedavi alan hastalarda daha az oranda siroz gelişmiştir (p=0,025). Takipte 1 hastada siroz sonrası HCC gelişmiştir. Tüm hastalara bakıldığında %1, siroz olanlar arasında %4,1 oranında HCC gelişmiştir.



**Tablo-8:** Tedavi durumuna göre siroz gelişme oranları

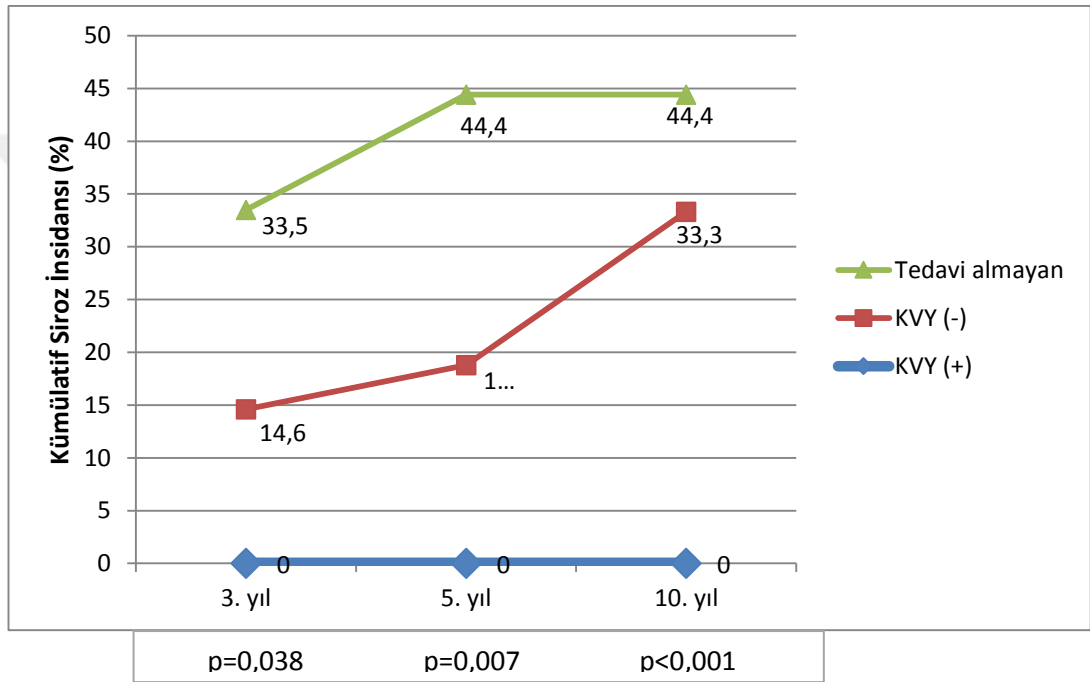
|                         | Tedavi alan | Tedavi almayan | p değeri |
|-------------------------|-------------|----------------|----------|
| <b>Siroz gelişmeyen</b> | 66 (%80,5)  | 10 (%55,6)     | p=0,025  |
| <b>Siroz gelişen</b>    | 16 (%19,5)  | 8 (%44,4)      |          |

Tüm hastaların 3 yıllık siroz insidansı %13, 5 yıllık siroz insidansı %17, 10 yıllık siroz insidansı %24 saptanmıştır. Tüm hastaların yıllık siroz gelişim oranı %2,4 saptanmıştır. Tedavi almayan hastaların 3 yıllık siroz insidansı %33,3, 5 yıllık siroz insidansı %44,4, 10 yıllık siroz insidansı %44,4 saptanmıştır. Tedavi almayan hastaların yıllık siroz gelişim oranı %4,44 saptanmıştır. Tedavi alanların 3 yıllık siroz insidansı %8,5, 5 yıllık siroz insidansı %11, 10 yıllık siroz insidansı %19,5 saptanmıştır. Tedavi alan hastaların yıllık siroz gelişim oranı %1,95 saptanmıştır. İki grup arasında 3-5-10 yıllık siroz gelişimi açısından anlamlı fark saptanmıştır (p= 0,005 / p=0,001 / p=0,025).



**Şekil-5:** Tedavi durumuna göre kümülatif siroz insidansı

Tedavi alan 82 hastanın 48 (%58,5) tanesinde KVY elde edilememiş, 34 tanesinde KVY (% -41,5) elde edilmiştir. KVY elde edilemeyen 48 hastanın 3 yıllık siroz insidansı %14,6 (n=7), 5 yıllık siroz insidansı %18,8 (n=9), 10 yıllık siroz insidansı %33,3 (n=16) saptanmıştır. Yıllık siroz gelişim oranı %3,33 saptanmıştır. KVY elde edilen 34 hastanın 3-5-10 yıllık siroz insidansı %0 (n=0) saptanmıştır. Bu iki grup arasında 3-5-10 yıllık siroz gelişimi açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0,038 / p=0,007 / p<0,001 ).



