



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

KRONİK HEPATİT-C TANILI HASTALARDA ÜÇLÜ TEDAVİ
(TELAPREVİR, PEGİLE-İNERFERON ALFA VE RİBAVİRİN) REJİMİNİN
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Uzm. Dr. Murat PEKGÖZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2014



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

KRONİK HEPATİT-C TANILI HASTALARDA ÜÇLÜ TEDAVİ
(TELAPREVİR, PEGİLE-İNERFERON ALFA VE RİBAVİRİN) REJİMİNİN
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Uzm. Dr. Murat PEKGÖZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2014



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

KRONİK HEPATİT-C TANILI HASTALARDA ÜÇLÜ TEDAVİ
(TELAPREVİR, PEGİLE-İNTERFERON ALFA VE RİBAVİRİN) REJİMİNİN
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

Uzm. Dr. Murat PEKGÖZ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Selim GÜREL

Bursa-2014

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	22
Tartışma ve Sonuç.....	29
Kaynaklar.....	32
Teşekkür.....	35
Özgeçmiş.....	36

ÖZET

HCV infeksiyonu HBV ile birlikte kronik viral hepatit nedenleri içerisinde en sık yer alan etkidir. Kronik HCV infeksiyonun, uzun dönemde karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomaya yol açabilmesi nedeniyle uygun ve etkin ilaçlarla tedavi edilmesi gerekmektedir. Klasik Pegile-interferon alfa ve ribavirin içeren ikili tedavi rejimi ile hastaların ancak % 40-50'sinde kalıcı viral yanıt elde edilmekteydi. Yanıtsız hastaların ikili tedavi ile yeniden tedavisi düşük kalıcı viral yanıtlara yol açmakta idi. Direkt etkili antiviral ilaç grubundan olan telaprevir proteaz inhibisyonu yaparak etki göstermektedir. Faz çalışmalarında telaprevirin, Pegile-interferon alfa ve ribavirin ile kombine edildiği üçlü tedavi rejimi ile kalıcı viral yanıt oranı %75-80'lere kadar çıkmaktadır. Aynı zamanda üçlü tedavi rejimi uygun hasta grubunda daha kısa süre tedavi imkanı sağlamaktadır. Böylece daha az yan etki görülmekte ve tedavi maliyeti azalmaktadır. Bu çalışmada kronik HCV tanısı olup üçlü antiviral tedavi (telaprevir, pegile-interferon alfa ve ribavirin) almış olan hastalarda tedavinin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız Ocak 2013 – Eylül 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilmekte olan kesin tanı almış toplam 50 kronik hepatit C olgusu ile yapıldı. Telaprevir, pegile-interferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisi almış olan hastalar kalıcı viral yanıt ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Belli periyotlarda hastaların HCV-RNA ve hemogram düzeyleri ölçüldü. Kalıcı viral yanıt oranı %74 olarak saptandı. Aynı zamanda sirotik hastalarda yanıt %61,5 olup ikili tedaviye göre bariz yüksek bulundu. Çalışmamızın sonucu literatürdeki diğer çalışmalarla benzer oranda idi. Sonuç olarak; kronik hepatit C infeksiyonunda, telaprevir içeren üçlü kombinasyon tedavisi, klasik Peg-IFN α ve ribavirin tedavisine göre anlamlı olarak daha iyi olup şu an için kronik HCV hastalarında standart tedavi olarak verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Kronik HCV, Telaprevir, kalıcı viral yanıt

SUMMARY

The Effectivity and Safety of Triple Therapy (Telaprevir, Pegile-Interferon Alfa and Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis-C

HCV infection together with HBV are the most common factors among the reasons of chronic viral hepatitis. Chronic HCV infection should be treated with appropriate and effective medications because of its potential of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Sustained virologic response had been achieved by the dual treatment regimen involving classical Pegile-interferon alpha and ribavirin in only 40-50 % of patients. Retreatment by the dual treatment causes the lower sustained viral responses in patients who had no response. Telaprevir which is a member of direct acting antiviral medication group acts via protease inhibition. In phase trials, the rate of sustained viral response increases up to 75-80 % with the triple treatment regimen if telaprevir is combined with Pegile-interferon alpha and ribavirin. Also, triple treatment regimen provides an opportunity for shorter treatment duration in suitable patients. Thus, less adverse event are seen and cost of treatment can be decreased. In the present study, we aimed to assess the efficiency and safety of triple antiviral treatment (telaprevir, Pegile-interferon alpha and ribavirin) in patients diagnosed with chronic HCV. Our study included totally 50 cases diagnosed with definite chronic hepatitis C and followed and treated in Uludağ University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Gastroenterology Division between January 2013 and September 2014. The patients treated with combination of telaprevir, Pegile-interferon alpha and ribavirin were evaluated for sustained viral response and adverse events. The HCV-RNA and hemogram levels of patients were measured at regular intervals. The sustained viral response rate was 74 %. Additionally, in cirrhotic patients, the response rate was 61.5 % which was significantly higher compared to the dual treatment. The results of our study are in concordance with the rates of the other studies in

literature. In conclusion, the triple combination treatment including telaprevir is significantly better than classical Peg-IFN α and ribavirin treatment for chronic hepatitis C infection and it should be given as standard treatment in chronic HCV patients for the present.

Key words: Chronic HCV, Telaprevir, sustained virologic response.

GİRİŞ

Kronik Hepatit-C (HCV) infeksiyonu tüm dünyada kronik karaciğer hastalıklarının başlıca nedenlerinden bir tanesidir. HCV infeksiyonunun uzun dönemde meydana getirebileceği etkiler hayli değişkendir. Karaciğerde minimal histopatolojik değişikliklerden yaygın fibrozise, siroza ve sirotik karaciğer zemininde hepatoselüler karsinom (HCC)'ya kadar farklı tablolar meydana getirebilir (1). Dünya üzerinde yaklaşık 160 milyona yakın insanın HCV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Fakat birçok insan infekte olduğunun farkında bile değildir (2). Bu hastaların yaklaşık %30'unda siroz gelişmekte, siroz gelişenlerin ise yılda yaklaşık %5'inde dekompanseasyon veya HCC gelişmektedir. Batı toplumunda kronik HCV infeksiyonu karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir (3). Henüz aşısı olmadığı için ilerki yıllar içinde en önemli kronik hepatit etkenlerinden biri olmaya devam edeceği varsayılmaktadır. Kronik Hepatit-C'li tüm hastalar antiviral tedavi için potansiyel adaydırlar ve tedavi için uygun tüm hastalar tedavi edilmelidirler (4). Yakın zamana kadar kronik HCV'de pegile-interferon α (Peg-IFN α) ve ribavirin kombinasyonu standart tedavi rejimi olarak kullanılmaktaydı. Ancak her hastanın tedavi edilememesi ve tedavi edilen her hastada tedavinin başarılı olamaması nedeniyle bu kombinasyon gerekli ihtiyacı karşılamaktan uzak idi. Ayrıca genotip 2 ve 3 infeksiyonlarında %80'lere ulaşan başarı şansı, genotip-1 ile infekte hastalarda %40-50 civarlarında kalmakta idi (5). Bu; tüm dünyada ve ülkemizde baskın tipin genotip-1 olduğu düşünüldüğünde tedavisi başarısız ve yetersiz olan önemli sayıda kronik HCV hastası olduğu anlamına gelmektedir. İnterferonlar ve ribavirinin HCV tedavisindeki rolleri tam olarak bilinmemekle beraber doğrudan virüsün yaşam mekanizmalarına etki etmedikleri ortadadır. Bu yüzden son yıllarda özellikle HCV'nin yaşam siklusundaki mekanizmalara doğrudan etki eden yeni moleküller geliştirilmiştir. Bunlara doğrudan etkili antiviraller denilmektedir. 2011 yılından itibaren HCV'nin gerek yapısal gerekse yapısal olmayan proteinlerini parçalayan proteaz enzimini bloke ederek, virüsün

çoğalmasını durduran proteaz inhibitörlerinin kullanıma girmeye başlamasıyla HCV tedavisinde yeni bir dönem başlamış bulunmaktadır. Ve yeni tedavi standartında genotip-1'li hastalar için proteaz inhibitörü+ pegile-interferon α (Peg-IFN α)+ ribavirin kombinasyonu şeklinde üçlü tedavi olarak yerini almıştır (6). Proteaz inhibitörü olan ilaçlar arasında Telaprevir (TVR) ve Boceprevir (BOC) bugün için Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından, faz çalışmalarını tamamlayıp ruhsat alabilmişlerdir.

1. Kronik HCV İnfeksiyonu İle İlgili Genel Özellikler

1.1. Epidemiyoloji ve Bulaş Yolları

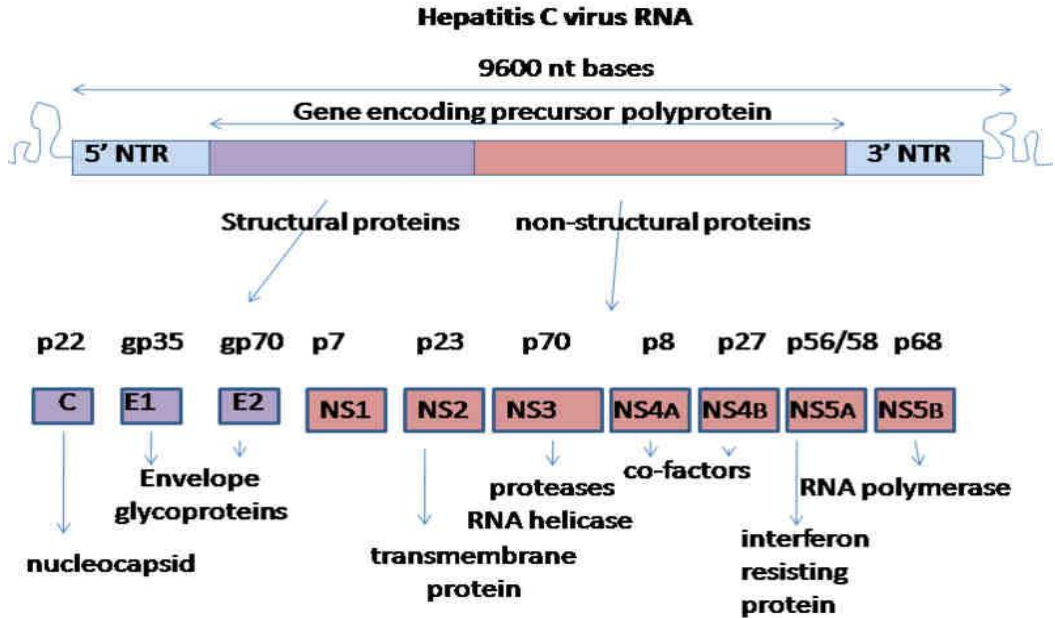
HCV infeksiyonu tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. İnfeksiyonun yaygınlığı daha çok kan donörlerinde ve toplum taramaları ile araştırılmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık %2.35'i, tahminen yaklaşık 160 milyon insan virüs ile infektidir (3). Bulaştaki bölgesel risk faktörleri ve HCV'nin genomik farklılıklarından dolayı her coğrafyadaki hatta aynı ülkede farklı bölgelerdeki prevalans aynı değildir. Batı Avrupa'da prevalans %0,4 ile %3 arasında değişmektedir. Mısır'da ortalama %9 olmakla birlikte bazı kırsal kesimlerde %50'e varan oranlarda görülebilmektedir (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni vakaların insidansının 38000/yıl olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)'nin yaptığı taramada %0,7 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD)'nin yaptığı çalışmada ise bu oran %0,95 olarak sonuçlanmıştır (8, 9). VHSD'nin çalışmasında bölgesel farklılıklar da saptanmış ve en düşük prevalansın Ege Bölgesinde olduğu görülmüştür. Farklı yaş gruplarında prevalans değişmekle beraber 50 yaşından sonra prevalansın belirgin şekilde arttığı dikkati çekmiştir. Nefroloji ve Transplantasyon Derneği'nin çalışma raporuna göre HCV açısından rezervuar ve önemli bir risk grubu olan kronik böbrek yetmezliği ve renal transplantasyon yapılmış vakalarda anti-HCV pozitifliği %8,5'lara kadar çıkmaktadır. Transplantasyon yapılmış olanlarla hemodiyaliz hastaları

