



Şanlıurfa Yöresi Hepatit C Hastalarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Hepatitis C Patients in Şanlıurfa Region

Haşım NAR, Ahmet UYANIKOĞLU, Timuçin AYDOĞAN, Necati YENİCE

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hepatit C virüsünün (HCV) dünyada görülme sıklığı %1-5, ülkemizde %1 civarındadır. Akut enfeksiyon sonrası kronikleşme ihtimali yaklaşık %80'dir. Siroza ilerleyebilmesi ve hepatosellüler kansere (HSK) yol açması nedeniyle ciddi bir sağlık problemidir. Kronik hepatit C'de standart tedavi peginterferon alfa + ribavirin iken genotip 1 HCV hastalarında standart tedaviye proteaz inhibitörü eklenmesiyle kalıcı virolojik cevap oranları artmıştır. Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen kronik HCV hastalarının izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine son 1 yıl içinde başvurmuş ve kayıt altına alınmış, eski ve yeni tanı almış, tedavi almış ve almakta olan, değerlendirme için kayıtlarında yeterli bilgi bulunan kronik HCV hastalarının, geriye dönük klinik, laboratuvar, tedavi, takip ve prognostik özellikleri araştırılmıştır.

Bulgular: Kırkaltı hastanın 26'sı (%56,5) kadın, yaş ortalaması 54,6±11 'dir. Genotip bakılmış hastaların %85,2'si genotip 1, %11,1'i genotip 2 ve %3,7'si genotip 4 olarak saptanmıştır. Hastaların 17'sinde (%37) siroz saptanmıştır. Hastaların 32 tanesi (%70) pegile interferon/ribavirin tedavisi almış ya da halen almaktadır. Tedavisi tamamlanmış 12 hastanın 5'inde (%41,6) kalıcı virolojik cevap saptanmış, 5'inde (%41,6) relaps görülmüş ve 2'sinde (%17) virolojik kırılma saptanmıştır. Relaps görülmüş 2 hastaya, virolojik kırılma gözlenmiş 1 hastaya pegile interferon, ribavirin ve telaprevir ile üçlü tedavi başlanmış ve her üç hastanın 4. hafta HCV-RNA'sı negatif saptanmıştır. Kırkaltı hastanın üçünde (%6,5) HSK gelişmiştir. Kırkaltı hastanın ikisinin (%4) takiplerde ölüm nedeniyle kaybedildiği belirlenmiştir.

Sonuç: Hasta grubunun %80'i genotip 1, %37'si sirotik, kalıcı viral cevap oranı %40'tır. Üç hastaya telaprevir ile üçlü tedavi verilmiş ve her üç hastanın da 4. hafta HCV-RNA'sı negatif saptanmıştır. Takiplerde 3 hastada HSK geliştiği ve iki hastanın kaybedildiği belirlenmiştir. HCV enfeksiyonu mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. (*Viral Hepatit Dergisi 2013; 19(2): 62-6*)

Anahtar Kelimeler: Hepatit C, Şanlıurfa yöresi

ABSTRACT

Objective: Hepatitis C virus (HCV) infects 1-5% of the world population, around 1% of our country. The risk of chronic infection after an acute episode of hepatitis C is near 80%. Generally its course is primarily insidious but eventually it can cause cirrhosis and hepatocellular cancer, because of that it can be a serious health problem. Standart therapy for patients chronically infected with HCV is combination pegylated interferon alpha plus ribavirin. In patients with HCV genotype 1 infection have shown that addition of protease inhibitors to the standard of care, markedly increased the rate of sustained virological response. We aimed to evaluation of chronic hepatitis C patients follow-up outcomes who admitted to our clinic.

Materials and Methods: We enrolled the patients that who diagnosed (previously or new) with HCV, were registered, were initiated treatment (previously or new), were with adequate information in their files who admitted to Harran University Gastroenterology Clinic. We evaluated that clinical, laboratory, treatment, follow-up and prognostic features of the patients retrospectively.