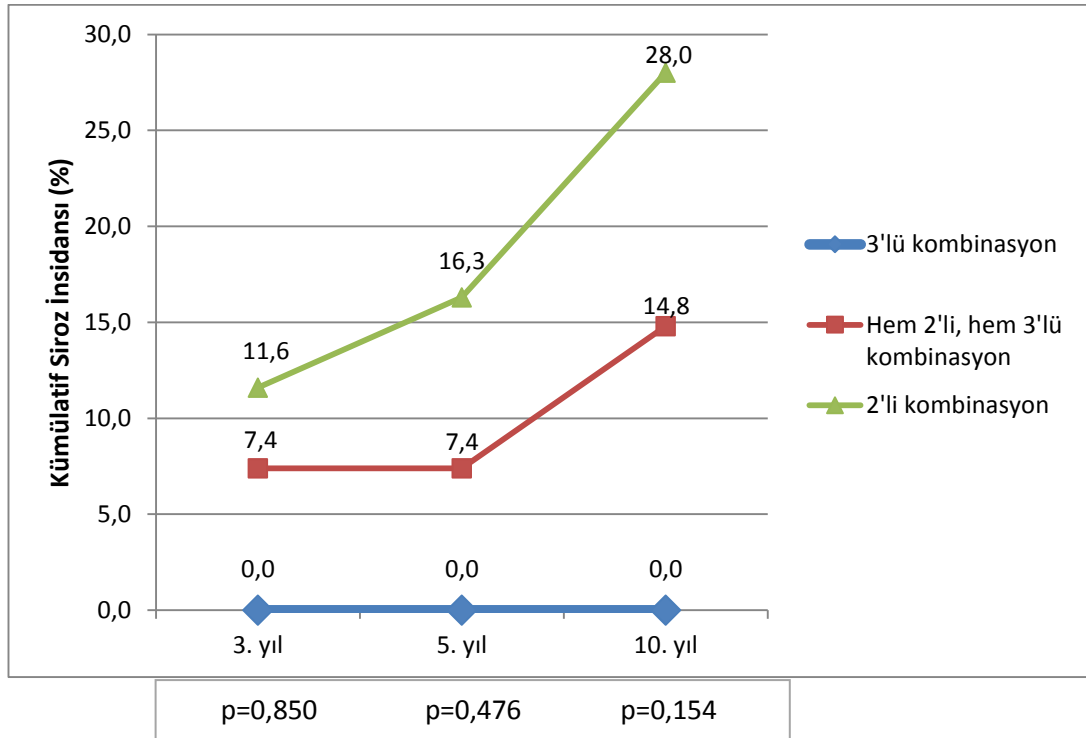
**Şekil-6:** Tedavi alıp almaması ve yanıtına göre kümülatif siroz insidansı

Tedavi alan hastalardan tekli IFN alan 5 hastada KVY oranı %0 (n=0), 2'li kombinasyon tedavisi alan 43 hastada %20,9 (n=9), 3'lü kombinasyon tedavisi alan 7 hastada %57,1 (n=4), hem 2'li hem 3'lü kombinasyon tedavisi alan 27 hastada %77,8 (n=21) saptanmıştır. Bu gruplar arasında KVY gelişimi açısından anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). 2'li / 2'li+3'lü, tekli IFN / 2'li+3'lü, 2'li / 3'lü tedaviler kendi aralarında karşılaştırıldığında KVY gelişimi açısından anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001, p=0,002, p=0,043).

**Tablo-9:** Tedavi protokollerine göre KVV oranları

| Tedavi protokolü        | KVV oranları, n (%) |
|-------------------------|---------------------|
| Tekli IFN               | 0 (%0)              |
| 2'li kombinasyon        | 9 (%20,9)           |
| 3'lü kombinasyon        | 4 (%57,1)           |
| 2'li + 3'lü kombinasyon | 21 (%77,8)          |
| Tüm hastalar            | 34 (%41,5)          |

2'li kombinasyon tedavisi alanların 3 yıllık siroz insidansı %11,6 (n=5), 5 yıllık siroz insidansı %16,3 (n=7), 10 yıllık siroz insidansı %27,9 (n=12) saptanmıştır. Bu grupta yıllık siroz gelişim oranı %2,79 saptanmıştır. Hem 2'li, hem 3'lü kombinasyon tedavisi alanların 3 yıllık siroz insidansı %7,4 (n=2), 5 yıllık siroz insidansı %7,4 (n=2), 10 yıllık siroz gelişim insidansı %14,8 (n=4) saptanmıştır. Bu grupta yıllık siroz gelişim oranı %1,48 saptanmıştır. 3'lü kombinasyon tedavisi alanların 3-5-10 yıllık siroz insidansı %0 (n=0) saptanmıştır. Her 3 grup arasında 3-5-10 yıllık siroz gelişim insidansı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,850 / p=0,476 / p=0,154).



**Şekil-7.** Tedavi protokollerine göre kümülatif siroz insidansları

AST<40 olan 53 hastanın 10 (%18,9)'unda, AST≥40 olan 47 hastanın 14 (%29,8) 'ünde takipte siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında siroz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,202). ALT<56 olan 66 hastanın 13 (%19,7)'ünde, ALT≥56 olan 34 hastanın 11 (%32,4)'inde takipte siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,160). Alb≤3,5 olan 8 hastanın 3 (%37,5)'ünde, Alb>3,5 olan 21 (%23,1)'inde takipte siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında siroz gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,361). INR≤1,1 olan 45 hastanın 10 (%22,2)'unda, INR>1,1 olan 55 hastanın 14 (%25,5)'ünde takipte siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında siroz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır(p=0,707). RBC <5.500.000 olan 97 hastanın 24 (%24,7)'ünde takipte siroz gelişmişken, RBC≥5.500.00 olan 3 (%0) hastada takipte siroz gelişmemiştir. Her iki grup arasında siroz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,323). MPV≤10,4 olan 90 hastanın 20 (%22,2)'ünde, MPV>10,4 olan 10 hastanın 4 (%40)'ünde takipte siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında siroz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,212). Genotip 1 olan 96 hastanın 23 (%24)'ünde, genotip 1 dışı 4 hastanın 1 (%25)'inde karaciğer siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,962). Her iki grup arasında siroz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. HCV RNA <800.000 olan 34 hastanın 8 (%23,5)'inde, HCV RNA≥800.000 olan 66 hastanın 16 (%24,2)'inde takipte karaciğer siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında karaciğer siroz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,937). DM tanısı olmayan 88 hastanın 19 (%21,6)'unda takipte siroz gelişmişken, DM tanılı 12 hastanın 5 (%41,7)'inde takipte siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,127).