arasında bir fark görülmezken, periton diyalizi uygulananlarda daha düşük bir prevalans görülmektedir (sırasıyla %8,4, %8,5 ve %4,5) (10). Sağlık çalışanlarında ise beklenenden farklı olarak toplumdaki ve kan donörlerindeki prevalanstan daha yüksek olmadığı gibi çoğu çalışmada daha düşük bulunmuştur. Farkındalığın artması, universal korunma önlemlerinin uygulanması ve HCV'nin hepatit B'ye göre daha düşük infeksiyöziteye sahip olması bunda rol oynamış olabilir.

HCV'nin bulaşma yollarının başında özellikle parenteral bulaş ilk sırada gelmektedir. Bunlar içerisinde özellikle 1990 yılından önce yapılan kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, intravenöz ilaç ve uyuşturucu madde bağımlılığı, hemodiyaliz, organ transplantasyonu, tatuaj ve akupunktur sayılabilir. Hemodiyaliz hastalarında risk; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve ilgili üniteye HCV prevalansı ile ilişkilidir. Non-parenteral bulaşta ise anneden bebeğe vertikal geçiş, cinsel yolla bulaş, aile içi bulaş sayılabilir. Fakat vertikal geçiş ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Bu konu ile ilgili yapılan sistematik çalışmalarda çoğu human immunodeficiency virus (HIV) negatif gebe popülasyonda HCV bulaşı %10'un altında bulunmuştur. HIV koenfekte annelerde ise bu oran daha yüksek çıkmıştır (11). Sınırlı sayıda çalışma ise artmış maternal viral yük ile bulaş riskinin arttığını desteklemektedir. Bulaşların neredeyse tamamının viremi düzeyi $\geq 10^6$ kopya/mL olanlarda olduğu gözlenmiştir. HCV anne sütünden izole edilmiş olsa da anne sütü ile beslenen ve beslenmeyen infantlar arasında bulaş oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır (12). HCV'nin cinsel yolla bulaşı ile ilgili mevcut veriler oldukça değişkendir ve bildirilen oranlar %0-3 arasındadır. Bazı yazarlar ise çok sayıda cinsel partnerin bulaş için risk faktörü olabileceğini söylemektedirler (13). Bütün bunlarla birlikte Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'e bildirilen olguların %40'ından fazlasında hali hazırda tespit edilebilen herhangi bir risk faktörü mevcut değildir (14).

1.2. HCV'nin Virolojik ve Moleküler Özellikleri

HCV; 1989 yılında non-A non-B hepatitli insanların kanları ile infekte edilen şempanzelerin plazmalarından klonlanarak ilk kez ortaya konmuştur (15). 50 nm çapında, 9,6 kilobazlı, zarflı, tek sarmal RNA genomu bulunan Flaviviridae ailesinden bir virüstür. HCV insana bulaştığında hepatotropik özelliği nedeniyle doğrudan karaciğer hepatositlerindeki reseptörlere yapışır. Hepatosit içine girdikten sonra zarfından sıyrılarak 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. Virüsün yapısal proteinleri sinyal peptidaz, yapısal olmayan (non-structural) proteinleri ise proteaz enzimi ile poliproteinden ayrıştırılır. mRNA'lar kalıp görevi yaparak bu proteinlerin kopyalanmasını ve virüsün replikasyonunu sağlarlar. Üretilen bu proteinler toplanıp yeni virüsler oluştuktan sonra hücreden dışarıya eksositoz yoluyla atılırlar.



Şekil-1: HCV genomunun yapısı.

Core proteini virüsün nükleokapsidini oluşturur. Hücresel protoonkogenlerle transkripsiyonel düzeyde etkileşerek hücre proliferasyonunu artırdığı ve bunun da hepatoselüler karsinom patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. E1/E2 heterodimerleri zarf glikoproteinleri olup dolaşımında LDL ve VLDL gibi betalipoproteinlere bağlanırlar. HCV'nin bu lipoproteinler aracılığı ile LDL reseptörlerine tutunduğu ve hücre içine alındığı düşünülmektedir. NS2 ise bir transmembran polipeptidi olup zarf glikoproteinleri ile nükleokapsidi birbirine bağlar. NS3 proteini üç ayrı enzim aktivitesine sahiptir: serin proteaz, NTPaz, RNA/DNA helikaz aktivitesidir. NS5B proteinin ise bir RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi olduğu düşünülmektedir. NS5A proteinin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu proteinin 2209 ile 2248. aminoasitleri arasında kalan bölgenin interferon tedavisine yanıt ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (16).

Farklı HCV kökenlerinde diğer RNA virüslerinde olduğu gibi genomda önemli ölçüde dizi değişikliği görülür. Zarf proteinlerini kodlayan genlerde değişkenlik en fazladır. Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde virüsün genomu boyunca protein dizisi benzerlikleri olduğu görülmüş ve bunları grup ile altgruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul edilen sınıflandırmaya göre genotiplerin ana tipleri rakamlar ile (1, 2, 3, ... gibi), alt tipleri ise küçük Latin harfleri (a, b, c, ... gibi) ile adlandırılmaktadır. Günümüzde bazı araştırmacılar 6 temel HCV tipi ve 11 subtip (1a-c, 2a-c, 3a, 3b, 4a, 5a ve 6a) tanımlamışlardır. 1, 2 ve 3 no'lu genotipler tüm dünyada yaygın olarak bulunurken bazı tipler belirli coğrafik bölgelerde daha sıktır. Yemen, Kuveyt, Irak, Suudi Arabistan, Zaire, Gabon ve Gambia'da tip 4 enfeksiyonlar daha sık görülür. Güney Afrika'da HCV genotip 5a, Hong Kong'da tip 6a daha fazladır. Türkiye, Doğu ve Güney Avrupa'da en fazla görülen genotip 1b'dir. Ülkemizde ayrıca tip 2a, 3a ve 4 enfeksiyonlara da rastlanılmıştır. HCV tip 1 (özellikle tip 1b) enfeksiyonlarında kronik aktif hepatit ve siroz gelişim riskinin daha yüksek olduğu ve interferon tedavisine yanıtın tip 2 ve 3 HCV enfeksiyonlarına göre daha düşük olduğu

gözlenmiştir. HCV'nin genetik sıralaması yüksek hızlı spontan mutasyonlarla karakterizedir. Birkaç nükleotidlik fark dışında birbirine benzer özellikler taşıyan mutantlara türümsü (quasispecies) denilir. Bunlar virüsün insan immun sisteminden kaçışının ve etkili aşı geliştirilmesindeki başarısızlığın ana nedenidir (17-20).

1.3. HCV İnfeksiyonu ile İlgili Laboratuvar Testleri

HCV genomunun klonlanmasından sonra anti-HCV saptamaya yönelik olarak, NS4 bölgesinden köken alan rekombinan bir proteine (c100-3) karşı antikor saptayan ilk kuşak testler ortaya çıkarılmıştır. Daha sonra core bölgesinden c22 ve NS3 bölgesinden c33 antijenlerinin kullanılmasıyla yeni kuşak testler kullanıma girmiştir. Böylece serokonversiyonun daha erken dönemde saptanabilmesi sağlanmıştır (21). Nükleik asit testleri, HCV-RNA'yı kalitatif veya kantitatif olarak saptayan testlerdir. Kalitatif ölçüm testleri; konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time PCR veya transkripsiyonel aracılı genişletme (TMA) kullanılarak hedef büyütme esasına dayalı ölçümlerdir. Mevcut tüm ticari ölçüm yöntemleri 50 IUml^{-1} veya daha az HCV-RNA'yı saptayabilir. Konvansiyonel PCR bazlı ölçümlerin HCV-RNA saptama alt limitleri 50 IUml^{-1} , real-time PCR'ın $10\text{-}30 \text{ IUml}^{-1}$ ve TMA bazlı ölçümlerin ise 10 IUml^{-1} 'dir. Kantitatif ölçümler ya hedef büyütme tekniklerine (konvansiyonel PCR veya real-time PCR) ya da sinyal yükseltme tekniği (dallanmış DNA) temelinde yapılır. Dallanmış DNA ve konvansiyonel PCR temelli kantitatif ölçümlerin saptama limitleri kalitatif ölçüm yöntemlerine göre daha yüksektir (22). HCV enfeksiyonun başlangıcından antikor yanıtının ortaya çıkmasına kadar geçen süre (pencere dönemi) ortalama 12 haftadır. Ancak bu süre 6 aya kadar uzayabilir. İmmünsüprese bireylerde ise antikor yanıtı hiç ortaya çıkmayabilir. PCR ile HCV enfeksiyonu bulaşmayı izleyen ilk 3-10 gün içinde saptanabilir.

Tablo-1: HCV-RNA ölçümünde kullanılan kantitatif testler.

