

Kronik Hepatit C Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu

Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Bilgehan Aygen¹, Derya Keten², Halis Akalın³, Ali Asan⁴, Heval Bozdağ⁵, Ünal Çağır⁶, Neşe Demirtürk⁷, Haluk Eraksoy⁸, Afet Erbay⁹, Yunus Gürbüz¹⁰, Dilara İnan¹¹, Safiye Koçulu¹², Serkan Öncü¹³, Deniz Özkaya¹⁴, Neşe Saltoğlu¹⁵, Murat Sayan¹⁶, Kaya Süer¹⁷, Alper Şener¹⁸, Süda Tekin-Koruk¹⁹, Nazan Tuna²⁰, Saadet Yazıcı²¹

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

³Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

⁴Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

⁵Ağrı Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

⁶Dr. İ. Şevki Atasagun Nevşehir Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Nevşehir, Türkiye

⁷Afyon Çöçatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

⁸İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁹İzmir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

¹⁰Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

¹¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

¹²İstanbul Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹³Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

¹⁴Karşıyaka Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

¹⁵İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹⁶Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

¹⁷Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

¹⁸Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

¹⁹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²⁰Sakarya Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

²¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu, dünyada yaklaşık olarak 170 milyon kişide bulunan kronik hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonunun yönetimine ilişkin bir uzlaş raporu hazırlamak üzere bir toplantı düzenlemiştir. Raporda konuyla ilgili literatür ve uluslararası kılavuzlar, HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve doğal seyri, kronik hepatit C (KHC)'nin ülke ekonomisine maliyeti, akut hepatit C (AHC) ve KHC tanısı, AHC tedavisi, KHC'de tedavinin amaçları, tedavi yanıtlarının tanımları, tedavinin sonlandırılma

Abstract

Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases convened a meeting to develop a consensus report on management of chronic hepatitis C virus (HCV) infection, a global public health problem, affecting nearly 170 million people worldwide. Relevant literature and international guidelines were reviewed, and recommendations agreed are presented at the end of each section such as epidemiology and natural history of HCV infection, economic burden of chronic hepatitis C (CHC), diagnosis of acute hepatitis

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Bilgehan Aygen, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Tel./Phone: +90 352 437 49 01 Faks/Fax: +90 352 222 44 41 E-posta/E-mail: baygen@erciyes.edu.tr

(Geliş / Received: 23 Haziran / June 2014; Kabul / Accepted: 24 Haziran / June 2014)

DOI: 10.5152/kd.2014.27



ölçütleri, tedavi öncesi yapılması gerekenler, tedavi indikasyonları, KHC tedavisi, ilaç yan etkilerinin izlemi ve yönetimi, tedavi başarısını artıran faktörler, kalıcı virolojik yanıt alınan hastaların izlemi, KHC tedavisinin kontraindikasyonları, kalıcı virolojik yanıt alınamayan hastalarda yeniden tedavi, tedavi verilemeyen ve tedaviyle kalıcı virolojik yanıt alınamayan hastaların izlemi ve hepatit C'den korunma gibi bölümler halinde gözden geçirilmiş ve üzerinde uzlaşılan öneriler her bölümün sonunda sunulmuştur. Bu önerilerden seçilmiş birkaçı aşağıda sıralanmıştır: [1] HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %75-85'inde kronikleşme izlendiği, kronikleşen hastaların %20'sinde 20 yıl içinde siroz gelişebileceği, bunlarda da hepatoselüler karsinom gelişme riskinin yılda %1-4 olduğu akıldaki tutulmalıdır. [2] HCV enfeksiyonunda HCV RNA'ya ek olarak, tedavi süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip tayini yapılmalıdır. [3] Öngörülen yanıt hızlarının mevcut rejimlerden hiçbirine karşı yeterli olmadığı bir durum söz konusuysa, hasta daha iyi yanıt alınabilecek tedavi rejimleri kullanıma girene değin bekletilmelidir.

Klimik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 19-39.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit C, antiviral ilaçlar, tedavi.

Epidemiyoloji

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu global ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık politikalarını kanıta bağlı olarak oluşturmak ve kaynakları akılcı olarak kullanmak için HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisinin ve hastalık yükünün bilinmesi büyük önem taşımaktadır (1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün hastalık yükü raporlarına göre akut hepatit C (AHC) enfeksiyonuna bağlı olarak dünyada 54 000 ölüm ve 955 000 olumsuz sağlık durumu olduğu tahmin edilmektedir. HCV enfeksiyonunun neden olduğu hastalık yükünün en önemli kısmını ise kronik enfeksiyona bağlı sekeller oluşturmaktadır (1). Günümüzde dünyada kabaca dünya nüfusunun %3'ünün, yaklaşık 170 milyon kişinin kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu olduğu ve HCV'ye bağlı siroz ve karaciğer kanseri gibi komplikasyonlarla yılda yaklaşık 350 000 kişinin yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (2).

Bulaşma Yolları

HCV'nin yayılması hemen daima enfekte kan ve kan ürünleri aracılığıyla olmaktadır. HCV enfeksiyonu enfekte vericilerden organ transplantasyonu yapılan alıcılarda da gelişir. HCV'nin bulaşabilmesi için kişinin saptanabilir düzeyde viremisi olmalıdır. Diğer vücut sıvılarının HCV yönünden infektivite potansiyeli sınırlıdır (3-6). HCV'nin perinatal ve heteroseksüel bulaşma riski düşüktür. Viremik annelerin çocuklarında vertikal bulaşma sonucunda karşılaşılan enfeksiyon sıklığı %5'in altındadır. Viral yükün yüksek olması bulaşma riskini artırır. KHC'si olan gebelerde şu anki tedavi seçeneklerinin kullanılması fetus açısından güvenli değildir. Membran rüptürünün süresi 6 saati geçtiğinde vertikal bulaşma riski artar. Fetusun monitörizasyonu için saçlı deri elektrodları ve intrauterin basınç kateteri kullanılması vertikal bulaşma riskini artırabilir. Doğumun hangi yolla olduğu enfeksiyon hızlarını değiştirmez. Doğum anındaki gestasyonel yaş ya da koryoamniyonit varlığı, vertikal geçişi etkilemez. HCV bulaşması açısından anne sütüyle ya da biberonla besleme arasında bir fark yoktur. Meme ucunda çatlak, kanama ya da travma olması bulaşma riskini artırabilir (7). Çok eşli bireylerde ve seks işçilerindeki HCV prevalansı nispeten yüksektir. Buna karşılık uzun süre-

C (AHC) and CHC, treatment of AHC, goals, endpoints, stopping rules and pre-therapeutic assessment of CHC therapy, indications for treatment, treatment of CHC, monitoring and managing treatment safety and side effects, measures to improve treatment adherence, post-treatment follow-up of patients who achieve a sustained virological response, contraindications to therapy, retreatment of non-sustained virological responders, follow-up of untreated patients and of patients with treatment failure, and prevention of HCV infection. Examples of some selected recommendations are as follows: [1] It should be kept in mind that approximately 75–85% of people who become infected will develop chronic HCV infection, up to 20% of them develop cirrhosis within 20 years, and the average annual risk of hepatocellular carcinoma among them is 1-4%. [2] In addition to the HCV RNA quantification, the HCV genotype should be assessed to provide relevant information with respect to treatment duration and different response rates prior to treatment initiation. [3] If predicted response rate is not appropriate to any of the existing regimens, the patient should be kept waited until alternative therapeutic options become available.

Klimik Dergisi 2014; 27(Suppl. 1): 19-39.

Key Words: Chronic hepatitis C, antiviral agents, therapy.

li tek eşlilikte kronik hepatiti olan eşten HCV bulaşması riski %5'in altındadır. AHC sırasında seksüel yolla bulaşma riski daha yüksektir. "Human immunodeficiency virus" (HIV) ko-enfeksiyonu olanlarda HCV'nin seksüel ve vertikal bulaşma riski, muhtemelen HCV RNA düzeylerinin yüksek olmasından dolayı, daha fazla olabilir. Antiretroviral tedavinin bu riski büyük ölçüde azaltması olasıdır. Erkeklerle seks yapan erkekler arasında HCV bulaşma riski, HIV, hepatit B virüsü (HBV) ve sifilise oranla daha düşük olsa da, bu yolla bulaşma özellikle Batı ülkelerinde giderek önem kazanmaktadır (8).

Toplum içinde HCV bulaşmasında, güvenli olmayan gereçlerle yapılan dövme, "piercing", akupunktur ya da hacamat gibi işlemlerin, diş tedavilerinin, kan kardeşliği gibi ritüellerin ve berberlerin de rolü olabilir (5). Güvenli enjeksiyon uygulamaları da dahil olmak üzere, kuşkuyla kullanılan ya da doğrulanmış bir enfeksiyon durumu olsun olmasın, sağlık bakımının sunulduğu her ortamda, tüm hastalara uygulanması gereken standard önlemlere uyulduğu sürece nozokomiyal HCV bulaşması riski düşüktür (9).

1990'lardan önce HCV enfeksiyonunun başlıca bulaşma yolları kan transfüzyonu, güvenli olmayan enjeksiyon işlemleri ve damar içi ilaç bağımlılığıydı. Geliştirilen immünoesseyler ve nükleik asid testleriyle kan ürünlerinin HCV antikörleri yönünden taranması, transfüzyonla ilişkili HCV bulaşmasının neredeyse ortadan kalkmasını sağlamıştır. Örneğin bağışlanan kanlarda HCV RNA'nın da tarandığı ABD'de HCV bulaşma riski 1: 100 000'in altına inmiştir. Solvent-deterjan ve diğer virus inaktivasyon işlemleri, HCV'nin immün globulin gibi kan ürünleriyle bulaşma riskini de etkin bir biçimde ortadan kaldırmıştır (6). Yeni ortaya çıkan HCV enfeksiyonları arasında güvenli olmayan tıbbi ya da cerrahi işlemlerle ilişkili olanlar da çok az sayıdadır ve genellikle enfeksiyon kontrol protokollerine uyulmamasından kaynaklanır. Bulaşmadan sorumlu vektör olarak multidoz serum solüsyonları, kateter yıkamakta kullanılan heparin flakonları, radyofarmasötik preparatları ve kolonoskopun saptandığı durumlar bildirilmiştir. Hemodiyaliz ünitelerindeki nozokomiyal HCV bulaşmasının başlıca nedenleri yüzeylerin kontaminasyonu, el hijyenine uyulmaması ve eldiven kullanılmamasıdır. Sağlık çalışanlarının karşılaştı-

Tablo 1. HCV İnfeksiyonunun Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler (17)

Konak Faktörleri	Viral Faktörler
İnfekte olunan yaş	İnokulum miktarı
İnfeksiyonun geçiş şekli ve süresi	Viral yük
Cinsiyet/ ırk	Viral genotip
HIV ve HBV ile koinfeksiyon durumu	
Alkol ve sigara kullanımı	
Hemokromatoz	
Nonalkolik steatohepatit ve obezite	
Şistosomiyaz	
Genetik faktörler (MHC haplotipi)	

ğı tüm iğne kazalarının HCV ile infekte hastalara ait olanları %1-2 kadardır. Bu hastalardan kazayla HCV bulaşması riskinin (~%3) yeri, HIV (~%0.3) ve HBV (~%30) ile infekte hastalardan bulaşma riski arasına düşmektedir. Belgelenmiş HCV bulaşmalarından çoğu kez lümenli iğneler sorumlu olmakla birlikte HCV enfeksiyonu konjunktivaya sıçramış kanla ve lümensiz iğneyle de bulaşabilir. Bu risklere karşın diş hekimleri de dahil olmak üzere sağlık çalışanları arasındaki HCV enfeksiyonu prevalansı genel toplumdakinden fazla değildir. HCV sağlık çalışanlarından hastalara da bulaşabilir (5). Günümüzde HCV enfeksiyonlarının çoğundan, madde bağımlılarında kullanılan kontamine iğne ve diğer malzemeler sorumludur. Bu grupta yılda %5-25'lik bir HCV enfeksiyonu insidansı söz konusudur. KHC olanların tedavi edilmesi, HCV'nin madde bağımlıları arasında yayılmasını azaltacak bir yaklaşım olabilir (10).