**Tablo-10:** Tek değişkenli analiz sonucunda anlamlı sonuçlanan parametreler

|  | Siroz gelişmeyenler                 | Siroz gelişenler                 | P değeri |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|----------|
| <b>Trombosit sayısı (&lt;150.000/≥150.000)</b>   | 7 (%39) / 69 (%84,1)                | 11 (%61) / 13 (%15,9)            | <0,001   |
| <b>Cinsiyet (Kadın/Erkek)</b>                    | 37 (%86) / 39 (%68,4)               | 6 (%14) / 18 (%31,6)             | 0,041    |
| <b>Kalıcı viral yanıt (Var/Yok)</b>              | 34 (%100) / 32 (%66,7)              | 0 (%0) / 16 (%33,3)              | <0,001   |
| <b>Yaş (≤40/&gt;40)</b>                          | 16 (%94,1) / 60 (%73,3)             | 1 (%5,9) / 23 (%27,7)            | 0,05     |
| <b>AST/ALT</b>                                   | 0,867 (0,409-1,739)                 | 1,079 (0,553-1,810)              | 0,003    |
| <b>APRI skoru</b>                                | 0,32 (0,07-4,69)                    | 0,76 (0,18-2,49)                 | <0,001   |
| <b>FİB-4 skoru (&lt;1,45/1,45-3,25/&gt;3,25)</b> | 45 (%95,7) / 5 (%35,7) / 26 (%66,7) | 2 (%4,3) / 9 (%64,3) / 13(%33,3) | <0,001   |

FİB-4 skoru: Fibrozis 4 skoru, AST/ALT: Aspartat aminotransferaz/Alanin aminotransferaz, APRI skoru: AST to platelet ratio index skoru

PLT<150.000 olan 18 hastanın 11 (%61)'inde, PLT≥150.000 olan 82 hastanın 13 (%15,9)'ünde takipte siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında siroz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmuştur (p<0,001). Takipte siroz gelişen hastaların AST/ALT medyan değeri 1,079 (0,553-1,810) , siroz gelişmeyen hastaların AST/ALT medyan değeri 0,867(0,409-1,739) saptanmıştır. Siroz gelişen hastalarda AST/ALT değeri istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur(p=0,003). 43 kadın hastanın 6 (%14)'sında takipte siroz gelişmişken, 57 erkek hastanın 18 (%31,6)'inde takipte siroz gelişmiştir. Her iki grup arasında siroz gelişimi açısından anlamlı fark bulunmaktadır (p=0,041). Tedavi alan 82 hastanın 48 (%58,5)'inde KVV sağlanamamış, 34 (%41,5)'inde KVV sağlanmıştır. KVV sağlanamayanların 16 (%33,3)'sında

siroz gelişmişken KVY sağlananların hiçbirinde siroz gelişmemiştir. Her iki grup arasında siroz gelişimi açısından belirgin fark bulunmaktadır ( $p<0,001$ ). 40 yaşın altındaki 17 hastanın 1 (%5,9)'inde, 40 yaş ve üzeri 83 hastanın 23 (%27,7)'ünde takipte siroz gelişmiştir. 40 yaş ve üzeri olan hastalarda karaciğer siroz gelişimi anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,05$ ). FIB-4 skoru  $<1,45$  olan 47 hastanın 45 (%95,7)'inde siroz gelişmemiş, 2 (%4,3)'sinde siroz gelişmiş. FIB-4 skoru 1,45-3,25 arası olan 14 hastanın 5 (%35,7)'inde siroz gelişmemiş, 9 (%64,3)'unda siroz gelişmiş. FIB-4 skoru  $>3,25$  olan 39 hastanın 26 (%66,7)'de siroz gelişmemiş, 13 (%33,3)'de siroz gelişmiştir. Siroz gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında FIB-4 skorları açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Siroz olmayan hastalarda medyan APRİ skoru 0,32 (0,07-4,69) , siroz olan hastalarda medyan APRİ skoru 0,76 (0,18-2,49) saptanmıştır. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır( $p<0,001$ ).

Cox regresyon analizine; kaplan-meier analizinde istatistiksel açıdan anlamlı çıkan trombosit sayısı (PLT), mean platelet volume (MPV), FIB-4 skoru, AST/ALT, APRİ skoru, kalıcı viral yanıt (KVY) değişkenleri eklenmiştir. PLT $>150,000$  olanlar için PLT $\leq 150.000$  olanlara göre HR=0,422 ( $p=0,242$ ) saptanmıştır. MPV $>10,4$  olanlar için MPV  $\leq 10,4$  olanlara göre HR=1,858 ( $p=0,324$ ) saptanmıştır. FIB-4 skoru 1,45-3,25 arasında olanlar için FIB-4 skoru  $<1,45$  olanlara göre HR=4,435 ( $p=0,325$ ) saptanmıştır. FIB-4 skoru  $>3,25$  olanlar için FIB-4 skoru  $<1,45$  olanlara göre HR=3,756 ( $p=0,167$ ) saptanmıştır. AST/ALT $>1$  olanlar için AST/ALT $\leq 1$  olanlara göre HR=2,587 ( $p=0,134$ ) saptanmıştır. APRİ skoru  $>1$  olanlar için APRİ skoru $\leq 1$  olanlara göre HR=1,632 ( $p=0,369$ ) saptanmıştır. KVY sağlananlarda KVY sağlanamayanlara göre HR=0,279 ( $p=0,040$ ) saptanmıştır.