Test	Üretici	Yöntem	En düşük saptama sınırı (analitik duyarlılık)	Dinamik aralık (kantitasyon aralığı)
Cobas Taqman HCV	Roche	Otomatik ekstraksiyon RT PCR	15 IU/mL	46-69 milyon IU/mL
Abbott real-time PCR	Abbott	Otomatik ekstraksiyon sonrası real- time PCR	12-30 IU/mL	12-100milyon IU/mL
Amplicor	Roche	Manuel ekstraksiyon sonu RT PCR	PCR 600 IU/mL	600-500 bin IU/mL
LCx	Abbott	Manuel ekstraksiyon sonu RT PCR	25 IU/mL	25-2 milyon IU/mL
VERSANT 3,0	Siemens	bDNA	615 IU/mL	615-7 milyon IU/mL

HCV: Hepatit C, **RNA:** Ribonükleik asit, **RT PCR:** Real-time polimeraz zincir reaksiyonu, **DNA:** Deoksiribonükleik asit.

1.4. Patogenez ve İnfeksiyonun Doğal Seyri

HCV infeksiyonu konakçıya parenteral yoldan girer. Olasılıkla kapsidindeki E1 proteini aracılığıyla hepatosit yüzeyindeki LDL reseptörüne bağlanır ve hücreye girer. Hücre içersinde kılıfından ayrılan viral RNA replikasyon için gerekli olan proteinlerin sentezi için translasyona uğrar. RNA replikasyonu ise RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi sayesinde düz endoplazmik retikulumda meydana gelir. Replikasyon sırasında sık sık mutasyonlar olur ve böylece hastada aynı anda az çok farklı genotiplere sahip virüsler bir arada bulunur. Bu özelliğin infeksiyonun kronikleşmesinde ve aşı çalışmalarının çıkmaza girmesinde büyük rolü vardır. Replikasyon ürünü RNA'lar ile sentezlenmiş olan viral peptidlerin birleşmesiyle meydana gelen yeni viryonlar hücre zarından tomurcuklanarak hepatositi terkederler.

HCV ile temastan sonra inkübasyon süresi 2-26 hafta arasında değişmekle beraber ortalama 6-8 haftadır. Primer hastalık genellikle asemptomatik olup hastaların %15-30'unda semptomatik akut hepatit gelişir. Sıklıkla çabuk yorulma, halsizlik, hafif letarji, miyalji gibi non-spesifik semptomların yanı sıra sarılık gözlelenebilir. Akut hepatit C'li hastaların çoğu subklinik ve anikterik olduğu için bu dönemde tanı koymak oldukça güçtür.

Bazı hastalarda HCV kendini ekstrahepatik bulgularla gösterebilir. Temastan sonra genellikle karaciğer enzim yükselmesinden 1-4 hafta önce, kanda HCV-RNA pozitifleşir. Anti-HCV antikoru virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir. Akut hepatit C vakalarının % 15-20'si tam olarak iyileşirken geriye kalan kısım kronikleşir (23).

HCV-RNA'nın saptanmasından sonra 6 ay veya daha uzun süre varlığını devam etmesi kronikleşme olarak tanımlanır. Kronikleşme oranları çocuk ve genç bayanlarda %50-60 arasında iken daha yaşlı bireylerde bu oran %90'lara kadar çıkmaktadır (24). HCV infeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz veya son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Genellikle başka bir amaçla yapılan kan tetkiklerinde tesadüfen ortaya çıkar. Kronik HCV'de halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, bulantı, eklem ağrısı gibi non-spesifik semptomlar görülebilir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri genellikle normalin 3 katından yüksek olmaz. Ayrıca hastaların yaklaşık 1/3'ünde ALT normal ya da normale yakın olabilir. Karaciğer biyopsisi genellikle kronik HCV infeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirmesinde fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesi için önerilir. Ancak karaciğer biyopsisinin her zaman yeterli miktarda örnek alınamaması, karaciğerin farklı bölgelerinde farklı histolojik özelliklerin görülebilmesi ve biyopsiye bağlı gelişebilen komplikasyonlar gibi bazı sınırlamaları mevcuttur. Bu nedenle biyopsiye alternatif Fibrotest-Actitest gibi bazı non-invazif testler geliştirilmiştir (25-26).

Tablo-2: Kronik HCV'nin ekstrahepatik bulguları.

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

HCV: Hepatit C.

Kronik HCV infeksiyonunun uzun dönemdeki major komplikasyonları arasında; karaciğer fibrozisi, siroz, portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom yer almaktadır. Bu komplikasyonlar genellikle infeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde ortaya çıkar. Bir kere sirotik evre başladıysa HCC gelişme riski her yıl yaklaşık %1-5 arasındadır. HCC tanısı konulan hastaların %33'ü muhtemelen tanıdan sonraki ilk yıl içinde öleceklerdir (27). Hepatit C'ye bağlı sirozun progresyonu hayli değişkendir. Fibrozise ilerleyen süreçte eşlik eden bazı durumların varlığı fibrozisin hızını belirlemede etkin olabilir. İnfeksiyon yaşının fazla olması, erkek cinsiyet, kronik alkol tüketimi, obezite, insülin direnci, tip-2 diyabet, immünsüpresyon (solid organ transplantasyonu sonrası, tedavi edilmemiş HIV infeksiyonu gibi) durumlar karaciğer fibrozisinin daha hızlı ilerlemesi açısından risk faktörleridir. Sigara ve uyuşturucu kullanımı

inflamasyonu artırarak fibrozisi hızlandırabilir. Kahve tüketimi düşük inflamatuvar aktivite ile ilişkili olup, fibrozisin ilerlemesinde yavaşlama ve HCC gelişim riskini azalttığı yönünde görüşler mevcuttur (28-33).

2. Kronik HCV İnfeksiyonunda Güncel Tedaviler ve Tedavi Yönetimi

2.1. Kronik HCV Tedavisinde Amaç ve Sonlanım Noktaları

Kronik HCV infeksiyonunda tedavinin primer amacı; HCV infeksiyonunu eradike ederek, karaciğer nekroinflamasyonu, fibrozis, siroz, HCC ve nihayetinde ölüm gibi, HCV ile ilişkili hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonların önlenmesidir. Tedavinin hedefleri arasında serum aminotransferazların normalizasyonu, HCV-RNA'nın serumda saptanamaması, karaciğerdeki histolojik bulguların iyileşmesi yer almaktadır. Günlük pratikte kalıcı viral yanıt (KVY) bu hedeflerin indirekt değerlendirilmesinde kullanılır. KVY; tedavi bitiminden 24 hafta sonra HCV-RNA'nın saptanamaması olarak tanımlanır. HCV-RNA ölçümünde alt limiti < 15 IU/mL'e kadar saptayabilen duyarlı moleküler metodların kullanılması gerekmektedir. Kalıcı viral yanıt sağlanan hastalarda, yanıtın hastaların büyük bir kısmında sürekli olduğu, klinik iyileşme ve hastalığın durması ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli izlem çalışmaları KVY'ın hastaların %99'undan fazlasında HCV'nin kür olduğuna tekabül ettiğini göstermiştir (34). Genellikle tedavi sonu yanıt ve tedavi bitiminden sonraki 24. hafta yanıtları değerlendirilmektedir. Sirozlu hastalarda ise HCV eradikasyonu dekompanseasyon oranını azaltmakta, ayrıca HCC riskini de tam olarak ortadan kaldırmaya da azaltmaktadır. Bu hastalarda tedavi bittikten sonrada HCC taraması yapılmaya devam edilmelidir.

2.2. Tedavi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Kronik HCV'li tüm hastalar antiviral tedavi için potansiyel aday olarak kabul edilmiştir. Tüm tedavi almamış hastalarda ve HCV'ye bağlı kompanse kronik karaciğer hastalığı olanlarda, tedavi olmayı istedikleri ve tedavi gereklerine uymayı kabul ettikleri takdirde, tedavi için de herhangi bir

kontrendikasyon yok ise tedavi endikedir. İleri fibrozisi olan (METAVİR skoru F3 ya da F4) hastalar ile semptomatik kriyoglobulinemi veya HCV immün kompleks nefropati gibi klinik olarak önemli ekstrahepatik bulguları olanlarda tedavi ertelenmekten ziyade planlanmalıdır. Fibrozisi olmayan veya minimal derecede olan hastalarda tedavinin zamanlaması tartışmalıdır. Yeni geliştirilmekte olan ilaçların kullanıma girmesi için bir süre beklenebilir. Bu durumda; hastanın yaşı, komorbid durumlar, hastalığın progresyon hızı gibi etkenler göz önünde bulundurularak tedavi kararı bireyselleştirilmelidir. Genotip-1 HCV'li olup daha önce Peg-IFN α , ribavirin kombinasyon tedavisi başarısız olmuş olan hastalar, proteaz inhibitör bazlı üçlü tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Tedavi vermeden önce kombine tedavide kullanılan ilaçların potansiyel yan etkileri ve mevcut eşlik edebilecek olan sistemik hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Major depresyon, psikoz, epilepsi, solid organ transplantasyonu, gebelik, uygun kontrasepsiyon yöntemi kullanmayı istememe, ciddi kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, kontrolsüz diyabet, ciddi obstruktif akciğer hastalığı, tedavi edilmemiş hipertiroidi, dekompanse karaciğer yetmezliği ve antiviral ilaçlara karşı aşırı duyarlılık durumlarında tedavi kontrendikedir (35).