Results: The mean age of the patients was 54.6±11 years and 26 of 46 patients (56.5%) were female. The distribution of genotypes of the patients whose looked to genotypes were 85.2% genotype 1, 11.1% genotype 2 and 3.7% genotype 4. Seventeen (37%) of the patients had cirrhosis. Thirty-two (70%) of the patients received or are receiving pegylated interferon alpha/ribavirin treatment. There are 12 patients who taken complete therapy. Five (41.6%) of the patients have achieved sustained virological response, 5 (41.6%) of the patients were relapser and 2 (17%) of the patients were evaluated as breakthrough. Telaprevir, pegylated interferon, ribavirin triple treatment was initiated to 2 relapser and 1 patient of evaluated as breakthrough. Fourth week HCV-RNA were negative all of 3 patients who initiated triple therapy. Three (6.5%) of the patients were with HCC. Two (4%) of 46 patients died at follow-up.

Conclusion: As a result, 80% genotype 1, 37% cirrhotic, sustained virological response rate 40% of the patients who we evaluated. Triple treatment was initiated to 3 patients and achieved rapid virological response. HCC was detected at 3 patients and 2 patients died. Chronic HCV is a mortal and morbid disease. (*Viral Hepatitis Journal 2013; 19(2): 62-6*)

Key words: Hepatitis C, Şanlıurfa region

Giriş

Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridae ailesine ait Hepacivirus cinsinin bir üyesidir. HCV'nin 6 genotipi ve çok sayıda subtipi tanımlanmıştır (1,2). HCV genotiplerinin bazıları tüm dünyaya dağılmış iken bazı genotipler belirli coğrafi bölgelerle sınırlıdır. Genotip 1, 2 ve 3 Amerika, Avrupa, Avustralya ve Doğu

Asya'da (Japonya, Tayvan, Tayland ve Çin) geniş dağılım göstermektedir (3). Tip 2 tüm dünyada tip 1'e göre daha nadir görülür ve özellikle asemptomatik enfeksiyonlarda sık olduğu ileri sürülmektedir. Tip 3 ise değişik ülkelerde farklı dağılım göstermektedir. Ortadoğu ülkeleri, Mısır ve Orta Afrika ülkelerinin baskın genotipi tip 4'dür. HCV tip 5 özellikle Güney

Afrika'da ve tip 6 baskın olarak Güneydoğu Asya'da (Hong Kong ve kısmen Vietnam'da) bulunmaktadır. Ülkemizde de değişik gruplar tarafından değişik zamanlarda HCV genotiplerini belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmış ve baskın HCV genotipi 1b (%68-94) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsi göz önüne alındığında; genotip 1b'nin yanında, %2-19 arasında 1a, %2-5 oranında 2a, %1-4 arasında ise tip 4 bulunduğu bildirilmiştir (4-6).

HCV enfeksiyonunun dünyada görülme sıklığı %1-5 arasındadır. Akut enfeksiyondan sonra kronik hepatit gelişme ihtimali yaklaşık %80'dir. Ülkemizde HCV enfeksiyonu sıklığı %1-2,4 arasında bildirilmiştir. Bu oranlar farklı populasyonlarda %0,05-51,6 arasındadır. En yüksek oran hemodiyaliz hastalarındadır. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin Türkiye genelinde yaptığı çalışmada Anti-HCV pozitifliği %0,95 olarak bulunmuştur (7,8).

Pegile interferon (PEGİFN) ribavirin kombinasyonu ile kalıcı virolojik cevap (KVC) genotip 1 ile enfekte hastalarda %42-46, genotip 2, 3 ile enfekte hastalarda ise %72-80 arasındadır (9). HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda yeni kullanıma giren proteaz inhibitörlerinden telaprevir, PEGİFN ve ribavirin üçlü tedavisi ile naif hastalarda %75 ve PEGİFN/ribavirin tedavisi sonrası relaps gelişmiş hastalarda %80'in üzerinde KVC elde edilmiştir. Diğer bir proteaz inhibitörü boceprevirli üçlü tedavi ile naif hastalarda %68 ve relaps görülen hastalarda %75 gibi yüksek KVC oranları elde edilmiştir (10,11).