**Tablo-11:** Siroza progresyonu belirlemede Cox regresyon analiz sonuçları

|  | <b>Hazard oranı (HR)</b> | <b>%95 Güven aralığı (CI)</b> | <b>p değeri</b> |
|--|--------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <b>Trombosit sayısı &lt; 150.000</b>         | 0,422                    | 0,99-1,790                    | 0,242           |
| <b>MPV&gt;10,4</b>                           | 1,858                    | 0,543-6,363                   | 0,324           |
| <b>FİB-4 skoru 1,45-3,25</b>                 | 4,435                    | 0,325-60,449                  | 0,264           |
| <b>FİB-4 skoru &gt; 3,25</b>                 | 3,576                    | 0,587-21,801                  | 0,167           |
| <b>AST/ALT &gt; 1</b>                        | 2,587                    | 0,747-8,966                   | 0,134           |
| <b>APRİ skoru &gt; 1</b>                     | 1,632                    | 0,561-4,750                   | 0,369           |
| <b>Kalıcı viral yanıt sağlananlar (KVY+)</b> | 0,279                    | 0,082-0,943                   | 0,04            |

MPV: Mean platelet volume, FİB-4 skoru: Fibrozis 4 skoru, AST/ALT: Aspartat aminotransferaz/Alanin aminotransferaz, APRİ skoru: AST/Platelet skoru, KVY: Kalıcı viral yanıt

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatit C infeksiyonu global olarak karaciğer hastalığına en sık yol açan sebeplerden biri olup asemptomatik taşıyıcılıktan, akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar gelişen patolojilere neden olabilmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunun standart tedavisi 2000'li yılların başından beri peg-IFN + ribavirin kombinasyon tedavisi idi. Tedavinin temel amacı replikasyonun durdurulması, kalıcı viral yanıt elde edilmesi ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesidir. Bu tedavi rejimi ile ülkemizde KVY oranları %40-50 civarında olması üzerine tedaviye 3. bir antiviralin eklenmesi gündeme geldi. 2011 yılından sonra telaprevir/boceprevir gibi 3. bir antiviral ajanı tedaviye eklenmesi ile KVY oranları %70-75 bandına yükseldi. KVY oranlarının artması hastalığın progresyonunu engellemede bilinen en önemli faktörlerden biridir.

Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğer hastalığının progresyonunda; tanıda ileri yaş, diabetes mellitus, alkol tüketimi, HBV-HIV ile koinfeksiyon gibi kofaktörlerin belirleyici olduğu bilinmektedir (33,87). KVY oranlarının artması da hastalığın progresyonunu engellemede bilinen en önemli faktörlerden biridir. Bunlarla birlikte AST/ALT, FİB-4 skoru, APRİ skoru vb. birtakım skorlamalar ile hastalık progresyonunun öngörülebileceği gösterilmiştir (57,58).

Bizim çalışmamızda kronik hepatit C hastalarında siroza progresyonu tahmin ettirebilecek tüm bu parametrelerin ne kadar etkili olduğunu ve birbirleriyle kıyaslandığında siroz progresyonundaki etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda tedavisiz izlenen 18 hastaya ileri yaş, hastanın kabul etmemesi, komorbid durumlar ve yeni tedavi protokollerini bekleme isteği vb. durumlara bağlı olarak tedavi verilmedi. Tedavi alan hastaların ortalama takip süreleri daha uzun saptanmıştır ( $p=0,041$ ). Bunun sebebi tedavisiz izlenen 18 hastanın 6 tanesinin (%33,3) 2014-2015 arasında tanı almış olması ve yeni tedavileri bekleyebilecek hastalar olmasıdır. Tedavi alan hastalar içinde



en kısa takip süresi ise 2011'den sonra piyasaya sürülen telapreviri içeren 3'lü kombinasyon tedavisi alan hasta grubuna aittir.

Tedavi alan ve almayan hastalar arasında cinsiyet, yaş, diabet varlığı, genotip, AST, ALT, INR, RBC, MPV, PLT, anti-HCV, HCV-RNA laboratuvar parametreleri açısından fark saptanmamıştır. Yine AST/ALT, FİB-4, APRI skorları hesaplandığında her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Tedavi alan ve almayan hastaların yaşları arasında anlamlı farklılık görülmemekle birlikte ( $p=0,059$ ), tedavi verilmiş olan hastaların daha genç olduğu göze çarpmıştır

Kronik hepatit C hastalarında siroz insidansı %15-20 civarı, HCC insidansı ise %1-5 olarak bilinmektedir. Bizim hastalarımızda 10 yıllık siroz insidansı %24, HCC insidansı %1 saptanmıştır. Siroz gelişme orandaki artışın en önemli sebebi hastaların büyük çoğunluğunun ülkemizde baskın genotip olan ve daha agresif seyreden genotip 1 HCV ile enfekte olmasıdır. Tedavi alan hastalarda almayanlara göre 3-5-10 yıllık kümülatif siroz insidansları (%8,5 – 11 - 19,5 / %33,3 - 44,4 – 44,4 ) belirgin olarak azalmış bulunmaktadır. Karaciğer siroz gelişiminin birçok faktörden etkilendiği bilirse de önceki çalışmalarda tedavi almayan hastalarda yıllık siroz gelişme oranı %2,26 - 5 arasında gösterilmektedir (88). Tedavi almayan hastalarımızın yıllık siroz gelişme oranı (%4,44) eski çalışmalara oranla benzer saptanmıştır. Lee HJ ve ark.'nın (94) Kore'de yaptığı bir çalışmada 280 kronik hepatit C tanılı hastanın 10 yıllık izleminde tedavi almayan 58 hastanın %44'ünde karaciğer siroz geliştiği ve yıllık siroz gelişme oranının bizim çalışmamızla uyumlu olarak %4,4 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HCV için antiviral tedavi alan 82 hastada yıllık karaciğer siroz gelişme oranının (%1,95) belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.