2.3.Tedavi Öncesi Değerlendirme

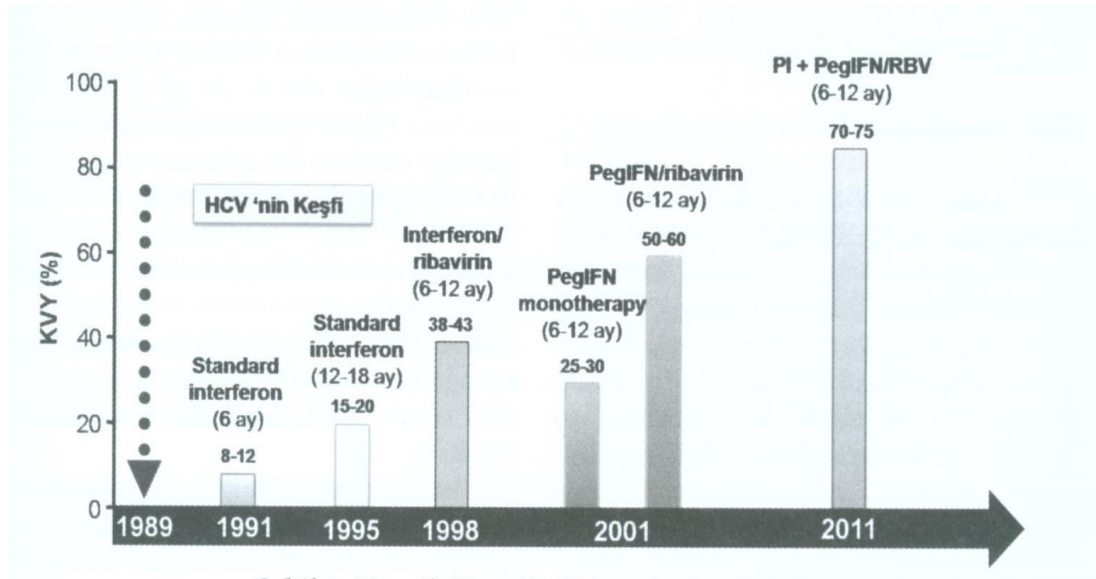
Kronik karaciğer hastalığına yol açan başka nedenler hastalığın progresyonu ve doğal seyri üzerine olası etkileri sebebiyle antiviral tedavi başlanmadan önce sistematik olarak araştırılmalıdır. Özellikle hepatit-B ve HIV gibi diğer hepatotrop virüsler için gerekli testler yapılmalıdır. Alkol kullanımı özellikle sorgulanmalı, eğer alkol tüketimi varsa muhakkak ilgili bölümlerce hasta konsülte edilmelidir. Otoimmün hastalıklar, genetik veya metabolik karaciğer hastalıkları ve muhtemel ilaç ilişkili hepatotoksite açısından hastalar dikkatlice değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığının ciddiyeti, özellikle siroz olup olmadığı saptanmalıdır. Sirozun klinik olarak kanıtları mevcutsa karaciğer biyopsisi ile teyit etmeye gerek yoktur. Fakat bu hastalar mutlaka HCC açısından taranmalıdırlar. Karaciğer biyopsisinin ciddi komplikasyon riski çok düşüktür (1/4.000-1/10.000). Fakat biyopsinin

yapılamadığı durumlarda karaciğer stiffness ölçümü ve fibrozis panel testleri gibi non-invaziv testler kullanılabilir.

Tedaviden önce her hastanın mutlaka HCV-RNA düzeyi ve genotipi belirlenmelidir. Yine hemogram, tiroid fonksiyon testleri, rutin biyokimyasal testler görülmelidir. İnterlökin-28B (IL-28B) tipi bazı durumlar için faydalı bilgiler sağlayabilir. Fakat tedaviden önce hangi genotipte olduğunu bilmek şart değildir.

2.4.Tedavide Kullanılan İlaçlar

Kronik HCV tedavisinde 1990'lı yıllardan itibaren sürekli olarak yeni gelişmeler olmuştur. Önceleri monoterapi olarak kullanılan interferon tedavisine yanıt oranları oldukça düşük düzeylerde idi. Sonrasında tedaviye ribavirin eklenmesi ve interferonun pegile formunun geliştirilmesi ile çok daha etkin bir tedavi rejimi elde edilmiş olundu. Fakat buna rağmen kalıcı viral yanıt oranları genotip-1 hastalarda %42-46, genotip-2, 3 hastalarda %76-82 oranlarında idi (36).



Şekil-2: Kronik HCV'de tedavi gelişimi.

2011 yılından itibaren proteaz inhibitörlerinin kullanıma girmeye başlamasıyla HCV tedavisinde de yeni bir dönem başlamış oldu. İkili tedaviye eklenmesiyle kalıcı viral yanıt oranını anlamlı ölçüde artıran proteaz

inhibitörlerinden şu an için telaprevir ve boceprevir ruhsat almış olup kronik HCV tedavisinde kullanılmaktadır. Artık yeni tedavi standartında genotip-1'li hastalar için proteaz inhibitörü+ Peg-IFN α + ribavirin olmak üzere üçlü tedavi kabul edilmiştir (6).

2.4.1. İnterferonlar

İnterferonlar, patojenlerin mevcut olması durumunda konak hücreleri tarafından salınan sitokinlerdir. Bu sitokinler viral replikasyonu modüle ederler, makrofaj veya naturel killer (NK) hücreleri gibi makrofajları aktive ederler ve major histokompatibilite kompleks molekülleri (MHC) aracılığıyla antijen sunan hücreleri uyarırlar. Antijen sunumu, janus-kinaz stat sinyal yolağı aracılığı ile interferon stimulated genes (ISG)'lerin kopyalanması ve interferon alfa reseptörlerinin aktivasyonu ile uyarılır. İnterferonlar 1980 yılından beri hepatit C tedavisinde kullanılmaktadır.

Pegile-interferonlar, bir makromolekül olan polietilen glikolün, klasik interferon molekülüne bağlanmasıyla ortaya çıkar. Bugün kullanımda Peg-IFN α -2a ve Peg-IFN α -2b mevcuttur. Peg-IFN α -2a, 40 kilo dalton büyüklüğünde vücut sıvılarına sızmayan bu nedenle de sabit dozda kullanılabilen bir interferondur. 180 mikrogram/hafta, subkutan olarak kullanılır. Peg-IFN α -2b ise 12 kilo dalton büyüklüğünde olup vücut sıvılarına sızabilmektedir. Bu nedenle kiloya ayarlı olarak 1,5 mikrogram/kg/hafta verilmelidir.

2.4.2. Ribavirin

Ribavirin 1970 yılında geliştirilmiş bir guanizin analogu olup geniş antiviral etkinliği ile interferonun sağladığı kalıcı viral yanıt oranını artırır. Ribavirin, interferon sinyal yolağının immün modülasyonu ile antiviral etki sağlar. İnterferonlarla birlikte kullanıldığında HCV'ye karşı etkilidir. Değişik mekanizmalarla HCV'yi baskı altına almaya yardım eder: İmmün modulatör etkili olup Th1 CD4 cevapları artırarak sitotoksik T lenfositlerinin aktivitesini artırır ve interferon α , tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi antiviral sitokinlerin sekresyonunu artırır. İnterferon- α reseptörlerini uyararak virüsün baskı altına alınmasında rol oynayan konak ISG'leri uyarır. Ayrıca interferonları azaltıcı yolakları engeller. İnozin monofosfat dehidrogenaz (IM-PDH) inhibe ederek

guanozin teşekkülünü engeller ve replikasyonu durdurur. NS5B RNA bağımlı RNA polimerazı engeller. E2, NS5A ve NS5B'nin taklit edilmesi sırasında öldürücü mutagenezi artırır.

Ribavirin kiloya ayarlı olarak oral yolla verilir. Metaboliti olan ribavirin trifosfat, eritrositlerde plazma konsantrasyonlarının 60 katı fazla birikerek hemolize ve hemolitik anemiye yol açar. İnterferonlarla kombinasyon sırasında hastaların %10'unda tedavi kesilmekte ve %36'sında doz azaltma yoluna gidilmektedir. Ribavirin Peg-IFN α -2a ile kombine edilirken, 75 kg ve üzerindeki hastalarda 1200 mg/gün, 75 kg'ın altındaki hastalarda 1000 mg/gün dozda verilir. Günlük doz sabah ve akşam ikiye bölünerek verilmelidir. Peg-IFN α -2b ile kombine edilirken 65 kg'ın altındaki hastalarda 800 mg/gün, 65-85 kg arasındaki hastalarda 1000 mg/gün, 85-105 kg arasındaki hastalarda 1200 mg/gün, 105-125 kg arasındaki hastalarda 1400 mg/gün verilmelidir.

2.4.3. Telaprevir

HCV poliproteininin NS3/4A bölgesi serin proteaz özelliğindedir ve bazı yönlerden tedavi için çok iyi bir hedeftir. Serin proteaz özellikle yapısal olmayan proteinlerin ayrılmasında rol alır. Yapısal proteinlerin oluşması için kullanılan konakçı proteazlarının aksine, HCV'nin kendisine özgü olduğu için hedef olarak seçildiğinde konakçının etkilenmesi olasılığı çok zayıftır. İkinci olarak öncelikle yapısal olmayan proteinlerin sentezi bloke edilmiş olur. Bu sayede HCV-RNA polimeraz enziminin oluşumu da engellendiği için virüsün replikasyonu da engellenmiş olmaktadır. Proteazın inhibisyonu konakçı hücrenin savunma mekanizmalarını bloke eden birçok proteinin yapılmasını da engelleyerek HCV'ye karşı hücrenin savunma mekanizmalarının işlevsel olmasını sağlamaktadır.

Telaprevir HCV NS3/4A serin proteaz enziminin selektif α -ketoamid peptidomimetik inhibitörüdür. HCV genotip-1a ve 1b'ye karşı in vitro etkinliğe sahiptir (37). Ayrıca zaman ve konsantrasyondan bağımsız olarak HCV replikasyonunu inhibe ettiği, 25-1250 mg arası dozlarda iyi tolere edildiği ve sistemik dağılımının iyi olduğu gösterilmiştir (38). Telaprevir monoterapi olarak verildiğinde potent antiviral etki oluşturur. Ancak proteaz inhibitörlerine

dirençli HCV varyantları tarafından hızlıca seçilirler ve direnç gelişmesine yol açarlar. Bu nedenle klinik uygulamada genotip tip-1 hastalarda telaprevir, interferon ve ribavirin ile kombine edilerek kullanılır. Hem naif hem de daha önce tedavi almış hastalarda endikedir. 375 mg tabletler halinde olup, günlük 2250 mg olan total doz 7-9 saat arayla günde üç doz halinde alınabilir. Yakın zamanda yapılan klinik çalışmalarda günde iki doz (1125 mg 12 saat arayla) olarak alınması ile ilacın lisansında önerilen günde üç doz halinde kullanılması arasında etkinlik açısından fark olmadığı gösterilmiştir.

Telaprevir, karaciğerde başlıca CYP3A tarafından metabolize edilmektedir ve p-glikoprotein substratıdır. Telaprevirin CYP3A ve/veya p-glikoproteini indükleyen ilaçlarla birlikte uygulanması plazma konsantrasyonunu azaltabilir. CYP3A ve/veya p-glikoproteini inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımında ise plazma konsantrasyonu artabilir. Büyük olasılıkla ince barsaklardan emilmektedir. Tek bir doz telaprevir alımından sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına genelde 4-5 saat sonra ulaşılmaktadır. Telaprevir maruziyeti, standart normal kalorili (21 gram yağ, 533 kcal) bir öğünü takiben alınana kıyasla yüksek yağlı kalorili (56 gram yağ, 928 kcal) bir öğün sonrasında alındığında %20 artmıştır. Her bir tablet içersinde 2,3 mg sodyum bulunmaktadır. Kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda hesaba katılmalıdır. Telaprevirin çoklu metabolitleri, feçes, plazma ve idrarda saptanmıştır. Eliminasyonu ise büyük ölçüde gaita ile olmaktadır (39).