Bu çalışmada kliniğimizde 1 yıldır takip edilen kronik HCV hastalarının izlem sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine son 1 yıl içinde başvurmuş ve kayıt altına alınmış eski ve yeni tanı almış, tedavi almış ve almakta olan, değerlendirme için kayıtlarında yeterli bilgi bulunan kronik HCV hastalarının, geriye dönük olarak klinik, laboratuvar, tedavi, takip ve prognostik özellikleri araştırılmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, kan alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin, direk bilirubin, albumin, trombosit, alfa fetoprotein (AFP), HCV-RNA seviyesi, HCV genotipi, siroz olup olmadığı, hangi tedaviyi aldığı, tedaviye cevap şekli ve tedavi sonu cevap, gelişen komplikasyonlar ve ölüm SPSS version 18 dosyasına kaydedilmiştir.

Tedavinin dördüncü haftasında HCV-RNA'sı negatifleşen hastalar hızlı virolojik cevaplı (HVC), tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA'sı negatifleşen hastalar erken virolojik cevaplı (EVC), HCV-RNA'sı onikinci haftada en az iki logaritma düşen, ancak yirmidördüncü haftada negatifleşen hastalar yavaş virolojik cevaplı (YVC), tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'sı negatif saptanan hastalar kalıcı virolojik cevaplı (KVC), tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA'sı 2 log'dan az düşen hastalar tam yanıtsız (TY), HCV-RNA düzeyi iki logaritmadan fazla düşen fakat 24'üncü haftada pozitif kalan hastalar kısmi cevaplı (KC) ve tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleştiği hastalar relaps olarak kabul edildi. Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselen ve HCV-RNA'sı pozitifleşen hastalar virolojik kırılma (breakthrough) olarak kabul edildi (9).

Bulgular

Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulguları

Kırk altı hastanın 26'sı (%56,5) kadın, 20'si (%43,5) erkek, yaş ortalaması 54,6±11'dir. Genotip bakılmış hastaların %85,2'si genotip 1, %11,1'i genotip 2 ve %3,7'si genotip 4 olarak saptanmıştır. Hastaların 17'si (%37) sirotiktir. Başvurudaki laboratuvar değerlerinde median ALT: 42,5 IU/ml, AST: 42 IU/ml, total bilirubin: 0,75 mg/dl, direk bilirubin: 0,4 mg/dl, albumin: 3,65 g/dl, trombosit: 211000/dl, AFP: 5,3 ng/ml olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tedavi Bulguları

Hastaların 32'si (%70) PEGİFN/ribavirin tedavisi almış ya da halen almaktadır. Kliniğimizde tedavi alan, tedavisi tamamlanmamış ve takiplerini sürdüren 20 hastanın 2'sinde (%10) tam yanıtsızlık, 5'inde (%25) hızlı virolojik cevap, 4'ünde (%20) erken virolojik cevap, 3'ünde (%15) yavaş virolojik cevap, 2'sinde (%10) kısmi virolojik cevap elde edilmiştir. Dört hastada (%20) tedavi yeni başlamış ve sonuçları değerlendirilmemiştir.

Tedavisi tamamlanmış ve takiplerine gelmiş 12 hastanın virolojik cevapları değerlendirildiğinde 5'inde (%41,6) kalıcı virolojik cevap saptanmış, 5'inde (%41,6) relaps görülmüş, 2'sinde (%17) virolojik kırılma görülmüştür.