Kronik hepatit C'de yapılan uluslararası çalışmalar sonucunda peg-IFN + ribavirin 2'li kombinasyonu ile KVY oranları genotipten bağımsız olarak %50-80 arasında saptanmıştır (89,90). Ülkemizde yaygın görülen genotip 1 için 2'li kombinasyon tedavisi ile KVY oranları %40-50 arası değişmektedir (3). Yine ülkemizde Pekgöz M ve ark.'nın (91) yaptığı bir çalışmada Peg-IFN

+ Ribavirin + Telaprevir 3'lü kombinasyonu ile genotip 1 hastalar için kalıcı viral yanıt oranlarının %74'lere kadar yükseldiği saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda tedavi alan 82 hastanın %41,5 (34)'ünde KVY sağlanmıştır. Bu hastaların 5'i kronik böbrek yetmezliği ve anemi sebebiyle tekli IFN tedavisi almıştır ve hiçbirinde KVY sağlanamamıştır. 2'li kombinasyon tedavisi alan 43 hastanın 9'unda (%20,9), 3'lü kombinasyon tedavisi alan 7 hastanın 4'ünde (%57,1) KVY sağlanmıştır. Muchutchison JG ve ark.'nın (92) yaptığı genotip 1 HCV ile enfekte 250 kronik hepatit C hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada; 2'li kombinasyon tedavisi ile KVY oranları %41, 3'lü kombinasyon tedavisi ile KVY oranları %61-67 saptanmıştır. Jacobson IM ve ark.'nın (93) yaptığı genotip 1 HCV ile enfekte 1088 tedavi deneyimsiz kronik hepatit C hastasının dahil edildiği randomize çift kör faz 3 uluslararası bir çalışmada 2'li kombinasyon ile KVY oranı %44, 3'lü kombinasyon ile KVY oranı %69-75 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da büyük çoğunluğunu genotip 1 hastaların oluşturduğu (%96) hastalarda 2'li ve 3'lü kombinasyon tedavisi ile elde edilen KVY oranları bu çalışmalarla benzer saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda hem 2'li hem 3'lü kombinasyon tedavisi alan (daha önce 2'li kombinasyon tedavisi almış ve yanıt alınamamış olması sebebiyle 3'lü kombinasyon verilmiş olan) 27 hastanın 21'inde (% 77,8) KVY sağlanmıştır. Zeuzem S ve ark.'nın (94) daha önce 2'li kombinasyon tedavisi almış ve yanıt alınamamış olan 663 hasta ile yaptığı faz 3 randomize kontrollü çalışmada; tekrar 2'li kombinasyon tedavisi verilenlerde KVY oranı %24, 3'lü kombinasyon tedavisi verilenlerde ise KVY oranı %83-88 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hem 2'li hem 3'lü kombinasyon tedavisi alan 27 hastada literatüre benzer KVY oranları saptanmıştır.

Tedavi almış olan 82 hastadan KVY sağlanan 34 hastanın hiçbirinde nüks görülmemiş, 3-5-10 yıllık takipte siroz gelişimi izlenmemiştir. Tedavi verilip KVY sağlanamayan 48 hastanın 3-5-10 yıllık takipte kümülatif siroz insidansı tedavi almamış olanlara göre daha düşük oranda saptanmıştır ( %14,6 – 18,8 – 33,3 / %33,3 – 33,3 – 44,4). C.Koh ve ark.'nın (95) yaptığı bir çalışmada 1984-2003 arasında hepatit C tanısı alıp KVY sağlanan 103

hastanın 23 yıllık takibinde hastaların 100'ünde KVY sonrası relaps gelişmemişken, sadece 3 hastada relaps gelişmiş ve bunların da sadece 1 tanesinde takipte karaciğer siroz ve takiben hepatosellüler karsinom (%0,97) gelişmiştir. Morisco F ve ark.'nın (96) yaptığı bir başka çalışmada ise 1989-2008 yılları arasında kronik hepatit C için tedavi alıp KVY sağlanan 150 hastanın medyan 8,6 yıllık takibinde hiçbirinde HCV rekürrensi izlenmemiş; ancak 2 hastada HSK gelişmiş, 1 hastada özefagus varis kanamasına bağlı ölüm saptanmış ve %0,077'lik bir mortalite oranı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda KVY sağlanan 34 hastanın hiçbirinde nüks gelişmemiş, karaciğer ilişkili mortalite gözlenmemiştir. Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda KVY sağlanan hastaların relaps ve karaciğer siroz gelişme riski yok denecek kadar azdır.

Lee HJ ve ark.'nın (88) Kore'de yaptığı bir çalışmada 280 kronik hepatit C tanılı hastanın 10 yıllık izleminde 9,3 yıllık kümülatif siroz insidansı; tedavi verilip KVY sağlanan 167 hastada %0,6, tedavi verilip KVY sağlanamayan 55 hastada %33,9, tedavi verilmemiş 58 hastada %44,4 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tedavi verilip KVY sağlanamayan hastalarda siroz riskinde bir miktar azalma olmakla birlikte 10 yıllık siroz insidansları karşılaştırıldığında (%33,3 / %44,4, p=0,446) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşturmamaktadır.