2.5. Naif ve Tedavi Deneyimli Hastalarda Tedavi Etkinliği

Naif hastalarda klasik Peg-IFN α + ribavirin tedavisine telaprevirin eklenmesiyle yapılan bir çalışmada (ADVANCE çalışması): genotip-1 'li 1088 hasta üç kola randomize edilmiştir. 1. kolda telaprevir 3x750 mg 8 hafta, Peg-IFN α -2a ve ribavirin 1000-1200 mg alırken ikinci grupta telaprevir 12 hafta süre ile verilmiştir. Üçüncü kol kontrol grubu olarak Peg-IFN α -2a + ribavirin almıştır. Tedavinin 8 ve/veya 12. haftasında HCV-RNA'sı negatif olan hastalarda kalıcı viral yanıt oranları yüksek olmuştur. Telaprevirin klasik tedaviye eklenmesiyle elde edile kalıcı viral yanıt 8 haftalık tedavide %69, 12 haftalık tedavide %75, kontrol grubunda %44 olmuştur (40). Bu çalışmayla

telaprevir içeren üçlü tedavinin klasik Peg-IFN α -2a + ribavirin içeren ikili tedaviye kıyasla bariz bir şekilde daha iyi sonuç verdiği ortaya konmuştur. ILLUMINATE çalışmasında ise 540 genotip-1'li HCV hastası 12 hafta üçlü tedavi (telaprevir 3x750 mg 8 hafta, Peg-IFN α -2a ve ribavirin 1000-1200 mg) aldıktan sonra erken virolojik cevap veren hastaların bir grubuna 12 hafta Peg-IFN α -2a + ribavirin verilirken diğer gruba 36 hafta verilmiştir. Erken virolojik cevap vermeyenlere telaprevir + Peg-IFN α -2a + ribavirin tedavisi 48 haftaya tamamlanmıştır. Erken virolojik yanıt alınan hastalarda kalıcı viral yanıt oranı 24 haftalık tedavi ile %92, 48 haftalık tedavi ile %88 iken erken virolojik cevap alınamayan hastalarda %64 olmuştur (41). Bu çalışma sonucuna göre; hastada erken virolojik yanıt mevcutsa 48 hafta yerine 24 haftalık tedavi yeterlidir. Böylelikle tedavi süresi de kısalmış bulunmaktadır.

Daha önce Peg-IFN α + ribavirin kombinasyonuna cevapsız hastalarda da telaprevirin etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. PROVE-III çalışmasının dizaynında genotip 1'li 453 hasta 4 gruba randomize edilmiştir. 1. grupta 12 hafta telaprevir + Peg-IFN α + ribavirin kombinasyonundan sonra 12 hafta daha Peg-IFN α + ribavirin verilmiştir. İkinci grupta telaprevir + Peg-IFN α + ribavirin kombinasyonu 24 hafta verilmiş, daha sonra 24 hafta da Peg-IFN α + ribavirin kombinasyonu verilmiştir. Üçüncü grupta telaprevir + Peg-IFN α ikili kombinasyon 24 hafta verilmiştir. Son olarak dördüncü grupta ise kontrol grubu olarak 48 hafta süreyle Peg-IFN α + ribavirin kombinasyonu verilmiştir. Genel olarak gruplardaki kalıcı yanıt oranları 1., 2., 3. ve 4. gruplarda sırasıyla % 51, % 53, % 24, % 14 bulunmuştur. Kalıcı viral cevap oranları, daha önceki tedaviye cevapsız hastalarda sırasıyla % 39, % 38, % 11, % 9 bulunmuştur. Daha önceki tedavi sonrası nükseden hastalarda kalıcı viral cevap oranları sırasıyla % 69, % 76, % 42, % 20 iken daha önceki tedavi sırasında breakthrough gösteren hastalarda sırasıyla % 57, % 62, % 36, % 40 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada telaprevire bağlı yan etki olarak % 51 hastada raş meydana gelmiş olup % 5'inde ağır seyretmiştir. Olguların % 15'inde tedavi kesilmesini gerektirmiştir (42).

REALIZE çalışmasının dizaynında ise genotip-1'li 662 hasta üç gruba randomize edilmiştir. İlk grupta telaprevir ile üçlü kombinasyon 12 hafta

verildikten sonra 36 hafta süreyle yalnızca Peg-IFN α + ribavirin kombinasyonu verilmiştir. İkinci grupta 4 haftalık Peg-IFN α + ribavirin ile öncü tedavi yapıldıktan sonra 12. haftada telaprevir ile üçlü kombinasyon verilmiş ve bunu takiben 32 hafta süreyle yalnızca Peg-IFN α + ribavirin ile tedaviye devam edilmiştir. Üçüncü grupta ise kontrol grubu olarak klasik 48 hafta Peg-IFN α + ribavirin kombinasyonu verilmiştir. Tüm gruplar tedavi sonrası en az 24 hafta takip edilmişlerdir. Genel kalıcı viral yanıt oranları gruplara göre sırasıyla % 64, % 66, % 17 bulunmuştur. Buna karşılık daha önceki tedaviye cevap oranlarına göre kalıcı viral yanıt oranları, nüks eden hastalarda gruplara göre sırasıyla % 83, % 88, % 24 iken parsiyel cevap verenlerde sırasıyla % 59, % 54, % 15, daha önceki tedaviye cevapsız hastalarda ise % 29, % 33, % 5 oranında bulunmuştur (43). Bu çalışmayla da telaprevirli rejim kullanıldığında öncü tedaviye (lead-in) gerek olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

2.6. Kalıcı Viral Yanıtta Prediktif Faktörler ve Tedavi Takibi

Yüksek HCV-RNA düzeyi, tip-1 genotipe sahip olma, sirozun mevcudiyeti, ileri yaş, erkek cinsiyet, karaciğerde yağlanma olması, obezite varlığı ve zenci ırka mensup olma durumları kalıcı viral yanıt açısından negatif prediktif faktörlerdir. Bu faktörlere sahip hastaların tedaviye yanıt oranları daha düşük olmasına rağmen tedaviden vazgeçilmemelidir. Bilinen en kuvvetli prediktif faktör, virüsün genotipi olup en iyi tedavi şeklinin seçimi için tedavi öncesinde genotipin belirlenmesi önemli bir basamak olacaktır. Genotip dışında özellikle vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması ve ilerlemiş karaciğer fibrozisi negatif prediktif faktörler olarak tanımlanmıştır (44). İlaç dozlarının azaltılması tedavi sonrası relaps oranlarını artırmakta olup özellikle üçlü tedavinin kullanıldığı dönemde tedavinin tam olarak uygulanması kalıcı viral yanıt açısından önem taşımaktadır.

Tedavinin etkinliği belli periyotlarda ölçülen HCV-RNA düzeylerine bakılarak tayin edilir. HCV-RNA düzeyleri tedavinin 4., 12., 24. haftalarında, tedavi bitiminde ve tedavi bittikten 12 veya 24 hafta sonra bakılmalıdır. 4. veya 12. haftada HCV-RNA 1.000 IU/mL üzerinde olan hastaların telaprevir tedavisinin sonlandırılması gerekmektedir. 48 haftalık tedavi alan hastalar

için, 24. ve 36. haftalarda HCV-RNA saptanır ise Peg-IFN α + ribavirin kesilmelidir. Eğer telaprevir tedavisi ilaç yan etkilerinden dolayı veya yetersiz virolojik yanıt nedeniyle bir kere kesildiyse, daha sonrasında yeniden başlatılmamalıdır.

2.7. Yan Etki Yönetimi ve Doz Modifikasyonu

Grip benzeri semptomlar sıklıkla interferon injeksiyonu sonrasında görülebilir. Parasetamol ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir ve tedavinin 4-6 haftasından sonra azalır. Her vizitte hastaların şikayetleri sorgulanmalıdır. Ciddi yorgunluk, depresyon, huzursuzluk, uyku bozuklukları, cilt döküntüsü ve dispne gibi şikayetlerin varlığı araştırılmalıdır. Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi tedavi süresince her 12 haftada bir ölçülmelidir (45). Nötropeni, anemi, trombositopeni ve lenfopeni gibi hematolojik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Bu parametrelere tedavinin başlangıcında haftada bir, ilk aydan sonra da 4 haftada bir bakılmalıdır. Telaprevir anemi riskini özellikle sirotik hastalarda daha çok artırmaktadır. Peg-IFN α dozu; depresyon gibi klinik yan etkiler varlığında ve mutlak nötrofil sayısı $750 / \text{mm}^3$ 'ün ya da trombosit sayısı $50.000 / \text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde azaltılmalıdır. Peg-IFN α -2a'nın dozu $180 \mu\text{g}/\text{hafta}$ 'dan $135 \mu\text{g}/\text{hafta}$ 'ya, sonra da $90 \mu\text{g}/\text{hafta}$ 'ya düşürülebilir. Peg-IFN α -2b'nin dozu ise $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hafta}$ 'dan $1,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hafta}$ 'ya, sonra da $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hafta}$ 'ya azaltılabilir. Peg-IFN α ; ciddi depresyon varlığında, mutlak nötrofil sayısı $500 / \text{mm}^3$ 'ün altına ya da trombosit sayısı $25000 / \text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde kesilmelidir.

Önemli anemi (hemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$) meydana geldiğinde ribavirin dozu bir seferde 200 mg ile azaltılarak ayarlanmalıdır. Hemoglobin düzeyi $8,5 \text{ g/dL}$ 'nin altına düşüyorsa ribavirin durdurulabilir fakat alternatif olarak ta eritropoietin gibi faktörler de kullanılabilir (46-48). Trombopoetin agonisti olan eltrombopag ise trombosit sayısını yükseltmek için kullanılabilir. Fakat özellikle sirotik hastalarda portal ven trombozu riski olduğundan dikkatli kullanılmalı ve hafif ama güvenli trombosit artışları hedeflenmelidir (49). Cilt döküntüleri ise telaprevir kullanan hastaların neredeyse yarısında görülmektedir. % 90 vakada cilt döküntüleri hafif düzeyde olup progresyon göstermemiştir. Bu durumda topikal kortikosteroidler, nemlendiriciler

kullanılması cilt reaksiyonunu kontrol altına almak için önerilmektedir. Ciddi düzeyde cilt reaksiyonu meydana geldiyse bütün tedaviler kesilmelidir (40). Tedavi sırasında tirotoksikoz veya hipotiroidi meydana gelebilir. Tirotoksikoz gelişen hastalarda hasta asemptomatik ve ötiroid hale gelinceye kadar tedaviye ara verilmelidir. Hipotiroidi gelişen hastalarda ise tiroid hormon replasmanı verilebilir (50).