Relaps görülmüş olan 2 hastaya pegile interferon, ribavirin ve telaprevir ile üçlü tedavi başlandı ve her iki hastanın 4. hafta

Tablo 1. Demografik özellikler ve laboratuvar bulguları. **K:** Kadın, **E:** Erkek, **gen:** Genotip, **ALT:** Alanin aminotransferaz (IU/ml), **AST:** Aspartat aminotransferaz (IU/ml), **T.bil:** Total bilirubin (mg/dl), **D.bil:** Direk bilirubin (mg/dl), **Alb:** Albumin (g/dl), **AFP:** Alfa fetoprotein (ng/ml)

Cinsiyet	Yaş	Genotip				Siroz		ALT	AST	T.bil	D.bil	Alb	AFP
K	E	gen1	gen2	gen3	gen4	Var	Yok						
26	20	23	3	0	1	17	29						
(%56,5)	(%43,5)	(%85,2)	(%11,1)		(%3,7)	(%37)	(%63)	42,5	42	0,75	0,4	3,65	5,3
Toplam: 27(%100)													
Toplam: 46 (%100)													

HCV-RNA'sının negatif saptandığı belirlenmiştir. Virolojik kırılma gözlenmiş 1 hastaya da telaprevir ile üçlü tedavi başlandığı ve 4. hafta HCV-RNA'sının negatif saptandığı belirlenmiştir. Üçlü tedavi alan 1 hastamızda her iki el-ayak dorsal yüzde ve göğüste kaşıntı ve eritemli döküntü şikayeti (vücudun 1/3'ünden az) geliştiği ve semptomatik tedaviye yanıt alındığı belirlenmiştir. Üçlü tedavi alan 1 hastada tedavinin 2. ayında trombositopeni gelişmesi nedeniyle interferon dozu azaltılmıştır (Tablo 2).

Takip, Komplikasyon ve Prognoz Bulguları

Kırkaltı hastanın üçünde (%6,5) HSK geliştiği belirlenmiştir. Kırkaltı hastadan 2 tanesi (%4) takiplerde ölüm nedeniyle kaybedilmiştir. Bir hasta PEGİFN/ribavirin tedavisi altında trombotik trombositopenik purpura nedeniyle koma durumunda yoğun bakıma yatırılmış, plazmaferez ve destek tedavi sonrası genel durumu toparlanıp taburcu edildikten 10 ay sonra kaybedilmiştir. Takiplere gelmeyen bir hastanın da daha sonra kaybedildiği belirlenmiştir.

Tartışma

Ülkemizde kronik hepatitlerin etiyolojisinde HCV'nin rolü son yıllarda giderek artmaktadır. HCV ülkemiz için halihazırda önemli bir sağlık problemidir ve önümüzdeki yıllarda önemini koruyacak gibi görünmektedir (12,13).

HCV enfeksiyon sıklığı coğrafyaya ve zamana göre farklılıklar gösterir. ABD, Avustralya, İspanya, İtalya ve Japonya gibi ülkeler ve Türkiye ortalama HCV prevalans oranları yönünden dünya haritasında aynı dilimde (%1-1,9) yer almalarına karşın yaş spesifik HCV prevalans paternleri yönünden oldukça farklıdır. ABD'de en yüksek prevalans bütün HCV-pozitif olanların üçte ikisini tutacak şekilde 30-49 yaşları arasındadır (14). Türkiye, İspanya, İtalya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde ise yaşa özgü prevalans yaş ilerledikçe tedrici olarak artmaktadır (15,16). Ülkemizde yaşa özgü prevalansın incelendiği çalışmalarda özellikle 50 yaşından sonra prevalansın arttığı izlenmektedir (17-21). Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 54,6 yıl olarak saptanmış olup ülkemizdeki diğer çalışma sonuçlarıyla uyumludur.

Geçmiş çalışmalarda kadınlarda HCV oranının erkeklere göre daha fazla olduğu belirtilse de ülkemizde yapılan çalışmalardan birinde kan donörlerinde Anti-HCV pozitifliği araştırılmış ve fark saptanmamış olup yine ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da fark çok az olmasına rağmen Anti-HCV pozitifliği erkeklerde

daha fazla saptanmıştır (22-24). Diğer çalışmaların aksine, bu çalışmada incelenen hastalarda kadınlar daha fazlaydı (%56). Hasta sayısının görece olarak az olması nedeniyle kadın oranı yüksek saptanmış olabilir.