Prevalans

KHC enfeksiyonunun dünyadaki prevalansı aşağıdaki gibi özetlenebilir (2): [1] Düşük prevalans (<%2.5): Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya ve Uzak Doğu; [2] orta prevalans (%2.5-10): bazı Akdeniz ülkeleri, Güney Amerika ve Ortadoğu; [3] yüksek prevalans (>%10): Mısır, Burundi, Gabon, Kamerun, Ruanda, Yeni Gine, Bolivya ve Moğolistan.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2013 yılında yayımlanan ve 1990-2005 yıllarını kapsayan son hastalık yükü raporuna göre dünyadaki prevalansın %2.3'ten %2.8'e yükseldiği ve tahmini hasta sayısının da 122 milyondan 185 milyona çıktığı bildirilmektedir. Bu raporda dünya 21 bölgeye ayrılarak incelenmekte ve ülkemiz Kuzey Afrika/Ortadoğu bölgesi içindeki ülkeler arasında gösterilmekte ve bu bölgenin ortalaması %3.6 (3.2-4.1) olarak orta düzeyde prevalansa sahip olarak bildirilmektedir (1). Birçok kısıtlamaları olan bu rapordaki oran ülkemizdeki prevalansı gerçek anlamda yansıtmamaktadır.

Ülkemizdeki duruma gelince, Türk Kızılayı'nın 2008-2012 yılları arasında asker ve sivil donörlerden topladığı 5 011 701 ünite kanda bildirdiği anti-HCV pozitifliği %0.03'tür. 2007-2011 yılları arasında farklı coğrafi bölgelerden gelen anti-HCV pozitiflik oranları ise %0.2-0.5 arasında bulunmuştur. Son 10 yılda farklı merkezlerden gelen donör taramalarında 5 milyona yakın donörde anti-HCV pozitifliği %0.3 olarak bildirilmiştir. Bu oranın daha önceki yıllarda bildirilen %0.6 oranına göre anlamlı bir azalmayı işaret ettiği gösterilmiştir. Genel

olarak Kızılay ve diğer taramaların sonuçlarındaki farklar, büyük olasılıkla Kızılay donör havuzunda genç yaşta askerlerin önemli oranda yer almasının neden olduğu kohort etkisinden kaynaklanmış olabilir (11).

Viral Hepatitle Savaşım Derneği ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin gerçekleştirdiği toplum taramalarından ise %0.7-0.9 arasında değişen anti-HCV pozitifliği bildirilmiştir. Özellikle yaşla birlikte prevalansın arttığı ve 50 yaşından sonra pik yaptığı görülmektedir (12,13). Viral Hepatitle Savaşım Derneği çalışmasında bölgesel farklılıkların olduğu gösterilmiş ve en düşük prevalansın Ege Bölgesinde (%0.1) olduğu bildirilmiştir. Bu raporda bildirilen oranlar, Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %0.8, Doğu Anadolu ve Karadeniz Bölgesi'nde %0.6, İç Anadolu ve Marmara Bölgesi'nde ise %0.5'tir (12).

Ülkemizde yaygın olan genotip %80'in üzerinde genotip 1 ve ağırlıklı olarak 1b'dir. İkinci sıradaki genotipler açısından şehirler arasında farklar vardır. Adana'da genotip 3, Kayseri'de ise genotip 4 saptanmıştır (14).

Hepatit C Virusü İnfeksiyonunun Doğal Seyri

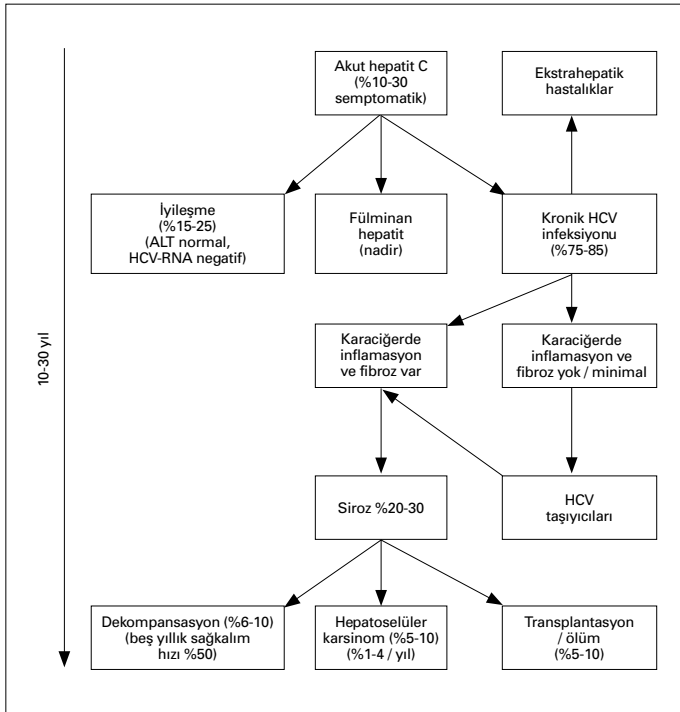
HCV enfeksiyonu yavaş seyirli sinsi bir hastalıktır. HCV ile oluşan akut ve kronik enfeksiyonlarda karaciğer hasarından sorumlu mekanizma halen tam olarak anlaşılamamış, hastalığın doğal seyri de tam olarak çözülememiştir. Konağın savunmasıyla HCV arasında ilk bir hafta içindeki etkileşimin enfeksiyonun daha sonrasındaki seyrinde önemli olduğu düşünülmektedir (15). Doğal bağışıklık sistemi enfeksiyonun başlangıç evresinde kontrolü ve izleyecek olan adaptif immün yanıtın aktivasyonu için son derece önemlidir. Viral iyileşme şiddetli, yaygın hücrel immün yanıtla ilişkilidir. HCV enfeksiyonundaki yüksek kronikleşme oranı HCV'nin hızlı mutasyona eğilimi nedeniyle oluşan genetik çeşitlilik sonucu, virusun immün sistemden kaçmasıyla açıklanmaktadır (16). Kronik enfeksiyonu olan hastalarda periferik kanda CD4 T lenfosit yanıtının, CD8 lenfosit yanıtına göre daha az olduğu bildirilmiştir (15). HCV enfeksiyonunun doğal seyrini, konağa ve virusa ait birçok değişken etkilemektedir (17) (Tablo 1).

Erkek cinsiyet, artmış viral yük, HCV genotip 1b enfeksiyonu, artmış türümsü ("quasispecies") sıklığı ve karaciğerin demir içeriğinin yüksek olması, ciddi hastalıkla daha fazla oranda birliktelik göstermektedir (18). Kan transfüzyonu yoluyla HCV bulaşanlarda siroz, madde bağımlılarına göre daha sık görülmektedir (5). İnfeksiyon erken yaşlarda alındığında (<25 yaş) kronik enfeksiyon gelişmesi ve siroza ilerleme olasılığı, ileri yaşlarda infekte olanlara göre daha düşüktür (19,20). Alkol alımı veya karaciğer yağlanması da siroza ilerlemeye yol açan faktörlerdir (21,22).

AHC geçirenlerin ortalama %15-25'inde iyileşme olup kronik karaciğer hastalığı gelişmez. Olguların %25'inde karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalır ve ciddi bir ilerleme göstermez. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu hastalarda serum alanin transaminotransferaz (ALT) düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içerisine inmektedir (flüktüasyon) (23). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına karşın histolojik olarak progresyon görülmektedir. İnfeksiyonun 3-12 haf-

Tablo 2. Kronik HCV Enfeksiyonuyla Doğrudan İlişkili Ekstrahepatik Hastalıklar (28-30)

Hematolojik hastalıklar	Esansiyel mikst kriyoglobulinemi Lenfoma
Otoimmün hastalıklar	Subklinik otoantikör oluşumu Tiroid hastalıkları
Dermatolojik hastalıklar	Porphyria cutanea tarda Lichen planus Lökositoklastik vaskülit
Böbrek hastalıkları	Membranoproliferatif glomerülonefrit
Diğer	Diabetes mellitus

**Şekil 1.** Hepatit C virusu enfeksiyonunun doğal seyri (Kaynak 16-19'dan uyarlanmıştır).

talık bir inkübasyon periyodu vardır (24,25). AHC'li hastaların sadece %10-30 kadarı semptomatik seyirlidir. Semptomatik olgularda halsizlik, iştahsızlık, bulantı, sağ üst kadranda ağrı, idrarda koyulaşma ve ardından sarılık görülebilir. ALT düzeyleri ise semptomlardan bağımsız olarak dalgalanır; ancak HCV RNA düzeyleri genellikle aynı düzeylerde devam eder. Temastan sonraki 1-2 hafta içinde plazmada HCV RNA saptanabilir ve 1-4 hafta içinde de karaciğer enzim düzeyleri yükselir. Viremi enfeksiyonun 8-12. haftalarında zirve yapar; ardından daha düşük düzeylere geriler. Bazı hastalarda plazma HCV RNA düzeyi ilk birkaç ayda saptanamaz düzeye inerken, hastaların %75-85'inde viremi ortadan kalkmaz. Altı aydan uzun bir süre vireminin devam etmesi HCV enfeksiyonunun kronikleşmesi olarak tanımlanır. Semptomatik seyreden, özellikle sarılık görülen hastalarda enfeksiyonun kronikleşmesi daha nadirdir ve bu durum daha şiddetli bir immün yanıtla ilişkilidir (26). Fulminan seyir ise oldukça nadir gözlenir (27). HCV enfeksiyonunda etkene maruz kalınmasından kronik

hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar geçen süre ortalama 20 yıl, hepatoselüler karsinom (HSK) gelişmesine kadar geçen süre ise ortalama 30 yıldır (16-19). HCV enfeksiyonunun doğal seyri, uzun dönem sonuçları ve ilişkili hastalıklar Şekil 1'de gösterilmiştir.

KHC enfeksiyonu birçok hepatit dışı bulgularıyla seyrebilir. HCV ile infekte hastaların %40-74'ünde hastalığın seyri sırasında en az bir ekstrahepatik bulgu gelişmektedir (28-30). Kriyoglobulinemiler KHC'li hastaların 1/3'ünde görülür. HCV enfeksiyonuyla doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiş olan ekstrahepatik hastalıklar Tablo 2'de görülmektedir.

Öneriler

1. AHC enfeksiyonunun %70-90 asemptomatik olarak seyrettiği, ancak nadiren fulminan hepatite neden olabileceği unutulmamalıdır.
2. HCV enfeksiyonu hastaların %75-85'inde kronikleşme izlendiği, kronikleşen hastaların %20'sinde 20 yıl içinde siroz gelişebileceği, bunlarda da HSK gelişme riskinin yılda %1-4 olduğu akılda tutulmalıdır.
3. Hastalığın ilerlemesinde yaş, ırk, HCV'ye özgül hücrel immün yanıt, alkol kullanımı, karaciğer yağlanması, viral koinfeksiyonlar gibi birçok faktör rol oynadığından hastalar bu ek durumların varlığına göre bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Hastalığın Ülke Ekonomisine Maliyeti

HCV enfeksiyonunun ülke ekonomisine maliyetini hesaplamada hastalığa bağlı gelişebilecek komplikasyonların maliyeti, antiviral tedavi maliyeti, hastalığın hastanın yaşam kalitesine olan etkilerinin maliyetinin hesaplanması önemlidir. Tedavi maliyetini değerlendirmede sadece ilaç maliyeti değil, ortaya çıkabilecek tedaviyle ilişkili yan etkilerin maliyeti, hastanın tedavisi için tetkik ve izlem maliyeti de ülke bazında hesaplanmalıdır. Hesaplama yapılırken sağlık karar verici mekanizmaları olaya sadece ekonomik kaygıyla bakmamalı, hastalığın sosyal açıdan toplumsal yönlerini de dikkate alarak karar vermelidir (31).