Çalışmamızın amacı; kronik HCV'li hastalarda üçlü tedavinin (telaprevir + Peg-IFN α -2a + ribavirin) etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2013 – Eylül 2014 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilmekte olan kesin tanı almış toplam 50 kronik hepatit-C olgusu ile yapıldı. Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17 Aralık 2013 tarih ve 2013-21/31 no'lu kararı ile usul ve esas yönünden uygun görülüp tez konusu olarak başlatıldı.

Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı.

Araştırmaya Alınma (Kabul Edilme) Kriterleri:

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Kronik HCV tanısı olup üçlü tedavi (telaprevir, peg-IFN α ve ribavirin) almış ve almakta olan hastalar

Araştırmaya Alınmama (Hariç Tutulma) Kriterleri:

1. 18 yaşından küçük olanlar
2. Kronik HCV tanısı olup üçlü tedavi (telaprevir, peg-IFN α ve ribavirin) almamış olanlar

Çalışmada hastaların adı, soyadı, yaş, cinsiyet, primer hastalığın süresi, almış olduğu tedaviler ve bu tedavilere yanıtları, yandaş hastalıkları gibi demografik özellikler ile hangi genotipe sahip oldukları kaydedildi.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince belli periyotlarda periferik tam kan sayımı, ALT düzeyleri ölçüldü. Tedavi süresince meydana gelen yan etkiler ve bu yan etkiler için yapılan tedavi modifikasyonları ve ek medikasyonlar kayıt edildi. Hem tedavi süresini saptamak hem de kalıcı viral yanıtı belirlemek için belli periyotlarda HCV-RNA düzeyleri ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılım uygunluğu Shapiro- Wilk testi ile karşılaştırıldı. Veriler normal dağılmadığı için gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Gruplar arasında zamana bağımlı olarak elde edilen değişkenlerin başlangıca göre yüzde değişimleri alınarak karşılaştırıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher Freeman Halton testi yapıldı. İstatiksel anlamlılık düzeyi olarak α : 0,05 kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2013 – Eylül 2014 tarihleri arasında toplam 50 olgu değerlendirildi. Olguların 22'si erkek (%44) ve 28'i kadın (%56) olarak saptandı. En küçük yaştaki hastanın 22 ve en büyük ise 71 yaşında olduğu görüldü. Ortalama yaş 57,62, ortanca yaş ise 59,5 olarak belirlendi. Hastaların 13'ü sirotik (%26) ve 37'si (%74) non-sirotik idi. Viral yük açısından eşik değer 800.000 IU/mL olarak alındı. Buna göre HCV-RNA'sı 800.000 IU/mL'nin üstünde olan hastalar yüksek viral yüke sahip, HCV-RNA'sı 800.000 IU/mL'nin altında olanlar ise düşük viral yüke sahip olan hastalar olarak değerlendirildi. Viral yükü düşük olan 17 hasta (%34) ve yüksek viral yüke sahip 33 hasta (%66) mevcuttu. Tedavi öncesinde ölçülen en düşük HCV-RNA değeri 57.592 IU/mL, en yüksek ise 23.167.984 IU/mL idi. Olguların hepsi genotip-1'e sahip hastalardı. Tedavi öncesi total lökosit (WBC) ortalama 6.922 K/ μ L (2.570- 13.000), ortanca 6.990 K/ μ L ve hemoglobin ortalama 13,9 g/dL (11-17,3), ortanca 13,7 g/dL olarak saptandı. Trombosit ortalama 197.189/mm³ (87.000- 349.000), ortanca 297.000/mm³ olarak hesaplandı. ALT ise ortalama 54,6 IU/mL (11-304), ortanca 38 IU/mL olarak saptandı. Tüm hastaların genel özellikleri Tablo-3'de özetlendi.

Tablo-3: Tüm hastaların genel özellikleri.

Toplam hasta sayısı (n) 50			
Yaş (yıl) Ortanca Aralık	59,5 22-71	Lökosit Ortanca Aralık	6.990 2.570- 13.000
Siroz durumu sirotik non-sirotik	13 (%26) 37 (%74)	Hemoglobin Ortanca Aralık	13,7 11-17,3
Cinsiyet Kadın Erkek	28 (%56) 22 (%44)	Trombosit Ortanca Aralık	297.000 87.000- 349.000
Viral Yük Düşük viral yük Yüksek viral yük	17 (%34) 33 (%66)	ALT Ortanca Aralık	38 11-304

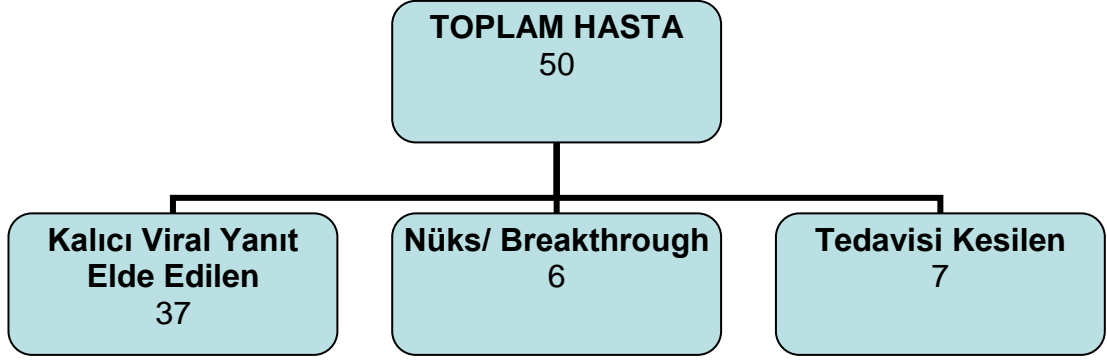
Hastalar fibrozis durumlarına göre sirotik ve non-sirotik olarak iki grupta incelendi. İki grup yaş, cinsiyete ve viral yük açısından benzer özelliklere sahipti. Total lökosit, hemoglobin ve trombosit sayıları açısından fark yoktu. Sirotik grupta ALT ortanca değeri 56,5 iken non-sirotik grupta 37 idi.

Tablo-4: Fibrozis durumlarına göre tedavi öncesi hastaların genel özellikleri.

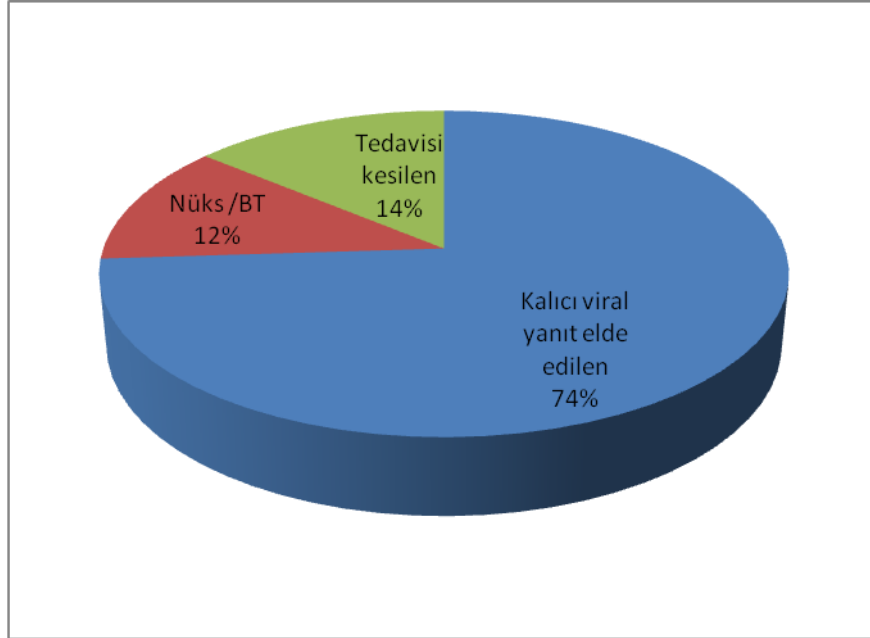
Sirotik	13	Non-sirotik	37
Yaş (yıl) Ortanca Aralık	63 48-70	Yaş (yıl) Ortanca Aralık	59 22-71
Cinsiyet Kadın Erkek	7 (%53,8) 6 (%46,1)	Cinsiyet Kadın Erkek	21 (%56,7) 16 (%43,3)
Viral yük Düşük viral yük Yüksek viral yük	4 (%30,7) 9 (%69,2)	Viral yük Düşük viral yük Yüksek viral yük	13 (%35,1) 24 (%64,8)
Lökosit Ortanca Aralık	6625 3.270-11.000	Lökosit Ortanca Aralık	6990 2.570-13.100
Hemoglobin Ortanca Aralık	13,6 12,1-16,5	Hemoglobin Ortanca Aralık	13,7 11-17,3
Trombosit Ortanca Aralık	171.000 90.000-286.000	Trombosit Ortanca Aralık	204.000 87.000-349.000
ALT Ortanca Aralık	56,5 12-145	ALT Ortanca Aralık	36 11-304

ALT: Alanin aminotransferaz.

Hastalardaki tedavi seyri ve sonuçları değerlendirildiğinde; 37 hastanın (%74) kalıcı viral yanıtı ulaştığı gözlemlenmiştir. Tedavi sırasında breakthrough (BT) gösteren veya erken dönemde nüks olan toplam 6 hasta (%12) saptandı. Tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle tedavisi kesilmek zorunda kalınan hasta sayısı ise 7 (%14) idi. Şekil-3 ve 4'te hastaların tedavi sonuçlarına göre sayı ve yüzdeleri gösterilmiştir.



Şekil-3: Tedavi sonuçlarına göre hastaların sınıflandırılması.



Şekil-4: Tedavi sonuçlarına göre hastaların yüzdeleri.

Cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde; erkeklerin %77,2'sinde, kadınların ise %71,4'ünde kalıcı viral yanıt elde edilmiştir. Erkek hastaların sadece 2 tanesinde nüks/ BT görülürken, kadınlarda ise 4 hastada nüks/ BT gözlemlendi. Tedavi kesilme oranı erkeklerde %13,6 olup kadınlarda ise %14,2 idi. Kalıcı viral yanıt, nüks/ BT ve tedavi kesilme oranları karşılaştırıldığında erkekler ve bayanlar arasında fark yoktu (p: 0,899). Sirotik olan 13 hastanın 8'inde (%61,5) kalıcı viral yanıt elde edillirken, bu grupta sadece 1 hastada (%7,6) nüks/ BT gözlenmiştir. Tedavi kesilme oranı sirotik grupta % 30, 7 idi. Non-sirotik olan hastalarda ise kalıcı viral yanıt 29 hastada (%78,3) elde

edildi. Bu gruptaki hastaların 5 tanesinde (%17,2) nüks/ BT gözlenirken, 3 hastada (%8,1) tedavi kesilmek zorunda kalındı. Sirotik ve non-sirotik gruplar arasında kalıcı viral yanıt elde edilmesi, nüks/ BT ve tedavi kesilmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,144).