Ülkemizde yapılmış çalışmalarda baskın HCV genotipi 1b (%68-94) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsi göz önüne alındığında; genotip 1b'nin yanında, %2-19 arasında 1a, %2-5 oranında 2a, %1-4 arasında ise tip 4 bulunduğu bildirilmiştir (4-6) Bu çalışmada incelenen hastalarda elde edilen HCV genotip dağılımı ülkemizde yapılmış diğer çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Bu hastaların % 85,2'sinin genotip 1, %11,1'inin genotip 2 ve %3,7'sinin genotip 4 ile enfekte oldukları belirlenmiştir. Bu dağılım bölgemiz ve ülkemiz için önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır, çünkü genotip 1 ile enfekte hastalarda tedavi sonrası KVC %40 seviyelerinde iken, genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda %80 seviyelerinde KVC elde edilmektedir (9)

HCV enfeksiyonu doğal seyrinde enfekte olanların %65-85'i kronik hepatite, kronikleşen olgularında %15-25'i siroza progresyon gösterir (25). Bu çalışmada incelenen hastaların siroz oranı yüksek gibi görünse de (%37) yapılan bazı çalışmalarda siroz gelişimi %17-55 gibi değerlerde saptanmıştır (26). Siroz oranının yüksek olması hastalara geç tanı konulduğunu, bölgesel özelliklere göre siroz oranlarının değişebileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmanın komplike hastaların başvurduğu bir üniversite hastanesinde yapılmış olması, daha yüksek oranlarda siroz vakası bulunmuş olmasını izah edebilir.

HCV enfeksiyonunun morbid ve mortal bir hastalık olduğu bilinmektedir. Hastalığın en önemli komplikasyonu HSK'dir. Çalışmalarda HSK %2-23, ve karaciğer ile ilişkili ölüm %3,7-15 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (26,27). Bu çalışmada incelenen hastaların üçünde (%6) HSK saptanmış ve iki hasta kaybedilmiştir.

HCV tedavisinin esas amacı HCV-RNA'yı eradike etmektir. Bununla birlikte yaşam kalitesini düzeltmek, HCV'nin neden olduğu karaciğer yetmezliği, HSK, ekstra hepatik hastalıkları engelleyerek yaşam süresini uzatmaktır. Hepatit C tedavisinin sonlanmasından 6 ay sonra HCV-RNA'nın negatif bulunması kalıcı virolojik cevap (KVC) olarak adlandırılmakta olup, KVC gerçekten kalıcıdır, bu durum HCV'nin eradike edildiği anlamına gelmektedir. KVC hepatit C'nin neden olduğu klinik sonuçlarda düzelleme ve mortalitede anlamlı oranda azalma ile birlikte (28-30). Ülkemizde elde edilmiş verilere benzer olarak bu

Tablo 2. Tedavi bulguları. **TY:** Tam yanıt, **HVC:** Hızlı virolojik cevap, **EVC:** Erken virolojik cevap, **YVC:** Yavaş virolojik cevap, **KC:** Kısmi cevap, **YTB:** Yeni tedavi başlanmıştır (4. hafta henüz dolmamış), **KVC:** Kalıcı virolojik cevap, **VK:** Virolojik kırılma

Tedavi deneyimi		Tedavi sırasındaki cevap						Tedavi sonu cevap		
Almış Almakta	Almamış	TY	HVC	EVC	YVC	KC	YTB	KVC	Relaps	VK
32 (%70)	14 (%30)	2 (%10)	5 (%25)	4 (%20)	3 (%15)	2 (%10)	4 (%20)	5 (%41.6)	5 (%41.6)	2 (%17)
46 (%100)		20 (%100)						12 (%100)		