Hastaların virüsle karşılaşma yaşına göre hastalığın prognozu dikkate alındığında HCV'ye bağlı ilerlemiş karaciğer hastalığının maliyeti US \$27 845, HSK'nin maliyeti US \$43 671, transplantasyonun maliyeti ise US \$93 609 olarak bildirilmiştir (31,32). Çoğu hastada ciddi komplikasyon gelişmeyecek olsa da dekompanse karaciğer hastalığının ve ka-

raciğer transplantasyonunun maliyeti, yaşam süresi, hastalık maliyeti ve antiviral tedavi maliyeti dışında US \$24 000-39 000 dolaylarındadır (33,34). Hastalığı önlemek bu maliyeti önler. Bu nedenle ulusal düzeyde planlama yapılırken hastalığın epidemiyolojisi, demografik özellikleri ve HCV ile ilişkilendirilen ekonomiyi dikkate almak gerekir. Örneğin, HCV için tüm toplumun taranması, yani kitlesel tarama maliyet etkinlik yönünden önerilemez (35, 36).

Ülkemizde tahminen 700 000 HCV hastası olduğu bilinmektedir. Hastaların tedavi edilmesi ortaya çıkabilecek komplikasyonların engellenmesi açısından önemlidir; ancak tedavinin hedefleri net olarak ortaya konulmalıdır. Amaç komplikasyonların tedavisi midir? HCV enfeksiyonu oranını düşürmek midir? Kanser ve transplantasyonu azaltmak mıdır? Bütün bu sorulara yanıt aranarak HCV enfeksiyonu tedavisinin nasıl, ne zaman, kime yapılacağı bir sağlık politikası olarak belirlenmelidir. Her klinik tablonun maliyeti farklı biçimde hesaplanmalıdır.

Hastanın genotipi 1 ve yaşı 65'in üzerindeyse hafif şiddetli hastalığın tedavisi maliyet-etkin görülmemektedir (37). Orta derecede fibrozu olan her hasta tedavi edilmelidir. Tedaviyi belirlemeden önce interlökin-28B (IL28B) geninin araştırılması önemlidir. Altmış yaş altında olanlarda ve IL28B rehberliğinde yapılan tedavilerde hem telaprevir (TVR) hem de boseprevir (BOC) için artırılmış maliyet-etkinlik oranları (incremental cost-effectiveness ratios, ICERs) antiviral tedavi lehine bulunmuştur (38).

KHC'de pegile interferon (PegIFN) ile kombinasyon tedavisinin kaliteli yaşam yılı için maliyet-etkinliği HCV genotip 1 ile infekte erkeklerde US \$26 000-64 000, diğer genotiplerle infekte olanlarda US \$10 000-28 000, HCV genotip 1 ile infekte kadınlarda US \$32 000-90 000, diğer genotiplerle infekte olanlarda ise US \$12 000-42 000 arasında bildirilmiştir. Tedavinin yararları yaşam süresini uzatmaktan çok, sağlıklı yaşam kalitesinin iyileşmesi üzerinden hesaplandığı için her bir yaşam yılı için maliyet-etkinlik yüksektir (39). Ülkemizde baskın olan HCV genotipinin 1b olması kısa süreli tedavi olasılığını ortadan kaldırmaktadır. HCV enfeksiyonu tedavisinin maliyeti ilaç bazında kullanılan tedavi süresi ve dozuna bağlı olarak hasta HCV genotip 1 ile infekte ise 29 676 TL ve HCV

genotip 2 infekte ise 13 332 TL olarak belirlenmiştir (Tablo 3 ve 4). PegIFN+ribavirin (RBV) 48 haftalık tedaviye karşın HCV genotip 1b enfeksiyonunda kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranı %50'nin altında kalmaktadır. KVY %45 olarak alındığında, maliyet, HCV genotip 1 enfeksiyonunda 66 390 TL, HCV genotip 2 ve 3 enfeksiyonlarında ise 17 774 TL dolaylarındadır. Hastanın özelliklerine göre %5-10 oranında da ilaç dışı sağlık harcamalarını da dikkate alarak farkı belirlemek gerekir.

Tedaviye hızlı virolojik yanıt (HVY) veren hastalarda, tedavinin daha erken sonlandırılması; tedaviye 12. haftada yavaş yanıt veren hastalarda ise tersine tedavinin 72. haftaya kadar sürdürülmesi, tedavi maliyetlerini değiştirmektedir. HVY antiviral tedavi süresini %44-45 oranında azaltır; dolayısıyla maliyet de aynı oranda azalır. Kısa süreli tedavinin PegIFN+RBV'nin 48 haftalık tedavisine göre US \$15 116-16 268, IFN+RBV'nin 48 haftalık tedavisine göre US \$8300 kazanç sağladığı bildirilmiştir. HCV genotip 1 ile infekte KHC hastalarında PegIFN+RBV kullanımında 12 haftalık değerlendirme (US \$2087-2149) maliyet-etkin bulunmuştur (40).

Tedaviye yavaş yanıt veren HCV hastalarında Markov kohort modeline göre 72 haftalık tedaviyle 48 haftalık tedavi karşılaştırıldığında, 72 haftalık tedaviyle kaliteli yaşam yıllarının (quality-adjusted life years, QALY) 0.55 (=15.35-14.80) arttığı ve yaşam süresi maliyetinin US \$2762 azaldığı bulunmuştur. Yavaş yanıt veren hastalarda uzamış tedavi 48 haftalık tedaviye oranla HCV genotip 1 ile infekte hastalarda maliyet-etkin olabilecektir (41).

Proteaz İnhibitörlü Tedavilere Sosyo-Ekonomik Açından Bakış

Proteaz inhibitörleriyle üçlü tedavi, pegIFN+RBV ile karşılaştırmada tedavi deneyimli (kısmi yanıt veren ya da nüks eden) HCV genotip 1 ile infekte sirotik hastalarda maliyet-etkin bulunmuştur (42,43). Risk faktörleri ve IL28B genotipleri dikkate alınarak yapılan incelemelerde üçlü tedavi maliyet-etkindir (44). Hafif fibrozu olan hastalarda tedavinin maliyet-etkin olup olmayacağı bilinmemektedir. Son veriler, üçlü tedaviyle, yaşam süresi maliyetinin F2 fibrozlu hastalarda, F3 ve F4 fibrozu olanlara göre daha fazla maliyet-etkin olacağını düşündürmektedir (45,46). PegIFN içermeyen oral rejimlerin HCV genotip 1 ile infekte hastalarda fibroz derecesine bakılmaksızın maliyet-etkin bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir (47).

Ülkemizde KHC'de ikili tedavinin maliyeti 16 000-18 000 TL'dir. Proteaz inhibitörü içeren üçlü tedavi buna 22 000-40 000 TL'lik bir ek antiviral tedavi maliyeti getirmektedir. Bu nedenle, hangi hastada hangi rejim seçilirse hangi oranda yanıt alınacağı hesaplanarak, uygunsa, mevcut rejimlerle başlanmalı; uygun değilse, hasta, daha iyi yanıt alınabilecek tedavi rejimleri kullanıma girene değin bekletilmelidir. Sağlık Uy-

Tablo 3. Ülkemizde Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçların Maliyetleri*

İlaç	Kamu Fiyatı	48 Haftalık Tedavi Maliyeti
PegIntron® 100 µg vial (4 adet)	1 003 TL	12 033 TL
Pegasys® (adet)	301 TL	14 437 TL
RBV ortalama fiyat	351 TL	4 212 TL

*14 Ocak 2014 itibarıyla.

Tablo 4. Ülkemizde Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Proteaz İnhibitörlerinin Maliyetleri*

İlaç	Kamu Fiyatı	Erken Yanıtlı Naif Hastada Maliyet	Geç Yanıtlı Naif / Nüks Eden Hastada Maliyet	Sirotik ve Tam Yanıtsız Hastada Maliyet
Boseprevir (Victrelis®)	3 693 TL	22 161 TL	29 548 TL	40 628 TL
Telaprevir (Incivo®)	11 904 TL	35 711 TL	35 711 TL	35 711 TL

*14 Ocak 2014 itibarıyla.

Tablo 5. Tedavi Yanıtlarının Tanımları (50,57,74)

Düşük viral yük	<800 000 İÜ/ml*
Yüksek viral yük	≥800 000 İÜ/ml*
Hızlı virolojik yanıt: HVY ("Rapid virological response, RVR")	Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz düzeyde olması
Uzamış hızlı virolojik yanıt: uHVY ("Extended rapid virological response, eRVR")†	Tedavinin 4. ve 12. haftasında HCV RNA'nın negatif olması
Tam erken virolojik yanıt: tEVY ("Complete early virological response, cEVR")	Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz düzeyde olması
Kısmi erken virolojik yanıt: kEVY ("Partial early virological response, pEVR")	Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın en az 2 log azalması
Tam yanıtızlık ("Null response, NR")	Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın başlangıç değerine göre 2 log'dan daha az düşmesi (azalması)
Gecikmiş virolojik yanıt ("Delayed virological response")	Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın başlangıç değerine göre 2 log'dan fazla azalması, ancak 24. haftada saptanamaması
Tedavi sonu yanıt: TSY ("End-of-treatment response, ETR")	Tedavi sonunda HCV RNA'nın negatif olması
Kalıcı virolojik yanıt: KVV ("Sustained virological response, SVR")	Tedavi bittikten sonraki 24. haftada HCV RNA'nın saptanamaz olması
Nüks ("Relapse, R")	Tedavi sonunda HCV RNA'nın saptanamaz düzeyde olması, ancak izlemde yeniden pozitifleşmesi
Kısmi yanıt: PY ("Partial response")	12. haftada HCV-RNA'da 2 log'dan fazla azalma olması ancak 24. haftada pozitif olması
Alevlenme ("Breakthrough")	Tedavi sürecinde virolojik yanıt alındıktan sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi
Erken yanıt ("Early response")‡	Tedavinin 8. haftasında HCV RNA'nın negatif olması
Geç yanıt ("Late response")‡	Tedavinin 8. haftasında HCV RNA'nın pozitif, ancak 12. haftasında negatif olması

* Kaynak 68 dikkate alınmıştır.

† Telaprevir içeren tedavi rejimleri için.

‡ Boseprevir içeren tedavi rejimleri için.

gulama Tebliği (SUT)'nin 2.2. maddesinin 16. fıkrasına göre hesaplandığında ülkemizde transplantasyonun Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK)'na maliyeti 129 848 TL dolaylarındadır. Bu hastaların takibinde transplantasyon maliyetinin dışında, yapılacak tetkikler ve kullanılan ilaçlar da düşünülecek olursa, bir ömür boyu süren bir masrafın olacağı dikkate alınmalıdır (32).

Önümüzdeki 10-20 yıl içinde AHC insidansının azalması-na karşın, siroz ve HSK insidansının artması beklenmektedir (48). Amerika'da yapılan HCV'nin doğal seyrine yönelik bilgisayar bazlı kohort simülasyon modeline göre 2010 yılından 2019 yılına kadar kronik karaciğer hastalığı nedeniyle 165 900, HSK nedeniyle 27 200 ölümün gerçekleşeceği ve US \$10.7 milyar direkt tıbbi harcama olacağı öngörülmüştür. Bu süre boyunca HCV'ye bağlı dekompanse siroz ve HSK'den yaşam yılı kaybı 720 700 yıldır. 65 yaş altında ise bu kayıp 1.83 milyon yılı bulabilmektedir. Bunların topluma maliyeti ise US \$21.3-54.2 milyar olarak hesaplanmıştır. Duyarlılık analizinde, bu tahminlerin, HCV'li ve normal transaminaz düzeyleri olan hastalarda, ilerleyici karaciğer hastalığının gelişip geliş-

memesine; hastanın aldığı alkol miktarına; hastanın HCV'nin bulaşma yoluyla ilişkisi olan başka bir nedenden ölmesi olasılığına bağlı olarak değişeceği bildirilmiştir (49).