Viral yük açısından hastalar değerlendirildiğinde; HCV-RNA'sı 800.000'in altında olup düşük viral yüke sahip olarak kabul edilen hastalarda kalıcı viral yanıt elde edilme oranı %82,3 olarak saptandı. Yüksek viral yüke sahip hasta grubunda ise bu oran %69,6 idi. Düşük viral yüke sahip hastaların hiçbirinde nüks/ BT görülmezken, yüksek viral yükü olan hastaların 6 tanesinde (%18,1) nüks/ BT tespit edildi. Tedavi kesilme oranları; düşük viral yüke sahip hasta grubunda %17,6 olup yüksek viral yüke sahip grupta ise %12,1 idi. Kalıcı viral yanıt, nüks/ BT ve tedavi kesilme oranları karşılaştırıldığında düşük ve yüksek viral yüke sahip hastalar arasında fark yoktu (p: 0,200).

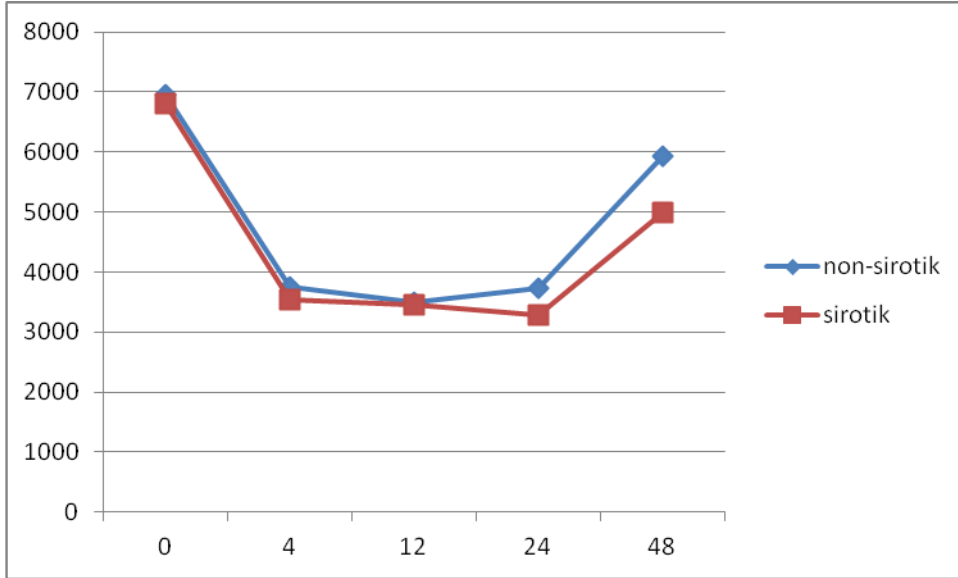
Tablo-5: Tedavi sonuçlarının farklı gruplardaki dağılım özellikleri.

		KVY Elde Edilenler	Nüks / BT	Tedavisi Kesilenler
CİNSİYET	Erkek	17 (%77,2)	2 (%9)	3 (%13,6)
	Kadın	20 (%71,4)	4 (%18,1)	4 (%14,2)
FİBROZİS	Sirotik	8 (%61,5)	1 (%7,6)	4 (%30,7)
	Non-sirotik	29 (%78,3)	5 (%17,2)	3 (%8,1)
VİRAL YÜK	Düşük Viral Yük	14 (%82,3)	0 (%0)	3 (%17,6)
	Yüksek Viral Yük	23 (%69,6)	6 (%18,1)	4 (%12,1)

KVY: Kalıcı viral yanıt, **BT:** Breakthrough.

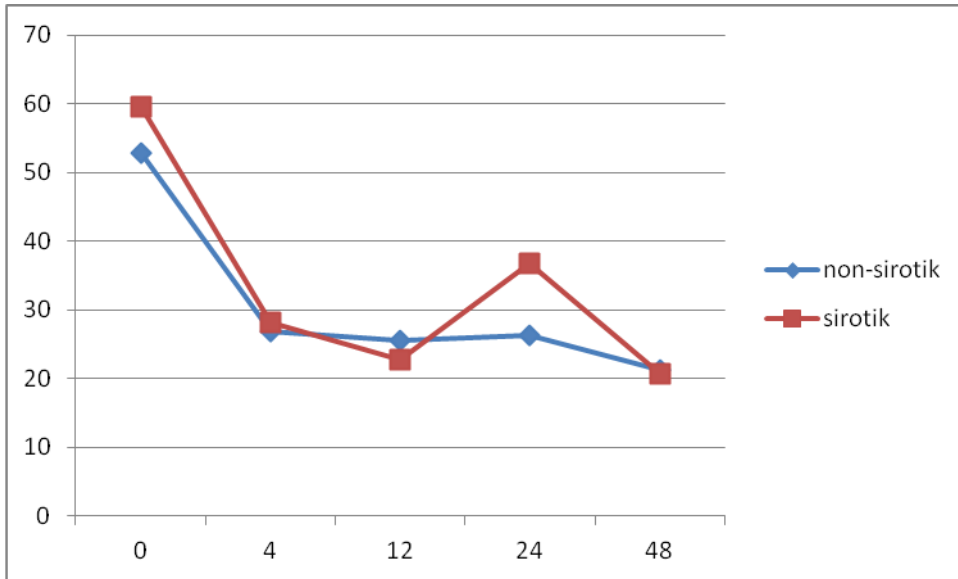
Tedavi başladıktan sonra; total lökosit ve nötrofil (PNL) sayısında en fazla düşüş 12. ve 24.'üncü haftalarda gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde derin lökopeni veya nötropeni gözlenmedi. 24. haftadan sonra WBC ve PNL sayılarında artış meydana geldiği izlendi. Bu değerlerdeki haftalara göre değişimler sirotik ve non-sirotik grupta benzer idi (p: 0,067). Trombosit

düzeylerinin seyri; WBC ve PNL seyri gibi olup, yine sirotik ve non-sirotik grup arasında fark yoktu (p:0,534).



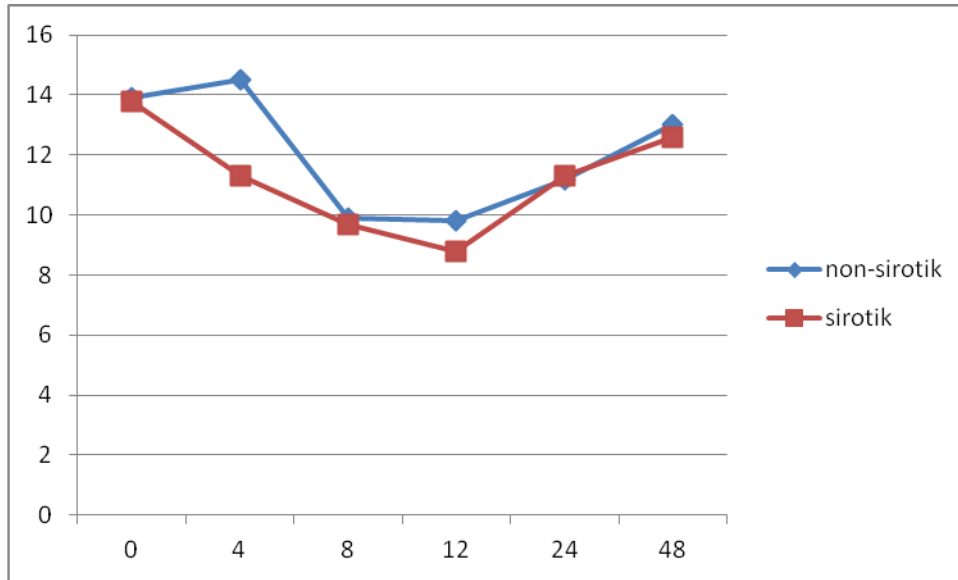
Şekil-5: Haftalara göre total lökosit sayısındaki değişimlerin seyri.

ALT değerlerindeki değişimler Şekil-6'da izlenmektedir. Hem sirotik hem de non-sirotik grupta 24. haftada hafif düzeyde bir artış izlense de tedaviden sonraki haftalarda, tedavi öncesine göre düşme görülmektedir. ALT düzeyindeki değişimler açısından sirotik ve non-sirotik grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,766).



Şekil-6: Haftalara göre ALT düzeylerindeki değişimlerin seyri.

Hemoglobin düzeylerindeki düşüş hem sirotik hem de non-sirotik grupta en fazla 8. ve 12. haftalarda gözlemlendi. 12. haftadan sonra hemoglobin düzeylerinin artmaya başladığı tespit edildi. Hemoglobin düzeyinin en fazla 5 gr/dL'ye kadar gerilediği görüldü. Her iki grupta da tedavi bittikten sonraki dönemde tedavi öncesine göre, hemoglobin düzeylerindeki düşüş, sirotik grup lehine istatistiksel açıdan anlamlı idi (p: 0,021). Hastaların 15 tanesine eritrosit transfüzyonu uygulandı. En fazla transfüzyon 8 ünite ile 2 hastaya yapıldı. 17 hastaya da eritropoietin (epoetin beta) 10.000 ünite'lik injeksiyon tedavisi uygulandı. Toplam yapılan eritropoietin dozu 65 olup 1 hastaya en fazla 10 injeksiyon yapıldı.



Şekil-7: Haftalara göre hemoglobin düzeylerindeki değişimlerin seyri.