Tedavi protokolleri incelendiğinde 2'li kombinasyon tedavisi alan hastaların 10 yıllık siroz insidansı ve yıllık siroz gelişim oranı, 3'lü ve hem 2'li hem 3'lü tedavi alanlara göre, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmama ile birlikte, daha yüksek oranda saptanmıştır. Birçok faktör siroz gelişimini etkilese de; bunun en önemli sebebi 2'li kombinasyon tedavisi ile elde edilen daha düşük KVY oranları olarak göze çarpmıştır. 3'lü kombinasyon tedavisi ile artan KVY oranının karaciğer siroz gelişimini uzun vadede de azaltacağı düşünülmektedir. KVY oranlarını daha da arttıracak olan gelecek dönemdeki yeni tedavi protokolleri ile karaciğer siroz insidansının daha da azalacağı, %100'e varan KVY oranları sağlayan yeni antiviral tedaviler ile sonraki dönemde HCV'ye bağlı karaciğer siroz gelişiminin görülmemesi beklenmektedir.

Bizim çalışmamızda karaciğer siroz gelişimini etkileyen faktörleri değerlendirmek için yapılan tekli analizlere 16 parametre ( yaş, cinsiyet, AST, ALT, albumin, INR, PLT, RBC, MPV, genotip, Anti-HCV düzeyi, HCV RNA düzeyi, AST/ALT, FİB-4 skoru, APRİ skoru, KVY) dahil edildi. DM tanısı olan hastalarda, istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratmasa da ( $p=0,127$ ), literatür ile uyumlu olarak artmış oranda karaciğer siroz gelişimi izlenmiştir. Tekli analizler sonucunda karaciğer siroz gelişimi açısından anlamlı fark yaratanlar yaş, cinsiyet, PLT, AST/ALT, FİB-4 skoru, APRİ skoru, KVY olarak saptanmıştır. Erkek hastalarda ve yaş>40 olanlarda karaciğer siroz gelişme oranı daha fazla olarak tespit edilmiştir. İlerleyen yaş ile karaciğer siroz riskinin arttığı geleneksel olarak bilinmektedir ve eski çalışmalarda gösterilmiştir (97).

Amorim TG ve ark.'nın (98) karaciğer biyopsisi yapılmış HCV RNA (+) 119 hasta ile yaptığı bir çalışmada AST/ALT, FİB-4, APRİ düzeyleri ile karaciğer biyopsi sonucundaki metavir skorları kıyaslanmıştır. Buna göre bu 3 parametre de karaciğer fibrozisi ile ilişkili sonuçlanmış, FİB-4 ve APRİ skorlarının AST/ALT'ye oranla karaciğer fibrozisini öngörmeye daha iyi belirteçler olduğu saptanmıştır. Yine Pohl A ve ark.'nın (99) karaciğer biyopsisi yapılmış kronik hepatit C tanılı 211 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada AST/ALT oranının ve PLT düzeyinin karaciğer fibrozis derecesini belirlemede kullanışlı olabileceği belirtilmiştir. Shiratori Y ve ark.'nın (100) ile Bruno ve ark.'nın (101) yaptığı çalışmalarda IFN tedavisi sonrası karaciğer histolojisindeki değişiklikler saptanmıştır. Her iki çalışmada KVY sağlanan hastalarda karaciğer histolojisinin belirgin olarak düzeldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte bu iki çalışma sonucunda tedavi almayan ve tedavi alıp KVY sağlanamayan hastalarda karaciğer fibrozisinde değişiklik saptanmamıştır.

Çok değişkenli analizlere ise kaplan-meier analizinde karaciğer siroz gelişimi için istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlanan 6 parametre (PLT, MPV, AST/ALT, FİB-4 skoru, APRİ skoru, KVY) dahil edilmiştir. Tedavi alan 82 hastanın dahil edildiği cox regresyon analizine; kaplan-meier analizinde istatistiksel açıdan anlamlı çıkan trombosit sayısı (PLT), mean platelet volume (MPV), FIB-4 skoru, AST/ALT, APRİ skoru, kalıcı viral yanıt (KVY)