Ülkemizde risk gruplarının taranması, önlemlerin alınması, kişilerin viral hepatitler konusunda bilinçlenmesiyle, diğer ülkelere benzer şekilde, prevalans, gelecek 30 yılda ortalama %40 dolayında düşebilecektir. Buna karşılık var olan ve yeni tanımlanan olgular dikkate alındığında, gelecek 30 yılda, yurtdışı çalışmalara benzer şekilde, kompanse siroz, dekompanse siroz ve karaciğer hastalıklarıyla ilişkili ölümlerin artması beklenmelidir. Ülkemizdeki HCV genotipinin 1 olduğu göz önüne alındığında, seçilen ikili ya da üçlü tedavinin uygulanmasına göre tedavi başarıları bu sonuçları etkileyebilecektir.

Öneriler

1. KHC infeksiyonunun mali yükünü hesaplamada kanıt dayalı veriler dikkate alınmalıdır.
2. Ekonomik bakış açısından antiviral tedavi pahalı görülmele birlikte diğer tıbbi uygulamalarla karşılaştırma

yapmak ve karar aşamasında sonuçları değerlendirmek gerekir.

3. Kronik hepatit, siroz, kanser ve transplantasyon yapılan hastaların tedavi maliyetleri farklı biçimde hesaplanmalıdır.
4. Hastanın HCV genotipi 1 ve yaşı 65'in üzerindeyse hafif şiddetli hastalığın tedavisi maliyet-etkin olmadığından, bu grup hastalar daha dikkatle değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir.
5. HCV genotip 1 ile infekte KHC hastalarında PegIFN+RBV kullanımında 12 haftalık değerlendirme maliyet-etkin bulunduğundan hastalarda bu süre sonuçları izlenmelidir.
6. Proteaz inhibitörleriyle üçlü tedavi, tedavi deneyimli HCV genotip 1 ile infekte hastalarda ve sirotik hastalarda da maliyet etkindir ve denenmelidir.
7. Maliyet-etkin bulunduğundan üçlü tedavi, risk faktörleri ve IL28B genotipleri dikkate alınarak yapılmalıdır.
8. Öngörülen yanıt hızlarının mevcut rejimlerden hiçbirine karşı yeterli olmadığı bir durum söz konusuysa, hasta daha iyi yanıt alınabilecek tedavi rejimleri kullanıma girene değin bekletilmelidir.
9. PegIFN içermeyen oral rejimler HCV genotip 1 ile infekte hastalarda fibroz derecesine bakılmaksızın maliyet-etkindir ve bu hastalarda denenmelidir.

Akut Hepatit C ve Kronik Hepatit C Tanısı

Anti-HCV: Enzim immünoessey (EIA) yöntemiyle saptanan anti-HCV antikoları, HCV enfeksiyonu tanısında en sık kullanılan serolojik yöntemdir. Anti-HCV etken alındıktan 4-10 hafta sonra pozitifleşmektedir. Saptanan antikolar bağıışıklığı değil, HCV ile karşılaşıldığını göstermektedir. Akut, kronik ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt ettirmez. KHC nedeniyle tedavi alan hastalarda tedaviye yanıt alınsa bile anti-HCV pozitifliği sürmektedir (50,51). Anti-HCV testi olarak ikinci veya üçüncü kuşak EIA testleri kullanılmaktadır. Bağıışıklığı baskılanmamış kişilerde testlerin duyarlılıkları %95-99'a kadar ulaşmaktadır (51-53). Anti-HCV testinde yalancı pozitiflikler saptanmaktadır. Özellikle anti-HCV pozitifliği saptanan düşük riskli kişilerde ve otoimmün hastalığı bulunanlarda tanıyı kesinleştirmeden önce HCV RNA testiyle doğrulama yapılmalıdır (51).

Nükleik asid testleri: HCV enfeksiyonu tanısında kullanılan HCV RNA en duyarlı yöntem ve bir altın standard olarak kabul edilmektedir. HCV ile temastan 1-2 hafta sonra pozitifleşmektedir (54). HCV RNA akut HCV enfeksiyonu tanısında, KHC tanısının ve perinatal bulaşmanın doğrulanmasında, antiviral tedavi yanıtının izlenmesinde, HCV ile mesleki bulaşmanın erkenden saptanmasında, antikor üretiminin yetersiz olduğu durumlarda (HIV enfeksiyonu, hemodiyaliz hastaları vb.) ve klinik olarak kuşkulu anti-HCV-negatif olguların tanısında kullanılmaktadır (55,56). Hemodiyaliz hastaları, immünoşüpre hastalar ve HIV ile infekte olanlarda anti-HCV pozitifliği saptanmayabilir. Böyle anti-HCV-negatif hasta gruplarında HCV RNA'ya bakılmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında HCV RNA testi 6-12 aylık aralıklarla yinelenmelidir. HCV RNA kantitatif veya kalitatif testlerle gösterilebilmektedir. Kalitatif testlerle, kantitatif testlerden çok daha düşük düzeylere (10 İÜ/ml veya 20 genom/ml) kadar HCV RNA saptanabilmektedir. KHC varlığında HCV RNA, plazma ve

serumda bulunmaktadır. Bazı hastalarda zaman zaman saptanabilir konsantrasyonun altına inebilmektedir. Bu nedenle, kuşkulu olgularda HCV RNA negatif saptansa da vireminin dışlanması için testlerin birkaç kez yinelenmesi gerekmektedir (51,56). HCV RNA polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR), "real-time" PCR ve "transcription-mediated amplification" (TMA) gibi farklı yöntemlerle saptanmaktadır. Sonuçların standard ve karşılaştırılabilir olması için internasyonal ünite (İÜ) olarak bildirilmesi gerekmektedir (51,55).

Viral genotip tayini: HCV enfeksiyonunda tedavi süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip tayini yapılmalıdır. Genotip tayini maliyet-etkindir (50).

Biyokimyasal testler: Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozla uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermemektedir (50).

Karaciğer biyopsisi: HCV varlığı saptanan kişilerde karaciğer biyopsisi, nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozun evrelendirilmesi ve diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması için gereklidir (57).

Öneriler

1. Toplumda rutin olarak anti-HCV taramasına gerek yoktur. Ancak riskli gruplara anti-HCV testi yapılmalıdır.
2. Anti-HCV pozitifliği saptanan düşük riskli kişilerde ve otoimmün hastalığı bulunanlarda tanıyı kesinleştirmeden önce HCV RNA testiyle doğrulama testi yapılmalıdır.
3. Hemodiyaliz hastalarında 6-12 ay aralıklarla HCV RNA yinelenmelidir.
4. HCV enfeksiyonunda tedavi süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedavi öncesi dönemde genotip tayini yapılmalıdır.
5. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozla uyumludur. Ancak transaminazların normal olması karaciğerde hasar olmadığını göstermediğinden hasta ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.
6. Karaciğer biyopsisi, karaciğerdeki nekrozla inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozun evrelendirilmesi ve diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması için yapılmalıdır.

Akut Hepatit C Tedavisi

HCV ile infekte olan kişiler virusu spontan olarak temizleyebilir veya hastalık kronikleşebilir. Birçok hastada 12 hafta içinde spontan viral temizlenme gelişir (58,59). Bir meta-analizde spontan viral temizlenme oranının %80'e ulaşabildiği gösterilmiştir. Semptomatik hastalarda, asemptomatik hastalara göre viral temizlenme daha yüksek oranda olmaktadır (60).

AHC tedavisine erken başlanması önerilmekle birlikte, özellikle semptomatik hastalarda spontan viral temizlenme olasılığı nedeniyle tedaviye başlamadan önce belirli bir süre beklenmesi önerilmektedir (61). Hastalığın başlangıcından sonra 2-4 ay içinde iyileşme görülmeyen (HCV RNA pozitif kalan) hastalarda antiviral tedavi düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda hepatitin akut başlangıcından sonra 8-12 hafta

beklenmesinin uygun olduğu ve bu süreç sonunda başlanan tedaviyle KVV oranlarının azalmadığı gösterilmiştir (55,62-65). Genotip 1 ile infekte ve viral yükü yüksek olan hastalarda tedaviye daha erken başlanabilir. On altı hafta beklenerek başlanan tedavilerde de 12 haftayla benzer sonuçlar alınmıştır (63,64). Asemptomatik AHC'li hastalarda ve kan transfüzyonuyla HCV bulaşmasının olduğu, kronik karaciğer hastalığı gelişme riski yüksek olan hastalarda zaman kaybetmeden tedavi başlanmalıdır (66).

Tedavide PegIFN kullanılmaktadır. PegIFN'ye RBV eklenmesinin üstünlüğü gösterilememiştir. Optimal tedavi süresiyle ilgili net bir bilgi olmamakla birlikte 12-24 haftalık tedaviler önerilmektedir. Tedavi başladıktan sonra HVY alınan HCV genotip 1 ile infekte hastalarda ve HCV genotip 2, 3, 4 ile infekte hastalarda 12 haftalık tedavi önerilmektedir. HCV genotip 1 ile infekte hastalarda tedavi süresi 24 hafta olmalıdır (55,66-70). Bu hasta grubunda tedaviyle HVY elde edilirse 24 haftalık tedavinin yeterli olduğu, HVY elde edilemezse, 48 haftalık tedavinin düşünülebileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (67,70). PegIFN α -2a veya PegIFN α -2b monoterapilerinin 24 hafta uygulanmasıyla hastaların %90'dan fazlasında viral temizlenme gerçekleşmektedir (71). HIV ile infekte AHC'li hastalarda pegIFN ve RBV kombinasyon tedavisi 24 hafta süreyle verilir.

AHC tedavisinde KHC tedavisinde olduğu gibi hastanın tedaviye uyumu başta olmak üzere birçok faktör tedavi başarısını etkiler (63,64). Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda KHC tedavisi uygulanır (70).

Öneriler

1. Tedaviye uyumu olabilecek ve tedavi için kontraindikasyon oluşturacak başka bir hastalığı olmayan AHC'li hastalar tedavi edilmelidir.
2. Semptomatik AHC olgularında tedaviye başlamadan önce spontan viral temizlenme olasılığı için 8-16 hafta beklenmelidir.
3. Özellikle HCV'nin kan transfüzyonuyla bulaştığı olgularda ve asemptomatik AHC olgularında tedaviye hemen başlanmalıdır.
4. Tedavide PegIFN monoterapisi kullanılır.
5. Tedavi süresi 12-24 haftadır. HCV genotip 2, 3 ve 4 infeksiyonlarında 12 hafta, HCV genotip 1 infeksiyonunda ise 24 hafta süreyle tedavi verilmelidir.
6. Tedavinin 24. haftasında HCV RNA pozitif olan olgulara KHC tedavisi uygulanır.
7. HIV ile koinfekte hastalara pegIFN ve RBV kombinasyon tedavisi 24 hafta süreyle uygulanmalıdır.

Kronik Hepatit C'de Tedavinin Amaçları

HCV'yi eradike ederek kronik hepatit, siroz, HSK gibi komplikasyonların önlenmesi, mortalitenin azaltılması ve bulaşmanın önlenmesidir (50,57,72,73).

Öneriler

1. Tedavide HCV'yi eradike ederek siroz, HSK gelişimini ve ölümü engellemek amaçlanmalıdır.
2. Tedavi sonunda HCV RNA'nın 12. ve 24. haftada saptanmaz olması hedef olmalıdır.

Kronik Hepatit C Tedavi Yanıtlarının Tanımları

KHC tedavisi sırasında alınan yanıtların tanımları Tablo 5'te gösterilmiştir (50,57,74).

Kronik Hepatit C'de Tedavinin Sonlandırılma Ölçütleri

İkili Tedavide İlaçların Kesilme Kuralları

PegIFN+RBV ikili tedavisinde 12. haftada başlangıç HCV RNA değerine göre 2 log'dan daha az azalma olması veya 24 haftada HCV RNA'nın pozitif olması halinde tedavi sonlandırılır (75-78).