İlaca bağlı meydana gelen yan etkiler nedeniyle tedavisi kesilen 7 hastanın 4'ü sirotik olup 3'ü ise non-sirotik idi. Sirotik hastalardan 2 tanesinde asit ve ikter gelişip dekompanseasyon meydana geldiği için tedavi sonlandırıldı. Bir hastada şiddetli halsizlik ve hematüri meydana geldiği için tedavi 9. ayda kesildi. Bir diğer siroz hastasında ise tedaviye başladıktan sonra ileri derecede iştahsızlık, halsizlik ve 1 ayda yaklaşık 8-9 kg kilo kaybettiği için tedavisi sonlandırılmak zorunda kalındı. Fakat tedavi sadece 1 ay almasına rağmen hastanın 60. hafta HCV-RNA'sı hala negatif idi. Non-

sirotik hastalardan birinde hemoglobin düzeyi 5 gr/dL'ye kadar düştü. Şiddetli halsizliği de olan hastanın kendi isteği üzerine tedavisi sonlandırıldı. Non-sirotik hastalardan birinde tedavinin 1. ayında vücudun %75'ten fazlasını kaplayan, yaygın dağılımlı, cilt döküntüleri meydana geldi. Bunun üzerine tedavi hemen kesilip, sistemik steroid ve topikal steroidler içeren ilaçlar başlandı. Hastanın lezyonları uygulanan tedavilerle tamamen düzeldi. Bir hasta tedavinin 1. ayından sonra gelişen akut miyokard infarktüsü nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik Hepatit-C infeksiyonu karaciğerde minimal histopatolojik değişikliklerden yaygın fibroze, siroza ve sirotik karaciğer zemininde hepatoselüler karsinoma kadar farklı tablolar meydana getirebilir. Bunlardan dolayı ciddi toplum sağlığı problemlerinden bir tanesidir. Kronik Hepatit-C'li tüm hastalar antiviral tedavi için potansiyel adaydırlar ve tedavi için uygun tüm hastalar tedavi edilmelidirler (4). Ülkemizdeki sıklığı farklı karaciğer derneklerinin yaptığı toplum taramalarında bölgelere göre değişmekle beraber yaklaşık olarak %0,7-1 arasındadır. Yakın zamana kadar kronik HCV'de pegile-interferon α ve ribavirin kombinasyonu standart tedavi rejimi olarak kullanılmaktaydı. Ancak bu tedavi ile genotip 2 ve 3 infeksiyonlarında %80'lere ulaşan başarı şansı, genotip-1 ile infekte hastalarda %40-50 civarlarında kalmakta idi (5). Bu; tüm dünyada ve ülkemizde baskın tipin genotip-1 olduğu düşünüldüğünde tedavisi başarısız ve yetersiz olan önemli sayıda kronik HCV hastası olduğu anlamına gelmektedir.

Yakın zamanda HCV'nin yapısındaki proteinleri parçalayan proteaz enzimini bloke ederek, virusun çoğalmasını durduran proteaz inhibitörlerinin kullanıma girmeye başlamasıyla HCV tedavisinde yeni bir dönem başlamış bulunmaktadır. Ve yeni tedavi standartında genotip-1'li hastalar için proteaz inhibitörü+ pegile-interferon α + ribavirin kombinasyonu şeklinde üçlü tedavi olarak yerini almıştır (6).

Telaprevir, Peg-IFN α ve ribavirin kombinasyon tedavisi verdiğimiz hastalarımızın %74'ünde kalıcı viral yanıt elde edildi. Bu yanıt oranı literatüre bakıldığında yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Yine hastalarımızın %14'ünde ilaçlara bağlı oluşan yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalındı. Telaprevirin faz çalışmalarında ve diğer klinik çalışmalarda da yan etkiler nedeniyle benzer oranlarda tedavinin tamamlanamadığı görülmektedir.

Çalışmamızda hastalar yüksek HCV-RNA düzeyi, sirozun mevcudiyeti, erkek cinsiyet gibi kalıcı viral yanıt açısından negatif prediktif faktörler açısından değerlendirildi. Hastalarımızın %26'sında siroz durumu mevcut idi. Erkek ve kadın hasta sayısı birbirine yakın idi (sırasıyla 22 ve 28 hasta). HCV-RNA'sı 800.000'in altında olup düşük viral yüke sahip olarak kabul edilen hasta oranı %34 olup, yüksek viral yüke sahip hasta oranı %66 idi.

Sirotik hasta grubunda kalıcı viral yanıt oranı %61,5 olarak saptandı. Non-sirotiklerde ise bu oran %78,3 olarak tespit edildi ve istatistiksel açıdan iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bu sonuca göre; siroz mevcudiyeti negatif prediktif faktör olmasına rağmen kalıcı viral yanıt oranları non-sirotik hastalara göre çok düşük değildi. Burada önemli olan tedavinin tam ve eksiksiz bir şekilde alınabilmesi ve tedavinin tamamlanabilmesidir. Çünkü istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da sirotik hastaların %30,7'sinde yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır. Non-sirotiklerde ise tedavi kesilme oranı ise %8,1 idi. Negatif prediktif faktörlerden yüksek viral yüke sahip hastalarda kalıcı viral yanıt oranı, düşük viral yüke sahip hastalara göre nispeten düşük olsa da (sırasıyla %69,6 ve %82,3) istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu sonuçlara göre tedavi yanıtı açısından negatif prediktif faktörlere sahip olsalar da bütün hastalara tedavi şansı verilmesi gerektiği gösterilmiştir.

Telaprevir, Peg-IFN α ve ribavirin kombinasyon tedavisi verilen hastalar özellikle tedavinin ilk üç ayı süresince yakından takip edilmelidirler. Çalışmamızda ilaca bağlı yan etkiler ve laboratuvar değişiklikleri en fazla tedavi başladıktan sonraki ilk üç ay içinde görülmüştür. Ciddi nötropeni ve trombositopeni çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada saptanmamıştır. Hastaları klinik olarak en çok etkileyen, tedavi sürecine ve ilaç modifikasyonuna en çok etkide bulunan durum ise anemi olmuştur. Anemi durumunda ribavirin doz azaltımı yanında gerek eritrosit transfüzyonları gerekse de eritropoietin injeksiyonları uygulanmıştır. Tedavi süresince sirotik hastalar diğer hastalara göre daha yakından takip edilmelidirler. Sirotik hastalarda non-sirotiklere göre daha derin anemiler meydana

gelebilmektedir. Ayrıca sirotik hastalarda tedavi sırasında dekompanseasyon meydana gelebilir. Bu açıdan da dikkatli olunmalıdır. Hastalar özellikle tedavinin ilk üç ayında ileri düzeyde halsizlik şikayetinden yakınmaktadırlar. 3. aydan sonra bu şikayetleri de ortadan kalkmakta ve tedavi tolerasyonu kolaylaşmaktadır. Bundan dolayı üçlü tedavi adayı her hastaya tedavi başlamadan önce tedavi şeklinin nasıl olacağı, olası yan etkiler ve yönetimi ayrıntılı anlatılmalı, hastalar tedavi ve takiplere uyum açısından da değerlendirilmelidirler.

Sonuç olarak; kronik hepatit-C infeksiyonunda, telaprevir içeren üçlü kombinasyon tedavisi, klasik Peg-IFN α ve ribavirin tedavisine göre anlamlı olarak daha iyi olup şu an için kronik HCV hastalarında standart tedavi olarak verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
2. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geografic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 1-16.
3. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29: 74-81.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C *Hepatology* 2002;36:3-20.
5. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
6. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C virus Infection: 2011 Practise Guideline by the American Association for THA Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;1433-44.
7. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of THA Study of Liver Hepatitic C virus clinical practice guidelines. *Liverinternational*. 2-8: 2012. DOI: 10. 1111/j.1478-3231.2011.02703.x
8. Mıstık R. Hepatit C virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Tabak F, Tosun S (eds). *Viral Hepatit*. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 81-112.
9. Türkiye’de Viral Hepatit A, B, C ve D Enfeksiyonlarının Prevelansı Ve Risk Faktörleri, TÜRKHEP Çalışması- TKAD 2009
10. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. Registry of the Nefrology, dialysis and transplantation in Turkey, Registry 2010.
11. Thomas SL, Newel ML, Peckham CS, Adesa AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 108-17.
12. Resti M, Azzari C, Lega L, Zammarchi E, Novembre E, Vlerucci A. Mother to infant transmission of Hepatitis C virus. *Ada Paediatr* 1995; 84: 251-5.
13. Dienstag JL. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26: 66-70.
14. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36: 30-4.
15. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
16. Dolar E. *Klinik Karaciğer Hastalıkları; Hepatit C Virus İnfeksiyonu*. Bursa: Nobel & Güneş Yayın; 2002. 247-59.
17. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, et al. Molecular epidemiology of Hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004;149:2115-29.

18. Gil B, Qian C, Riezu –Boj J I, et al. Hepatic and extrahepatic strands in chronic hepatitis C: different patterns of response to interferon treatment. *Hepatology* 1993;18:1050-4.
19. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: Pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis.*2003;7:45.
20. Farci P, Shimoda A, Coiana A et al. The outcome of acute hepatitis C is predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000;288: 399.
21. Busch MP. Insights into the epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatitis virus C infection from studies of infected donors and blood product recipients. *Transfus Clin Biol* 2001;8:200-6.
22. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007;297:724-32.
23. Akıncı E, Bodur H. HCV infeksiyonunda klinik ve tanı. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatit Savaşı Derneği; 2007. 208-19.
24. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-8.
25. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:35-46.
26. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-100.
27. John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: metaanalysis and meta-regression. *J Hepatol* 2010; 53: 245–51.
28. Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis* 2011; 31: 331–9.
29. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009; 29: 89–99.
30. Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008; 48: 657–65.
31. Brunet L, Moodie EE, Rollet K, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 663–70.
32. 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.
33. Modi AA, Feld JJ, Park Y, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010; 51: 201–9.
34. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–601.
35. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
36. Zeuzem S, Hultcrantz 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;40:993.

37. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Anti-microb. Agents Chemother* 2006;50:899-909.
38. Lin K, Kwong AD, Perni RB. Discovery and development of VX-950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Infection Disorder Drug Targets*. 2006;6: 3-16.
39. Telaprevir, Kısa ürün bilgisi (KÜB).
40. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
41. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365:1014-24.
42. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
43. Zeuzem S, Andreone P, Pol S et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
44. Berenguer M, Wright TL. Hepatitis C. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2006. 1681-712.
45. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:237-44.
46. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371-9.
47. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11.
48. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450-8.
49. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-36.
50. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa: No association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002;251:400.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana büyük emekleri geçen, hekimlik sanatının ve gastroenterolojinin inceliklerini sevdiren ve öğreten başta saygıdeğer tez hocam sayın Prof. Dr. Selim GÜREL olmak üzere, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda bulunan saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Enver DOLAR, Prof. Dr. Macit GÜLTEN, Prof. Dr. Selim Giray NAK ve Prof. Dr. Murat KIYICI'ya teşekkürler ederim.

Hayatım boyunca her türlü desteklerini benden esirgemeyen değerli aileme teşekkürü bir borç bilirim. Varlığı ile hep yanımda olacak olan ve bana mutluluk ve güven veren canım dostuma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Haziran 1981 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlkokul eğitimimi Ziya Gökalp İlk Okulu'nda aldım. Lise öğrenimime Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi'nde devam ettim. 1998 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2004 yılında Tıp Doktoru ünvanı ile mezun oldum. Kasım 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi Doktor olarak ihtisasa başladım. İhtisasımı 2011 yılında tamamlayıp iç hastalıkları uzmanı oldum. Hemen akabinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda gastroenteroloji üst ihtisasına başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.