çalışmada incelenen hastaların çoğunda genotip 1 belirlenmiş olması bu hastalar için ciddi bir sorunu ifade etmektedir. Hastalara tedavi başlandığı dönemde ülkemizde genotip 1 ve 4 olan naif hastaların standart tedavisi 48 hafta süre ile PEGİFN/ribavirin kombinasyonu idi (31). Bu çalışmada incelenen hastaların tedavisi bu şekilde düzenlenmiş ve bu hastalarda %41,6 oranında KVC sağlanmıştır. Tedavisi devam eden 20 hastadan 4 (%20) hastanın hızlı virolojik cevaplı (HVC) hastalar olması nedeniyle ve HVC'lı hastaların beklenen KVC oranları %89 gibi yüksek değerlerde olduğu için ileriki dönemlerde tekrar değerlendirme yapılırsa KVC oranlarının biraz daha yükseleceğini düşünüyoruz (32).

Cevap alınamayan hasta oranlarının yüksekliği nedeniyle yeni kullanıma giren ve yakın zamanda kullanıma girecek tedavilerle daha iyi KVC oranları, mortalite ve morbiditede azalma beklenmektedir. HCV genotip 1 ile enfekte hastalara proteaz inhibitörleri (telaprevir, boceprevir) PEGİFN ve ribavirin ile kombine verildiğinde standart PEGİFN/ribavirin tedavisinden daha yüksek oranlarda KVC elde edilmiştir. Proteaz inhibitör kullanımı maliyeti arttırmış, yan etkilere ve dirençli viral varyantların ortaya çıkmasına neden olmuştur (33,34). Naif HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda telaprevir/PEGİFN/ribavirin kombinasyonu ile %75 ve boceprevir/PEGİFN/ribavirin kombinasyonu ile %68'lere varan KVC oranları bildirilmiş olup standart tedaviye göre anlamlı artış görülmüştür. Yine HCV genotip 1 ile enfekte relaps gelişmiş hastalarda telaprevir/PEGİFN/ribavirin kombinasyonu ile %80 üzeri ve boceprevir/PEGİFN/ribavirin kombinasyonu ile %75'lere varan KVC oranları bildirilmiş olup ilerisi için ümit vericidir (10,11). Virolojik kırılma (breakthrough) saptanmış HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda telaprevir/PEGİFN/ribavirin ile %60'lara varan KVC elde edilmiştir (10). Ülkemizde şu an kullanılabilen tek proteaz inhibitörü olması nedeniyle kliniğimizde "ikisi" relaps görülmüş, "birinde" virolojik kırılma saptanmış toplam üç hastaya telaprevir/PEGİFN/ribavirin üçlü tedavisi verilmiştir ve her üç hastanın da 4. hafta HCV-RNA'sı negatif saptanmıştır. Hastaların tedavisi devam etmektedir.

Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde PEGİFN/ribavirin tedavisine proteaz inhibitörü eklenerek verilen üçlü tedavi maliyeti arttırmanın yanısıra yan etkilere artışa neden olmuştur (33,34). Telaprevir ile üçlü tedavi alan bir hastada yan etki olarak semptomatik tedaviye yanıt veren raş gelişmiş diğer bir hastada interferon ve ribavirin doz azaltılmasını gerektirecek düzeyde anemi ve trombositopeni gelişmiştir. Şu anki bulgularla proteaz inhibitörleri ile kombinasyon tedavileri ümit verici gibi görünse de artan yan etki önemli bir sorun gibi görünmektedir.