Üçlü Tedavide İlaçların Kesilme Kuralları

TPV ile üçlü tedavide aşağıdaki durumlarda bütün ilaçlar kesilmelidir (79): [1] Tedavinin 4. veya 12. haftasında HCV RNA >1000 İÜ/ml olması; [2] tedavinin 24. haftasında HCV RNA'nın saptanabilir düzeyde olması; [3] tedavi sırasında negatifleşen HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi veya HCV RNA düzeyinde >1 log artış saptanması (alevlenme).

BOC ile üçlü tedavide aşağıdaki durumlarda bütün ilaçlar kesilmelidir (80): [1] Tedavinin 12. haftasında HCV RNA >100 İÜ/ml olması; [2] tedavinin 24. haftasında HCV RNA pozitif olması; [3] tedavi sırasında negatifleşen HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi veya HCV RNA düzeyinde >1 log artış saptanması.

Kronik Hepatit C'de Tedavi Öncesi Yapılması Gerekenler

KHC tanısı almış ve tedavi planlanacak olan hastaların, tedavi başlamadan önce aşağıdaki üç farklı açıdan değerlendirilmesi gerekir: [1] olası diğer karaciğer hastalıkları; [2] tedavi yanıtını öngörebilmek ve tedavi seçeneklerini belirlemek açısından karaciğer hastalığının şiddetinin saptanması ve bazal virolojik göstergelerin değerlendirilmesi; [3] tedavide kullanılacak ilaçların etkileyebileceği ve yan etki açısından izlenmesi gereken bazal göstergeler (50).

Olası Diğer Karaciğer Hastalıkları

Tüm hastalar eşlik edebilecek ve KHC'nin doğal seyrini etkileyebilecek diğer karaciğer hastalıkları açısından taranmalıdır. Bunun için öncelikle HBV ve hepatit A virusu (HAV) için HBsAg, anti-HBs ve anti-HAV IgG tanı testleri yapılmalı, seronegatif olan hastalar aşılmalıdır (81). Bunun yanında alkol kullanımı ve miktarı, HIV koinfeksiyonu, otoimmünite, genetik ya da metabolik hastalıklar (hemokromatoz, diabetes mellitus, obezite), olası ilaç toksisiteleri araştırılmalıdır (50). Otoantikörlere (antinükleer antikor, ANA; "anti-smooth muscle" antikor, ASMA; "anti-liver kidney microsomal" antikor, anti-LKM), serum demir ve demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerine bakılmalıdır (82). HCV infeksiyonu olan hastalarda insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus ile karşılaşılabilir. Bu nedenle tedavi öncesi açlık kan şekeri kontrol edilmelidir (83).

Karaciğer Hastalığının Şiddeti ve Bazal Virolojik Göstergeler

Karaciğer hastalığının şiddeti ve özellikle fibroz derecesi, tedavi sonuçlarını ve tedavi sonrası prognozu öngörebilmek açısından belirlenmelidir (50,84). Fibrozu belirlemede kara-

Tablo 6. Child-Pugh Sınıflandırması (88)

Klinik ve Laboratuvar Bulguları	Puan		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Serum bilirübini (mg/dl)	<2	2-3	>3
Serum albümini (gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı	Saniye		
	<4	4-6	>6
	INR		
	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati	Yok	Derece 1-2	Derece 3-4

ciğer biyopsisi altın standard olmakla birlikte yapılması şart değildir. İnvazif olmayan yöntemlerle de fibroz belirlenebilir. Bu amaçla birtakım biyokimyasal göstergeler ve karaciğer elastikiyetini gösteren görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Bu testlerin büyük bir kısmı fibrozun varlığını ya da yokluğunu göstermekte, ancak derecelendirmesini yapamamakla birlikte son yıllarda kullanılan aspartat aminotransferaz (AST)/trombosit oranı indeksi, AST/ALT oranı gibi testlerle fibroz evrelemesi de kısmen yapılabilmektedir. İleri fibrozu olan hastalar da siroz açısından klinik (splenomegali, karında asit, palmer eritem, periferik telanjiektaziler) ve laboratuvar (serum bilirübini ve albümin düzeyleri, protrombin zamanı) bulgularıyla değerlendirilmelidir (85-87).

Sirotik hastalar, Child-Pugh sınıflandırmasıyla hastalığın şiddetine göre üç sınıfa ayrılır: Sınıf A (≤ 6 puan): kompanse siroz; sınıf B (7-9 puan): ciddi fonksiyonel bozukluk; sınıf C (≥ 10): dekompanse siroz. Child-Pugh sınıflandırması Tablo 6'da verilmiştir (88).

Tedavi seçimi ve süresinin belirlenmesi ve tedavi sonuçlarının öngörülebilmesi için HCV genotip tayini ve HCV RNA yükü değerlendirilmelidir. Yapılabiliyorsa subtip tayini proteaz inhibitörleriyle tedavi yanıtını öngörmekte yararlı olabilir (50,89).

KHC tedavi sonucunu öngörmeye değerlendirilebilecek parametrelerden birisi de hastaların IL28 gen polimorfizmidir. HCV genotip 1 ile enfekte olan hastalarda, IL28B için rs12979860 CC genotipi taşıyan hastalarda KVV oranları daha yüksektir (90). HCV genotip 2/3 ile enfekte hastalarda da, HCV genotip 1 ile enfekte hastalardaki kadar kesin olmamakla birlikte, IL28 gen polimorfizmiyle KVV arasında ilişki saptanmıştır (91). Mutlaka yapılması gereken bir test olmamakla birlikte, tedavi verilecek KHC hastalarında, özellikle HCV genotip 1 ile enfekteyse, tedavi öncesi IL28 genotipinin araştırılması tedavi sonuçlarını öngörmeye yardımcı olabilir (50).

Olası Yan Etki İzleminde Bakılacak Bazal Parametreler

KHC için standard tedaviler uygulanırken, lökopeni, trombositopeni, anemi ve tiroid fonksiyon bozuklukları gelişebilir. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, serbest T_3 , T_4 ve tiroid stimulan hormon (TSH) dahil tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Böbrek yetmezliklerinde RBV doz ayarlaması gerekeceği için kan üre azotu ve kreatinin değerlerine bakılmalıdır. IFN'ler gebelikte kontraindikedir; kadın hastalara tedavi öncesi gebelik testi yapılmalıdır (50).

Öneriler

1. Kronik hepatit C'de tedavi öncesinde komorbiditeleri dışlamak için otoantikolar (ANA, ASMA, anti-LKM), açlık kan şekeri, serum demir ve demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri, HBV, HAV ve HIV serolojilerine bakılmalıdır.
2. HBV ve HAV için seronegatif olan hastalar aşılanmalıdır.
3. Tedavi yanıtını öngörebilmek ve tedavi süresini belirlemek için viral genotip, olanak varsa subtip araştırılmalıdır.
4. Biyopsi ya da invazif olmayan yöntemlerle karaciğer fibrozunun derecesi değerlendirilmeli ve duyarlı bir yöntemle HCV RNA kantitasyonu yapılmalıdır.
5. İleri fibrozu olan hastalar siroz açısından klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmeli, serum albümin ve bilirübini değerleriyle protrombin zamanına bakılmalıdır.
6. Tedavi sırasında karşılaşılabilecek yan etkiler açısından gebelik testi, tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Kronik Hepatit C'de Tedavi İndikasyonları

KHC enfeksiyonunun tedavi edilmesinin en yaygın indikasyonu karaciğerde gelişebilecek olan hasarın önlenmesidir (92). HCV'ye bağlı kompanse kronik karaciğer hastalığı olan tedavi almamış, tedavi olmak isteyen, herhangi bir kontraindikasyonu olmayan tüm olgular tedavi için değerlendirilmelidir. İleri fibroz (Metavir F3-F4, Ishak F5-F6) ve klinik olarak anlamlı ekstrahepatik bulguları (semptomatik kriyoglobulinemi, HCV immün kompleks nefropatisi ve porphyria cutanea tarda) olan hastalarda tedavi indikasyonu bulunmaktadır (50, 92). Fibroz değeri düşük veya fibrozu olmayan hastalarda tedavi indikasyonu tartışmalıdır. Bu hastalar hastalığın doğal seyri ve ilerleme riski, komorbid durumlar ve hastanın yaşı göz önüne alınarak yeni geliştirilecek tedavi seçenekleri için beklenebilir (50,55,93). KHC'de hastalığın şiddeti ve fibroz düzeyine göre tedavi bireyselleştirilebilir.

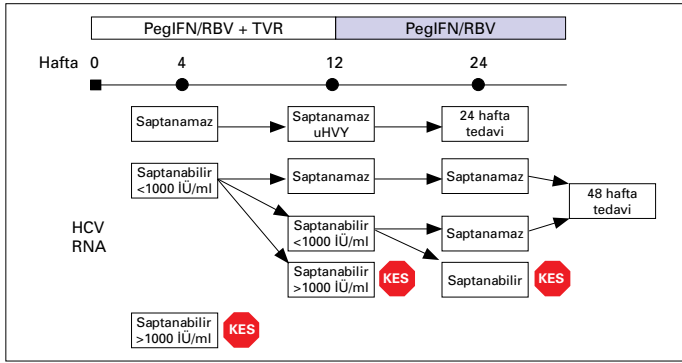
Öneriler

1. HCV'ye bağlı kompanse sirozu olan tüm naif hastalar tedavi edilmelidir.
2. Belirgin fibrozu olan (Metavir F3-F4, Ishak F5-F6) olan hastalarda tedavi ertelenmemelidir.
3. Hastalığın şiddeti ve fibroz skoruna göre tedavi bireyselleştirilebilir.

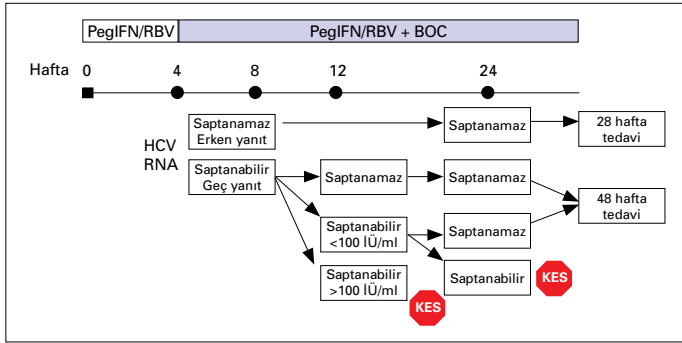
Kronik Hepatit C Tedavisi

Genotip 1 ile İnfekte Naif Hastalarda Tedavi

KHC tedavi rehberlerinin güncellenmesinden sonra HCV genotip 1 ile enfekte hastalardaki tedavi rejimini değiştiren önemli gelişmeler olmuştur. Bunlar, doğrudan etkili antiviral ajanların geliştirilip onaylanması (79,94,95) ve IL28B geninin yanındaki bir genetik polimorfizmin, gerek spontan gerekse tedavinin indüklediği HCV klirensiyle ilişkili olduğunun gösterilmesidir (96, 97). Tüm dünyada 2011 yılına kadar, PegIFN+RBV kombinasyonu kullanılmaktaydı. Bu tedaviyle HCV genotip 1 hastalarındaki KVV hızları, Kuzey Amerika ülkelerinde %40 dolaylarında, Batı Avrupa'da %50 olarak saptanmıştır. 2011 yılında aynı grup hastaların tedavisinde kullanım için birinci kuşak doğrudan etkili antiviral ajanlar olan TVR ve BOC onaylanmıştır. Her ikisi de HCV NS3/4A serin



Şekil 2. PegIFN + RBV + BOC tedavisi alan hastalarda izlem (Kaynak 50'den uyarlanmıştır).



Şekil 3. PegIFN + RBV + BOC tedavisi alan hastalarda izlem (Kaynak 50'den uyarlanmıştır).

proteaz inhibitörü olan bu ilaçlar, PegIFN+RBV kombinasyonu ile birlikte naif, tedavi deneyimli ve yanıtız hastaların tedavilerinde kullanılmıştır ve KVV hızlarında önemli artış sağladıkları kanıtlanmıştır (94).