değişkenleri eklenmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda KVY (Hazard oranı, HR=0,279; Güven aralığı, CI=0,082-0,943; p=0,04) karaciğer siroz gelişimini belirlemede anlamlı sonuçlanan tek parametredir. Buna göre KVY sağlanan hastalarda (1-0,279) oranında azalmış karaciğer siroz riski bulunmaktadır. Camma C ve ark.'nın (102) 1,013 tedavi almamış kronik hepatit C hastası ile yaptığı bir metaanalizde KVY sağlanması ile karaciğer fibrozisinin evresinin gerilemesini sağlamada tek belirleyici faktör olarak saptanmıştır. Ferreira Sda C ve ark.'nın (103) farklı tedavi protokolleri ile (tekli IFN / IFN+RBV / peg-IFN+RBV) KVY sağlanmış 174 hasta ile yaptığı bir çalışmada, KVY sağlandıktan sonra ortalama 47 (12-156) ay takibi sonucunda hiçbir hastada HCV rekürrensi, karaciğer hastalık progresyonu ve siroz-HSK gelişimi izlenmemiştir. Backus LI ve ark.'nın (104) 12,166 genotip 1, 2904 genotip 2, 1794 genotip 3 HCV ile enfekte kohort grupları ile yaptığı çalışmada karaciğer ilişkili mortalite için her genotipe özel bazı demografik, laboratuvar ve klinik parametreler anlamlı saptanmıştır. Bütün hastalar birarada değerlendirildiğinde ise tüm genotipler için anlamlı oranda karaciğer ilişkili mortalitede azalma sağlayan tek faktör olarak KVY sağlanması saptanmıştır.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak KVY sağlanan hastalarda rekürrens ve siroz gelişmemiştir. Kronik hepatit C tanılı hastalarda karaciğer siroz gelişimi üzerine etki eden birçok faktör bilinse de kalıcı viral yanıt sağlanması siroz gelişimini önlemede bağımsız tek faktördür. Bu sonuçtan yola çıkarak yeni direkt etkili anti-viral ajanların kullanımı ile %100'e yaklaşan kalıcı viral yanıt oranlarının rekürrens ve siroz gelişimini diğer faktörlerden bağımsız olarak tamamen ortadan kaldırması beklenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. WHO: Hepatitis C. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>. July 2016.
2. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus(HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138:513-21.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
4. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
5. Ghany MG, 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.
6. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-462.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
8. Baştuğ Tanrıçı A, Bodur H. Akut Hepatit C Tanı ve Tedavisi: Literatüre Bakış. *Viral Hepatit Dergisi* 2007; 12(2): 62-7.
9. Lauer G, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
10. Echeverría N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol* 2015;7:831-45.
11. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acut hepatitis C is predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000; 288-339.
12. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: Pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003; 7-45.
13. Alberti A, Benvegno L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38 (1): 104-18.
14. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282:103-107.
15. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med. Okayama*. 2001;55(3):133-59.
16. Dolar E. Klinik karaciğer Hastalıkları; Hepatit C Virüs İnfeksiyonu. Bursa: Nobel&Güneş Yayın;2002.247-59.
17. Kumthip K, Maneekarn N. The role of HCV proteins on treatment outcomes. *Virology Journal* (2015) 12:217.

18. Cil T, Ozekinci T, Goral V, Altıntas A. Hepatitis C Virus genotypes in the southeast region of Turkey. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27(4):496-500.
19. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis*. 2008; 12(3): 239-44.
20. Hussain Z. Genomic Heterogeneity of Hepatitis Viruses (A-E): Role in Clinical Implications and Treatment. *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*. InTech.
21. Barut HŞ, Günal Ö. Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. *Klimik Dergisi* 2009; 22(2): 38-43.
22. Aygen B, Keten D, Akalın H ve ark. Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yonetimi. *Klimik Dergisi* 2014; 27(Ozel Sayı 1): 19-39.
23. Tabak F, Tosun S, Balık İ, et al. Ülkemizde HBV ve HCV seroprevalansı değişiyor mu? [Özet]. In: XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi (12-15 Nisan 2012, Antalya) Kitabı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2012: 69.
24. Mıstık R. Hepatit C virus enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 83-112.
25. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl. 1): 3-20.
26. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 2157-85.
27. Quer J, Mur JIE. Hepatitis C virus: epidemiology and prevention. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ. *Viral Hepatitis*. 4th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2014: 246-65.
28. Chopra S. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. In: *UpToDate*, Rose, BD (Ed), *UpToDate*, Wellesley, MA, 2004.
29. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units- a review. *Rev. Med. Virol*. 1999;9:101-09.
30. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Research*. 2014; 104: 62-72.
31. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(7):951-8.
32. R. Loomba, M. Rivera, R. McBurney, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 559–65.
33. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24:3-8
34. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000; 31(4):1014-8.
35. 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; 30:956-61.

36. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis.* 2007; 39(1):2-17.
37. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci.* 2006; 3(2) : 35-40.
38. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. *Principles and practice of infectious diseases.* 6 th Ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1950-81.
39. Colin C, Lanoir T, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J viral Hepat* 2001; 8: 87-95.
40. 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.
41. 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: 479-86.
42. Zein NN. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 223-35.
43. 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.
44. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting Progression to Cirrhosis in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Viral Hepat.* 2003;10(4):285-93.
45. Hatzakis A, Katsoulidou A, Kaklamani E, et al. Hepatitis C virus 1b is the dominant genotype in HCV-related carcinogenesis: a case-control study. *Int J Cancer.* 1996;68(1):51–3.
46. Benvegnu L, Pontisso P, Cavalletto D, Noventa F, Chemello L, Alberti A. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology.*1997;25(1):211–5.
47. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009; 29:89-99.
48. Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48:657-65.
49. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis* 2011; 31:331-9.
50. Costentin CE, Roudot–Thoraval F, Zafrani ES et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 54: 1123-9.



51. Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M, Trépo C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int.* 2007; 27(3):335-9.
52. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998; 27:1730-5.
53. Monto A, Patel K, Bostrom A, et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004; 39:826-34.
54. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28:805-9.
55. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2000;31(4):828-33.
56. Sinn DH, Gwak GY, Shin JU, et al. Disease progression in chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase levels. *World J Gastroenterol.* 2013;19(14):2256-61.
57. Borsoi Viana MS, Takei K, Collarile Yamaguti DC, Guz B, Strauss E. Use of AST platelet ratio index (APRI Score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2009;8(1):26-31.
58. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46(1):32-6.
59. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD et al. Predicting Cirrhosis in Patients With Hepatitis C Based on Standard Laboratory Tests: Results of the HALT-C Cohort. *Hepatology.* 2005; 42(2):282-92.
60. S. Lens, F. Torres, M. Puigvehi et al. Predicting the development of liver cirrhosis by simple modelling in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 364–74.
61. Ghany MG, Lok AS, Everhart JE, et al. HALT-C Trial Group. Predicting clinical and histologic outcomes based on standard laboratory tests in advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2010; 138(1):136-46.
62. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2006; 13(1): 34-41.
63. 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.
64. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet.* 2008; 372 (9635): 321-32.
65. 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.
66. 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.