Sonuç olarak hasta grubumuzun %80'i genotip 1, %37'si sirotik, klasik ikili tedavi KVC oranı %40'tır. "İkisi" relaps gelişmiş "biri" virolojik kırılma gelişmiş olan üç hastaya telaprevir ile üçlü tedavi verilmiş ve üç hastanın da 4. hafta HCV-RNA'sı negatif saptanmıştır. Takiplerde üç hastada HSK saptanmış, iki hastanın kaybedildiği belirlenmiştir. Kronik hepatit C enfeksiyonu ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur, mortal ve morbid bir hastalıktır. Hastalar tedavi yan etkileri ve HSK açısından yakından izlenmelidir.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42: 962-73.
2. Steinhauer DA, Domingo E, Holland JJ. Lack of evidence for proofreading mechanisms associated with an RNA virus polymerase. *Gene*. 1992; 122: 281-8.
3. Simmonds P. Clinical relevance of hepatitis C virus genotypes. *Gut*. 1997; 40: 291-3.
4. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Türkyılmaz AR, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients *Arch Virol*. 2004; 149(11): 2115-29.
5. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat*. 1995; 2(6): 297-301.
6. 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.
7. Diñer D. Hepatit C Epidemiyolojisi ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics*. 2010; 3(1): 77-80.
8. Nurdan Tozun, Osman C. Ozdogan, Yılmaz Cakaloglu, Ramazan Idilman, Zeki Karasu, Ulus S. Akarca, et al. A Nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. *Hepatology*. 2010; 52(Suppl 1); 697.
- 9- Viral Hepatitle Savaşım Derneği, III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi, Aralık. 2011; s:35.
10. Cunningham M, Foster GR. Efficacy and safety of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012; 5(2): 139-51.
11. François Habersetzer, Céline Leboeuf, Michel Doffoël, Thomas F Baumert, Boceprevir and personalized medicine in hepatitis C virus infection. *Pharmgenomics Pers Med*. 2012; 5: 125-137.
12. Ökten A. Türkiye'de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyojisi. *Güncel Gastroenterol*. 2003; 7(3): 187-91.
13. Tözün N. "HCV enfeksiyonunun Türkiye açısından önemi" Epidemiyoloji ve projeler. In: Çakaloğlu Y, ed. *Hepatit C Güncelleme Toplantısı (11-13 Ocak 2008, İstanbul) Konuşma Metinleri*. İstanbul: Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2008; 1-3.
14. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17): 2436-41.
15. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol*. 2002; 67(3): 339-44.
16. Okayama A, Stuver SO, Tabor E, et al. Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan. *J Viral Hepat*. 2002; 9(1): 43-51.
17. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi – Yayınların irdelenmesi. In: Tabak F, Balık I, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007: 10-50.
18. Kurt H, Battal I, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV ve HCV seroprevalansının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Derg*. 2003; 8(2): 88-96.
19. Yıldırım B, Barut S, Bulut Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Türk J Gastroenterol*. 2009; 20(1): 27-30.
20. Karaca C, Cakaloglu Y, Demir K, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci*. 2006; 51(2): 365-9.
21. Barut S, Erkokmaz U, Yüce S, Üyetürk U. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesinde Anti-HCV pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi. *Mikrobiyol Bül*. 2008; 42(4): 675-80.
22. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the west. *Semin Liver Dis*. 1995; 15(1): 5-14.

23. Turan H et al. Konya İlinde Kan Donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV Seroprevalansı ve Yaş ve Cinsiyetle İlişkisi Klimik Dergisi. 2011; 24(1): 36-9.
24. İnci ve ark. Artvin Devlet Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve AntiHIV Seroprevalansı Viral Hepatit Dergisi. 2013; 19(1): 41-4.
25. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology. 2002; 36; 35-46.
26. Leonard B. Seeff. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). Liver International. 2009; 29(1): 89-99.
27. Wright TL, Donegon E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. Gastroenterology. 1992; 103: 317.
28. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. Clin Liver Dis. 2005; 9: 383-398.
29. Butt AA, Wang X, Moore CG. Effect of hepatitis C virus and its treatment on survival. Hepatology. 2009; 50: 387-392.
30. Uyanikoglu A, Kaymakoglu S, Danalioglu A, Akyuz F, Ermis F, Pinarbasi B, et al. Y. Durability of Sustained Virologic Response in Chronic Hepatitis C. Gut and Liver, Published online June. 2013; 20.
31. Ghany MG, Stra der DB, Tho mas DL, Se eff, LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology. 2009; 49: 1335-1374.
32. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. J Hepatol. 2006; 44: 97-103.
33. 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: 1827-1838.
34. Thompson A, Patel K, Tillman H, McHutchison JG. Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: a clinical development update addressing key future challenges. J Hepatol. 2009; 50: 184-194.