KHC tedavisindeki gelişmeler sürmektedir. Aralık 2013 tarihinde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanarak piyasaya çıkan NS5B polimeraz inhibitörü sofosbuvir (SOF), genotip 1 ile infekte hastalarda PegIFN α + RBV ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır.

HCV genotip 1 ile infekte naif KHC hastalarındaki güncel tedavi şeması Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir (50).

Öneriler

1. Genotip 1 ile infekte KHC hastalarında PegIFN α -2a + RBV tedavisi optimal tedavi seçeneği olarak BOC veya TVR ile birlikte kullanılmalıdır. PegIFN α -2a (180 μ g SC haftada bir) ya da PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg SC haftada bir) ve oral RBV (vücut ağırlığı <75 kg ise 1000 mg; vücut ağırlığı \geq 75 kg ise 1200 mg) verilmelidir.
2. BOC ya da TVR, PegIFN α ve vücut ağırlığına göre dozu ayarlanan RBV olmadan tek başına kullanılmamalıdır.
3. BOC, 800 mg, 7-9 saat arayla (3x800 mg; 3x4 tablet), yemeklerle birlikte, PegIFN α + RBV ile birlikte, ilk 4 hafta bu iki ajanla yapılacak olan öncü ("lead-in") tedaviyi izleyerek, 24-44 hafta uygulanmalıdır. Sirotik olmayan hastalarda, HCV RNA, ilk 4 haftası öncü tedavi olmak koşuluyla, tedavinin 8. ve 24. haftalarında saptanamayacak düzeylere inerse, BOC içeren tedavi rejimi 28 haftada sonlandırılmalıdır. BOC içeren tedavi rejiminde (BOC, PegIFN α + RBV) HCV RNA düzeyi 12. haftada >100 IU/ml veya 24.

haftada herhangi bir değerde bulunursa üçlü tedavi kesilmelidir.

4. TVR, 750 mg, 7-9 saat arayla (3x750 mg; 3x2 tablet), yemeklerle birlikte (30 gr yağla), PegIFN α + RBV ile birlikte 12 hafta verilmeli; sonra kesilerek tedavi PegIFN α + RBV olarak 12-36 hafta daha sürdürülmelidir. Sirotik olmayan hastalarda, HCV RNA, tedavinin 4. ve 12. haftalarında saptanamayacak düzeylere inerse, TVR içeren tedavi rejimi 24 haftada sonlandırılmalıdır. TVR içeren tedavi rejiminde (TVR, PegIFN α + RBV) HCV RNA düzeyi 4. ve 12. haftada >1000 IU/ml veya 24. haftada herhangi bir değerde bulunursa tedavi kesilmelidir.
5. Sirozu olan hastalar PegIFN α + RBV ile birlikte BOC ya da TVR içeren tedavi rejimlerini en az 48 hafta kullanmalıdır.
6. HCV genotip 1 hastalarında, subtipten bağımsız olarak SOF (400 mg/gün) ve standard dozlardaki PegIFN α ve vücut ağırlığına göre hesaplanmış RBV toplam 12 hafta verilmelidir.

Üçlü Tedavi Alan Hastalarda Viral Direnç ve Direncin İzlemi

HCV 9.6 kb büyüklüğündeki genomuyla yüksek replikasyon kapasitesine sahip (10^{10-12} virion/gün) bir RNA virusudur. HCV'nin replikasyon kinetiği ve NS5B polimeraz aktivitesinin (revers transkripsiyon, RT) hata düzeltme yeteneğinden yoksun olması viral replikasyon sırasında yüksek mutasyon sıklığına ve türümsülerin oluşmasına yol açmaktadır (16,99). HCV tedavilerinde kullanılan HCV NS3 serin proteazı hedefleyen TVR ya da BOC, genetik bariyeri düşük birinci kuşak direkt etkili antiviral olarak sınıflandırılmaktadır. Antiviral ilaç direnci çalışmalarına göre, HCV NS3 serin proteaz direncinden sıklıkla V36, T54, V55, Q80, R155, D168 ve V170 pozisyonlarında gelişen aminoasit değişiklikleri sorumlu tutulmaktadır (100,101).

KHC'nin direkt etkili antiviral tedavilerinde ilaca yanıtızlığa yol açan mutasyonların (primer direnç) yanı sıra, HCV'nin replikasyon kapasitesini onaran mutasyonlar (kompensatuar/sekonder direnç) da gelişebilmektedir. Buna örnek olarak V36M mutasyonu verilebilir. HCV genotip 1a enfeksiyonlarının başarısız TVR tedavilerinde R155K + V36M mutasyon kombinasyonu sıklıkla saptanmaktadır (100, 102). Öte yandan KHC'nin direkt etkili antiviral tedavilerinde ilaca dirençli varyantlar doğal olarak meydana gelebilir ve bu varyantlar tedavi öncesinde bulunabilirler (101).

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu (Klimik-VHÇG)'nin 2013 yılında Türkiye'de ulusal düzeyde yaptığı çalışmada PegIFN+RBV+TVR tedavisi başlanan 56 KHC'li hastanın 13'ünde (%25) tedavi öncesinde V36L, T54S, V55A, I132V, L155I ve G156S mutasyonlarının saptandığı, ancak bu hastalardan sadece 2'sinde (%3.5) tedavi sırasında L155I, G156S mutasyonlarından dolayı klinik direnç (viral alevlenme) geliştiği belirlenmiştir. Klimik-VHÇG'nin ulusal HCV ilaç direnci çalışmasında DNA popülasyon sekanslama tekniği kullanılmış ve HCV genomunun 1027-1658. arasındaki NS3 kodonları (proteaz bölgesi) çalışılmıştır (103). Kısıtlı sayıda yapılmış gerçek yaşam verisi çalışmalarına göre dünyada tedavi öncesinde %4-28 oranında TVR direnç mutasyonlarının (V36L, T54A/S, V55A, Q80K/R, R155I/K/M/T, A156S, D168Q ve V170T) saptandığı bildirilmiştir (104-107).

KHC'li hastaların NS3 serin proteaz inhibitörleriyle tedavilerinde hasta uyumunun son derece önemli olduğu, uyumsuz hastalarda var olan NS3 inhibitörü direnç mutasyonlarının tedavi başarısızlığına yol açabileceği bildirilmektedir. Buna karşılık uyumsuz hastalarda HCV RNA yükünün sık izlemiyle tedavi başarısızlığını ve direnci erkenden saptamak mümkün olabilir (108).

HCV NS3 serin proteaz inhibitörleriyle tedavilerinde çapraz direncin gelişmesi mümkündür (104,108,109). Klimik-VHÇG'nin çalışmasında saptanan V55A ve G156S mutasyonları (5/56 hastada; %9) TVR/BOC çapraz direncinden sorumlu tutulmaktadır (103). Çapraz dirençten sıklıkla T54A/S, R155K/T, A156S/V/T mutasyonları da sorumlu tutulmaktadır (104,108,109). Öte yandan ortaya çıkabilecek yüksek dirençli varyantların (R155K/T, A156S/V/T) zaman içinde viral ortama hakim olabilecekleri ve bu nedenle viral alevlenme saptandığında tedavinin hemen kesilmesi önerilmektedir (110).

KHC'nin üçlü tedavilerinde KVV elde edebilmek için hasta uyumunun yanı sıra ilaç direnci analizleri de hasta yönetiminin bir parçası olmalıdır. Önümüzdeki dönemde onay alması ve kullanıma girmesi beklenen yeni NS3/4A proteaz ve nükleoz(t)id/non-nükleozid NS5A/B replikasyon kompleks inhibitörlerinde ilaç direnci yönetimi gerekli olabilir. İlaç direnci analizleri, tedavi öncesi basamakta doğal dirençten sorumlu varyantların ortaya çıkarılmasında, tedavi sırasında gelişebilecek viral alevlenmeden sorumlu mutasyonların gösterilmesinde ve tedavinin kesilmesi kararının alınmasında yararlı ve gerekli olabilir.

Öneriler

1. KHC'li hastaların NS3 serin proteaz inhibitörleriyle tedavilerinde gelişen viral alevlenmeden hastanın uyumsuzluğu ya da ilaç direnci mutasyonları sorumlu olabileceğinden, NS3 inhibitörü direnç mutasyon analizi tedavide hasta yönetiminin bir parçası olmalıdır.
2. Direnç analizlerinde DNA popülasyon sekanslama tekniği rutin olarak kullanılmalıdır.
3. KHC'de antiviral ilaç direnci analizleri, tedavi öncesi basamakta doğal dirençten sorumlu varyantların ortaya çıkarılmasında, tedavi sırasında gelişebilecek viral alevlenmeden sorumlu mutasyonların gösterilmesinde ve tedavinin kesilmesi kararının alınmasında yararlı ve gerekli olabileceği akılda tutulmalıdır.

Genotip 1 ile İnfekte Naif Hastalarda İkili Tedavinin Yeri

İkili tedavi daha ucuz olması ve yan etkisinin üçlü tedaviye göre daha az olması nedeniyle seçilmiş hasta gruplarında veya TVR ve BOC tedavilerinin kontrindike olduğu hastalarda ilk seçenek olabilir (111). ILB28 genotipi CC olan hastalarda ikili tedaviyle elde edilen başarı oranı üçlü tedaviye benzerdir (97,112). BOC içeren rejime başlamak üzere öncü tedavi yapılan hastalarda, 4. haftada HCV RNA kaybı geliştiğinde de tedavi ikili olarak sürdürülebilir (50).

İkili tedavide PegIFN α -2a (180 μ g SC haftada bir) + RBV (1000-1200 mg /kg/gün) veya PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg SC haftada bir) + RBV (800-1400 mg/kg/gün) kullanılır. Standard tedavi süresi 48 haftadır. HVY alınan ve başlangıçtaki HCV RNA düzeyi düşük olan (<800 000 İÜ/ml) hastalarda tedavi 24 haf-

tada kesilebilir. Geç viral yanıt veren hastalarda tedavi süresi 72 haftaya kadar uzatılabilir (113-119).

Öneriler

1. Genotip 1 naif KHC hastalarında BOC ve TVR'nin kontrindike olduğu durumlarda PegIFN α -2a veya PegIFN α -2b + RBV ile ikili tedavi yapılması düşünülmelidir.
2. ILB28 genotipi CC olan hastalarda öncelikle ikili tedavi düşünülmelidir.
3. PegIFN α ve RBV ile öncü tedavi alan hastalarda HVY alındığında, tedavinin BOC eklemekten sürdürülmesi düşünülmelidir.

Genotip 2, 3, 4, 5 ve 6 ile İnfekte Naif Hastalarda Tedavi

Bu enfeksiyonların tedavisinde, PegIFN α -2a (180 μ g SC haftada bir) ya da PegIFN α -2b (1.5 μ g/kg SC haftada bir) olarak kullanılır. RBV ise HCV genotipine göre farklı dozlarda kullanılır. SOF içeren rejimlerde RBV dozu <75 kg olanlarda 1000 mg/gün, \geq 75 kg olanlarda 1200 mg/gün olmalıdır. SOF eklenmeyen kombinasyon rejimlerinde RBV'nin HCV genotip 2 ve 3 enfeksiyonlarında 800 mg/gün, HCV genotip 4, 5 ve 6 enfeksiyonlarında ise kiloya ayarlanmış dozda (15 mg/kg/gün) kullanımının yeterli ve etkin olduğu bildirilmiştir (50,55). SOF dozu tüm genotiplerde 400 mg/gün olarak önerilmektedir (98). Tedaviye yanıt olasılığını azaltan belirteçlerin (vücut kitlesi indeksi >25, insülin direnci, metabolik sendrom, ileri düzey fibroz, ileri yaş) bulunduğu olgularda kiloya ayarlı RBV tedavisinin KVV oranlarını artırdığı gösterilmiştir (120).