67. Lorenz R, Endres S. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of acute hepatitis C in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 24 Ocak 2014]. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-acute-hepatitis-c-in-adult>.
68. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2010; 14(1): 169-76.
69. Omata M, Kanda T, Yu ML, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatology Int.* 2012; 6(2): 409-5.
70. 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.
71. 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.
72. Zeuzem S, Hulcrantz R, Bourliere M et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with genotypes 2 or 3. *J Hepatol.* 2004; 40(6):993-9.
73. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13): 1207-17.
74. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63(1):199-236.
75. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Impact of sustained virologic response to pegylated interferon/ribavirin on all-cause mortality by HCV genotype in a large real-world cohort: The US Department of Veterans Affairs' experience. *Hepatology* 2010; 52: 428.
76. Russo MW. Antiviral therapy for hepatitis C is associated with improved clinical outcomes in patients with advanced fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4:535-9.
77. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010; 52(3):833-44.
78. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9(6):509-516.
79. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol.* 2008; 49(4):634-51.
80. El-Shamy A, Shoji I, El-Akel W, et al. NS5A Sequence Heterogeneity of Hepatitis C Virus Genotype 4a Predicts Clinical Outcome of Pegylated-Interferon-Ribavirin Therapy in Egyptian Patients. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(12): 3886–3892.
81. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010; 139(1):120-9.

82. Liao XW, Ling Y, Li XH, et al. Association of genetic variation in IL28B with hepatitis C treatment-induced viral clearance in the Chinese Han population. *Antivir Ther.* 2011; 16(2):141-7.
83. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, et al. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(3):297-305.
84. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 53: 1118-26.
85. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; 46 (4): 971-81.
86. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin. *J Hepatol.* 2005; 43:425-33.
87. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009; 29(1):74–81.
88. Lee HJ, Yeon JE, Yoon EL et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha: risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in a single center over 10 years. *Intervirol.* 2015;58(1):14-21.
89. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(13):975-982.
90. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140(5):346-55.
91. Pekgöz M, Gürel S, Kiyici M, Gülten M, Dolar E, Nak SG. Retreatment of Chronic Hepatitis C Infection with Telaprevir : Turkey Experience. *Acta Gastroenterol Belg.* 2016; 79(1):18-22.
92. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009; 360(18):1827-38.
93. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. ADVANCE Study Team. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-16.
94. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. REALIZE Study Team. *N Engl J Med* 2011; 364:2417-28.
95. Koh C, Heller T, Haynes-Williams V et al. Long-term outcome of chronic hepatitis C after sustained virological response to interferon-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(9):887-94.
96. Morisco F, Granata R, Stroffolini T et al. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(18):2793-8.
97. Pol S, Fontaine H, Carnot F, et al. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison

- between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol.* 1998; 29(1):12-9.
98. Amorim TG, Staub GJ, Lazzarotto C et al. Validation and comparison of simple noninvasive models for the prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2012;11(6):855-61.
  99. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(11) : 3142-6.
  100. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132(7): 517–24.
  101. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long term prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(5):1147-58.
  102. Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004; 39:333-42.
  103. Ferreira Sda C, Carneiro Mde V, Souza FF, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C with sustained virologic response to interferon. *Braz J Infect Dis.* 2010;14(4):330-4.
  104. Backus LI, Boothroyd DB, Philips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9(6):509-16.

## TEŞEKKÜR

İyi bir hekim olma hedefiyle çıktığım yolda ara kademelerden biri olan İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Bu süreçte mesleğimin tüm detaylarını öğrenmek ve hastalarımaya fayda sağlayabilmek için üzerime düşeni yapmaya çalışırken desteğini hissettiğim herkese teşekkür etmek isterim.

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca ve tezimin planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında benden desteğini esirgemeyen çok değerli tez danışmanım, Tıp Fakültesi Dekanı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Selim Gürel'e sabrı ve içtenliği için teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca bugünlere gelmemde emeği geçen tüm İç Hastalıkları ABD, Kardiyoloji BD, Göğüs Hastalıkları BD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları BD ve Radyoloji ABD öğretim üyelerine,

Sıkıntılı asistanlık sürecini benimle birlikte paylaşan ve bu süreci keyifli hale getiren birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bugüne kadar aralıksız devam eden özveri ve destekleri sebebiyle başarılarımda önemli pay sahibi olduklarını düşündüğüm anneme, babama ve abime, yoğun uzmanlık eğitimim boyunca bana olan güvenini ve sevgisini her zaman hissettiren nişanlıma teşekkür etmek isterim.

Dr.Coşkun Özer DEMİRTAŞ

## ÖZGEÇMİŞ

01.01.1989 tarihinde Adana ili Seyhan ilçesinde doğdum. 1994 yılında Adana'da eğitim ve öğrenimime başladım. İlköğretimin ilk 3 yılını İsmet İnönü İlköğretim Okulu'nda tamamladım. İlköğretim 4. sınıftan itibaren Tarsus Amerikan Koleji SEV Okulları'nda okudum ve 8 yıllık ilköğretimimi tamamladım. 2003-2006 yılları arası liseyi Özel Çukurova Bilfen Koleji'nde okudum. 2006-2012 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 2012 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde iç hastalıkları ihtisasında başladım. Halen burada araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

Dr. Coşkun Özer Demirtaş