HCV genotip 2 ile infekte olanlarda SOF+RBV tedavisinin 12 hafta kullanılması, 24 haftalık PegIFN+RBV tedavisine göre daha etkin bulunmuştur. HCV genotip 3 ile infekte olanlarda SOF+RBV tedavisinin 24 hafta kullanılması veya tedavi süresinin azaltılması amaçlanan olgularda SOF+PegIFN+RBV tedavisinin 12 hafta kullanılması, KVV oranlarını artırmaktadır. IFN kullanılabilecek HCV genotip 4 ile infekte hastalarda SOF+PegIFN+RBV tedavisinin 12 hafta kullanılması, IFN kullanamayan hastalarda SOF+RBV tedavisinin 24 hafta kullanılması önerilmektedir. HCV genotip 5 ve 6 ile infekte hastalarda SOF+PegIFN+RBV tedavisinin 12 hafta kullanılması öneriler arasındadır (98).

Genotip 2, 3, 4, 5 ve 6 HCV ile infekte hastalarda ilaç kullanım algoritmi Tablo 7'de verilmiştir.

Öneriler

1. SOF içeren rejimlerde RBV dozu <75 kg olanlarda 1000 mg/gün, \geq 75 kg olanlarda 1200 mg olmalıdır.
2. SOF eklenmeyen tedavi rejimlerinde RBV, HCV genotip 2/3 enfeksiyonlarında 800 mg/gün ve HCV genotip 4/5/6 enfeksiyonlarında 15 mg/kg/gün olarak kullanılmalıdır.
3. SOF tüm genotiplerde 400 mg/gün olarak kullanılmalıdır.
4. HCV genotip 2 ile infekte hastalarda SOF+RBV 12 hafta kullanılmalıdır.
5. SOF ile tedavi edilemeyen HCV genotip 2 ile infekte hastalar PegIFN+RBV ile 24 hafta tedavi edilmelidir.
6. HCV genotip 3 ile infekte hastalarda SOF+RBV 24 hafta kullanılmalıdır.
7. HCV genotip 3 ile infekte hastalarda tedavi süresinin azaltılması amaçlanarak 12 haftalık SOF+PegIFN+RBV tedavisi kullanılmalıdır.

Tablo 7. Genotip 2, 3, 4, 5 ve 6 ile enfekte Naif Olgularda Tedavi Seçenekleri (98)

Genotip	İlk Tedavi Seçeneği	Alternatif Tedavi Seçeneği
2	SOF+RBV (12 hafta)	
3	SOF+RBV (24 hafta)	SOF+PegIFN+RBV (12 hafta)
4	SOF+PegIFN+RBV (12 hafta)	SOF+RBV (24 hafta)*
5 ve 6	SOF+PegIFN+RBV (12 hafta)	PegIFN+RBV (48 hafta)

*PegIFN kullanamayan olgular.

Tablo 8. Interferonun Yan Etkileri (50,55,121)

Konstitüsyonel (%80)	Yorgunluk, baş ağrısı, ateş, titreme, artralji, myalji
Psikiyatrik (%22-31)	Depresyon, iritabilite, uykusuzluk, emosyonel labilite, duygudurum bozuklukları, psikoz, intihar düşüncesi vb.
Gastrointestinal	Bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı
Hematolojik	Nötropeni, trombositopeni
Diğer	Görme bozukluğu, işitme bozukluğu, saç dökülmesi, otoantikör indüksiyonuna bağlı tiroid disfonksiyonu, interstisyel fibroz, laboratuvar testlerinde bozukluk (alkalen fosfataz, kan üre azotu, laktik dehidrogenaz, kreatinin düzeylerinde yükselme)
Ciddi seyreden yan etkiler (nadir)	Konvülsiyon, vertigo, döküntü, akut psikotik reaksiyon, tiroidit, akut böbrek yetmezliği, akut myokardit, ağır enfeksiyonlar

- HCV genotip 4 ile enfekte hastalarda SOF+PegIFN+RBV 12 hafta kullanılmalıdır.
- IFN kullanamayan HCV genotip 4 ile enfekte hastalar SOF+RBV ile 24 hafta tedavi edilmelidir.
- HCV genotip 5 ve 6 ile enfekte hastalarda SOF+PegIFN+RBV 12 hafta kullanılmalıdır.

Tedavi Alan Hastalarda İlaç Yan Etkilerinin İzlemi ve Yönetimi

Tedavi sürecinde hemen hemen tüm hastalarda bir veya daha fazla istenmeyen etki ortaya çıkmaktadır. İkili tedavi alanların %10-15'inde tedavi sonlandırılmasına, %32-42'sinde doz modifikasyonuna yol açan yan etkiler gelişmektedir (50,55,121).

Interferon/Pegile Interferonlar

IFN tedavisinin yan etkileri Tablo 8'de gösterilmiştir. IFN kullanımı sırasında konstitüsyonel semptomlara sık rastlanmaktadır. Ateş (%33-56), yorgunluk ve myalji (%48-64), baş ağrısı (%52-62) artralji (%25-34) en sık görülen bulgulardır. Semptomların azaltılması için asetaminofen veya nonsteroid antiinflatuar ilaçlar kullanılabilir (55,121).

PegIFN+RBV kullanan hastalarda hematolojik yan etkilerin izlemi, tedavinin 1, 2 ve 4. haftalarda tam kan sayımıyla yapılmalıdır. Sonrasında 4 ve 8 haftada bir tam kan sayımı yinelenmelidir (50).

KHC'de IFN alanların %1.9-40'ında tiroid antikörleri ortaya çıkmakta ve %1'inde tiroid hastalığı gelişmektedir. Tedavide RBV de kullanılması nedeniyle tiroid hastalığı riski dört kat artmaktadır. Otoimmün ve destrüktif tiroidit, hipotiroidi ve hipertiroidi gibi farklı klinik formlarda karşılaşılabilmektedir. IFN tedavisi öncesi otoantikörlerin pozitif olarak saptanması, viral yük, kadın cinsiyet ve ileri yaş gibi faktörler tiroid disfonksiyonu gelişmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Tedavi

süresince 12 hafta aralıklarla ve tedavi sonlandırıldıktan sonra tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır (122). Tedavide metimazol ve levotiroksin kullanılmaktadır.

Trombositopeni <%10 oranda görülmektedir. Sıklıkla injeksiyon sonrası ilk 24 saat içinde gelişmektedir. İlaç dozu ayarlanmasını veya tedavinin kesilmesini gerektirmektedir.

Nöropsikiyatrik yan etkiler arasında en sık depresyon (%29-37) görülmektedir. Depresyon sıkı izlem gerektirmektedir. Tedavide selektif serotonin "reuptake" inhibitörleri (SSRI) önerilmektedir. Anksiyete ve iritabilitesi olan hastalara anksiyolitikler başlanabilir (55,70,121).

Duyu ve otonomik nöropati (Bell paralizi) de nadir yan etkiler olarak görülebilir. Tedavide KHC tedavisinin kesilmesi, steroid ve siklofosamid uygulanmaktadır. Myasthenia gravis gelişen hastalarda KHC tedavisi kesilmeli ve pridostigmin başlanmalıdır (121). İnterstisyel pnömonit, alveoler hastalık, sarkoidoz reaktivasyonu ve bakteriyel pnömoni nadir karşılaşılan akciğer problemleridir (121).

Ribavirin

RBV tedavisinin yan etkileri Tablo 9'da gösterilmiştir. RBV verilen hastaların üçte birinde hemolitik anemi gelişmektedir. Hemoglobin (Hb) düzeyleri ilk dört haftada düşmeye başlamakta; altıncı ve sekizinci haftada en alt düzeylere inmektedir. Anemiye etkileyen ve eşlik eden faktörler, ilaç dozu, kadın cinsiyet, >60 yaş, Hb değerinin ilk iki haftada düşmesi, Asyalı olmak ve kreatinin klirensinin azalmasıdır. Anemi riski, RBV \geq 1000 mg/gün kullananlarda %4-14, 800 mg/gün kullananlarda %4-6 olarak bildirilmiştir (123). Anemi tedavisinde RBV doz azaltılması, eritrosit transfüzyonu ve eritropoetin (EPO) kullanılması önerilmektedir. EPO kullanımı ülkemizde kronik böbrek yetmezliğiyle ilişkili anemi ve myelodisplastik sendrom indikasyonları dışında geri ödeme kapsamında değildir. KHC tedavisi sırasında EPO kullanımının yararlı olmadığı, ancak RBV'nin yüksek dozda kullanımı

na olanak sağlamasıyla KVV oranını artırarak relaps oranını azalttığı bildirilmiştir. EPO Hb <10 gr/dl'nin altına düşünce başlanır. EPO kullanımı sonrası baş ağrısı, bulantı, artralji, polisitemi ve tromboemboli gibi yan etkiler görülebilmektedir (55,121). IFN ve RBV doz azaltılma ve kesilme durumları Tablo 10'da verilmiştir.

Proteaz İnhibitörleri

Proteaz inhibitörlü kombinasyonlarda en sık görülen yan etkiler döküntü, kaşıntı, anemi, bulantı, kusma, hemoroid, diyare, anorektal rahatsızlık, disguzi (tat alma bozukluğu), yorgunluk, anal kaşıntıdır (95, 124, 125).

Özellikle TVR ile yapılan üçlü kombinasyon tedavilerinde döküntüyle daha sık karşılaşmaktadır. Döküntü, hafif, orta ya da ciddi düzeyde olabilir.

Hafif döküntü: Lokalize ve/veya sınırlı deri döküntüsüdür (en fazla vücutta birkaç izole bölgede). Hastaların %36.8'inde görülmektedir. Tedavide topikal kortikosteroid içeren kremler ve oral antihistaminikler kullanılabilir.

Orta düzeyde döküntü: Vücut yüzey alanının %50'si veya azında görülen döküntüdür. Hastaların %13.8'inde görülmektedir. Genellikle kaşıntı eşlik etmektedir. Yakın izleme ilaçları almayı sürdürebilir (50). Tedavide topikal kortikosteroid içeren kremler ve oral antihistaminikler önerilirken, TVR doz azaltımı veya sistemik steroid önerilmemektedir. Deri lezyonları ilerlerse TVR kesilmelidir. TVR kesilmesine karşın 7 gün

Tablo 9. Ribavirin Yan Etkileri (50,55,121)

Hemolitik anemi (%30-35)
Bulantı (%25-40)
Kaşıntı, döküntü, deride kuruluk, ekstremitelerde egzamatöz lezyonlar
Kuru öksürük
Burun tıkanıklığı
Gebelikte fetal ölüm ve anomaliler
Böbrek hasarı
Orta düzeyde lenfopeni
Hiperürisemi

Tablo 10. Interferon ve Ribavirin Dozlarının Ayarlanması (50,55,121)

	İnterferon α	Ribavirin
Dozun azaltılması	Trombosit <50 000/mm ³ * Nötrofil <750/mm ³ *	Hemoglobin <10 gr/dl [†]
Tedavinin kesilmesi[‡]	Trombosit < 25 000/mm ³ Nötrofil <500/mm ³ Kontrol edilemeyen depresyon Ağır bakteriyel enfeksiyon (nötrofil sayısına bakılmaksızın) Hepatit alevlenmesi (ALT>10xNÜS)	Hemoglobin <8.5 gr/dl

* PegIFN α -2a 135 μ g/hafta, 90 μ g/hafta; PegIFN α -2b 1 μ g/kg/hafta, 0.5 μ g/kg/hafta.

[†]PegIFN α -2a + RBV kombinasyonunda günlük doz 600 mg uygulanır; PegIFN α -2b + RBV kombinasyonunda günlük doz 200 mg azaltılır.

[‡]Nötrofil ve trombosit sayısı yükselmeye başlayınca PegIFN α önce düşük dozla başlanır.

içinde lezyonlar düzelmezse veya kötüleşirse RBV tedavisine de ara verilmelidir.

Ciddi döküntü: Vücudun >%50 görülen veya mukozitin eşlik ettiği veya birlikte sistemik semptomların bulunduğu döküntüdür. Olguların %4.8'inde görülmektedir (70, 122). Yaygın büllöz döküntüler, eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç döküntüsü, Stevens- Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize egzamatöz püstüloz ve erythema multiforme gibi sistemik tutulumla seyreden formları, istenmeyen ciddi deri reaksiyonları ("severe cutaneous adverse reactions", SCAR) olarak adlandırılmaktadır. Ciddi döküntü varlığında TVR tedavisi kesilmeli ve dermatoloji konsültasyonu istenmelidir. TVR kesilmesine karşın 7 gün içinde lezyonlar düzelmezse veya kötüleşirse RBV tedavisine ara verilmeli veya kesilmelidir. Eşzamanlı olarak PegIFN tedavisine de ara verilmesi veya kesilmesi dikkate alınmalıdır (50). TVR tedavisi kesilen hastaya yeniden tedavi başlanmamalıdır.

Üçlü tedavide gelişen anemi, PegIFN ve RBV kombinasyonunun tek başına kullanımına göre daha sık ortaya çıkmaktadır (95). Tedavi öncesi mutlaka 2, 4, 8, 12. haftalarda tam kan sayımı gereklidir. RBV'nin yan etkilerinin ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (94,95,124-127).

TVR'ye bağlı anorektal yan etkiler de sık ortaya çıkmaktadır. TVR metabolize edilerek birincil olarak dışkıyla atılır. Oluşum mekanizması tam bilinmemektedir. Vücutta gelişen kaşıntı veya deri döküntüsüyle ilişkisizdir. Lokal steroid, anestezi kremler ve antihistaminikler kullanılabilir. Hemoroidal yakınmalarda ek olarak geleneksel yöntemler de (oturma banyosu gibi) önerilebilir (95,124,125). İlaç-ilaç etkileşimleri www.hepdruginteractions.org adresinden ayrıntılı şekilde öğrenilebilir.

Sofosbuvir

Hepatik P450 enzim sistemiyle metabolizma olmaması nedeniyle ilaç yan etkileri ve ilaç-ilaç etkileşimleri daha az görülmektedir. SOF kullanan hastalarda en sık yorgunluk, baş ağrısı, mide bulantısı, titreme, uykusuzluk ve artralji görülmektedir. SOF'a bağlı ilaç kesilen olgular çok nadir görülmekle birlikte ilaç kesilme nedenleri genellikle PegIFN ve RBV kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. SOF+PegIFN+RBV tedavisiyle anemi, trombositopeni ve nötropeni sıklığı PegIFN+RBV tedavisiyle benzerdir (128).

Tablo 11. Interferon ve Ribavirin Kontrindike ve Relatif Olarak Kontrindike Olduğu Durumlar

Kontrindikasyonlar (50,70,131)	Relatif Kontrindikasyonlar (70,131)
İleri yaş	Hb düzeyinde düşüklük (Erkeklerde <13 gr/dl, kadınlarda <12 gr/dl)
Anemi	Nötrofil düşüklüğü (<1500/mm ³)
Koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon	Trombosit düşüklüğü (<90 000/mm ³)
Kalp yetmezliği	Kreatinin yüksekliği (>1.5 mg/dl)
Kontrolsüz diabetes mellitus	Tedavi edilmemiş tiroid hastalığı
Gut artropatisi	
Hemoglobinopatiler (talasemi veya orak hücreli anemi)	
Gebelik, kontrasepsiyon uygulanamaması	
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	
Böbrek yetmezliği	
Kontrol edilemeyen depresyon, psikoz, epilepsi	
Dekompanse siroz	

Öneriler

1. Konstitüsyonel semptomlarla sık karşılaşıldığından hastaların semptomlarının azaltılması amacıyla asetaminofen veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılabilmesi akılda tutulmalıdır.
2. SOF+PegIFN+RBV tedavisiyle anemi, trombositopeni ve nötropeni sıklığı PegIFN+RBV tedavisine benzer olduğu bilinmelidir.
3. Hastaların üçte birinde hemolitik anemi geliştiğinden, KHC tedavisi alan hastaların hematolojik yan etkilerin izlemi tedavinin 1, 2 ve 4. haftalarda tam kan sayımıyla yapılmalı; tam kan sayımı 4 ve 8 haftada bir yinelenmelidir.
4. Anemi yönetiminde RBV dozunun azaltılması, eritrosit transfüzyonu yapılması ve EPO kullanımı düşünülmelidir.
5. Tiroid fonksiyon testlerine, tedavi süresince 12 haftalık aralıklarla ve tedavi sonlandırıldıktan sonra bakılmalıdır.
6. TVR ile yapılan üçlü kombinasyon tedavilerinde döküntü sık geliştiğinden, döküntünün derecesi belirlenerek tedavi planlanması yapılmalıdır.

Tedavi Başarısını Artıran Faktörler

KHC infeksiyonunda tedavi başarısını dolayısıyla da KVV'yi artırdığı bilinen bazı faktörler belirlenmiştir (50). Bu amaçla aşağıdaki önerilere uyulması halinde tedavi başarısı da artacaktır.

Öneriler

1. Tedavi amacıyla başlanan tüm antiviraller uygun ve eksiksiz kullanılmalıdır. Böylece hem KVV oranında artış olacaktır; hem de ilaç direncinin önüne geçilmiş olacaktır.
2. Vücut ağırlığı PegIFN α ve RBV yanıtını azalttığından, tedaviye başlanmadan önce fazla kilosu olan hastalar kilo vermelidir.
3. Hastalar tedavi süresince alkol kullanımından kaçınmalıdırlar.
4. BOC/TVR temelli üçlü tedavi alan hastalarda gelişen belirgin anemide öncelikle RBV dozu azaltılmalıdır.
5. Belirgin depresyonu veya depresyon öyküsü olan hastalar tedavi öncesi psikiyatr tarafından değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında depresyonu gelişen hastalara da uygun antidepresanlar verilmelidir.

Kalıcı Virolojik Yanıt Alınan Hastaların İzlemi

KHC'de tedavi sonrası nükslerin %98'i ilk 3 ay içinde gelişmektedir. Farklı veriler olsa da tedavi sonrası 24 ve 48. haftalarda HCV RNA düzeyine bakılması önerilmektedir. Hasta ALT düzeyi normal ve HCV RNA negatifse izlemiden çıkarılmalıdır. Tedavi bitiminden sonra hipotiroidi gelişebileceğinden, tedavi sonrası 1. ve 2. yıl TSH düzeyine bakılmalıdır. İleri derecede fibroz ve sirozu olan hastalarda HSK açısından altı ayda bir hepatobiliyer ultrasonografi yapılmalı ve α -fetoprotein (AFP) düzeyine bakılmalıdır; tedavi öncesinde özofagus varisi saptanmış olanlara endoskopi yapılmalıdır (50,55,70,129,130).

Öneriler

1. Tedavi sonrası 24, 48 ve 96. haftalardaki ALT düzeyleri normal ve HCV RNA negatifse hasta izlemiden çıkarılmalıdır.
2. Tedavi sonrası hipotiroidi riski nedeniyle 1. ve 2. yıl TSH düzeyine bakılmalıdır.
3. İleri derecede fibroz ve sirozu olan hastalarda HSK riski nedeniyle altı ayda bir hepatobiliyer ultrasonografi yapılmalı ve AFP düzeyine bakılmalıdır.

Kronik Hepatit C Tedavisinin Kontrindikasyonları

IFN, RBV ve TVR/BOC tedavilerinin kontrindikasyonları Tablo 11'de verilmiştir. TVR veya BOC ile üçlü tedavinin kontrindikasyonları PegIFN+RBV kontrindikasyonlarıyla benzerdir (50,70,131).

Pegile Interferon ve Ribavirin Tedavisine Yanıtsız, Kısmi Yanıtlı ya da Nüks Olan Hastalarda Yeniden Tedavi

Daha önceden pegile veya standard IFN α ve RBV tedavisi almış ve KVV sağlanamamış önemli sayıda KHC hastası bulunmaktadır. Bu hastalar ikili tedaviye verdiği yanıtı göre nüks, kısmi yanıtlı ve tam yanıtsız olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

1. Genotip 1 (50,94,95,132)

Bu hasta gruplarında yeniden tedavi için PegIFN+RBV+BOC veya PegIFN+RBV+TVR veya PegIFN+RBV+SOF tedavisi verilebilir.

Tablo 12. HCV Yönünden Taranması Önerilenler (55)

HCV'nin taranmaya başlanmasından önce (1996) kan ve kan ürünleri almış ya da organ nakli yapılmış kişiler
Halen ya da eskiden damar içi madde ve intranasal kokain bağımlısı olanlar
Uzun süredir hemodiyalize girenler
HCV-pozitif kanla temas eden sağlık çalışanları
HIV-pozitif olanlar
Karaciğer testlerinde açıklanamayan anormallikleri (ya da karaciğer hastalığı) olanlar
HCV-pozitif anneden doğan çocuklar
HCV-pozitif kişilerin şu andaki cinsel partnerleri

1.A. Nüks Gelişen Sirotik Olmayan Hastalar**1.A.a. PegIFN+RBV+BOC ile üçlü tedavi:**

Tedavinin ilk 4 haftasında PegIFN+RBV kullanılır; 4. haftadan sonra tedaviye BOC eklenir. Toplam tedavi 48 haftaya tamamlanır.

1.A.b. PegIFN+RBV+TVR ile üçlü tedavi:

[1] Üçlü olarak başlanan tedavinin 4. ve 12. haftasında HCV RNA saptanamaz düzeydeyse üçlü tedavi 12 haftaya, ardından PegIFN+RBV tedavisi toplam 24 haftaya tamamlanır.

[2] Üçlü olarak başlanan tedavinin 4. ve/veya 12. haftasında HCV RNA saptanabilir düzeydeyse ancak <1000 İÜ/ml ise, üçlü tedavi 12 haftaya tamamlanır; PegIFN+RBV tedavisi toplam 48 haftaya tamamlanır.

1.A.c. PegIFN+RBV+SOF ile tedavi: 12 hafta uygulanır.

1.A.d. RBV+SOF ile tedavi: IFN kullanılmayan hastalarda 24 hafta uygulanır.

1.B. Kısmi Yanıtlı Sirotik Olmayan Hastalar**1.B.a. PegIFN+RBV+BOC ile üçlü tedavi:**

Tedavinin ilk 4 haftasında PegIFN+RBV kullanılır; 4. haftadan sonra tedaviye BOC eklenir. Toplam tedavi 48 haftaya tamamlanır.

1.B.b. PegIFN+RBV+TVR ile üçlü tedavi: İlk 12 hafta üçlü olarak verilen tedavi 36 hafta daha PegIFN+RBV verilerek 48 haftaya tamamlanır.

1.B.c. PegIFN+RBV+SOF ile tedavi: SOF (12 hafta) + PegIFN+RBV (12 veya 24 hafta) olarak kullanılır.

1. C. Tam Yanıtsız Sirotik Olmayan Hastalar

1.C.a. PegIFN+RBV+BOC ile üçlü tedavi: Tedavinin ilk 4 haftasında PegIFN+RBV kullanılır; 4. haftadan sonra tedaviye BOC eklenir. Toplam tedavi 48 haftaya tamamlanır.

1.C.b. PegIFN+RBV+TVR ile üçlü tedavi: İlk 12 hafta tedavi üçlü olarak verilir. Ardından 36 hafta daha PegIFN+RBV verilerek 48 haftaya tamamlanır.

1.C.c. PegIFN+RBV+SOF ile tedavi: SOF (12 hafta) + PegIFN+RBV (12 veya 24 hafta) olarak kullanılır.

1.D. Kompense Sirotik Hastalar

1.D.a. PegIFN+RBV+BOC ile üçlü tedavi: Tedavinin ilk 4 haftasında PegIFN+RBV kullanılır; 4. haftadan sonra tedaviye BOC eklenir. Toplam tedavi 48 haftaya tamamlanır.

1.D.b. PegIFN+RBV+TVR ile üçlü tedavi: İlk 12 hafta tedavi üçlü olarak verilir. Ardından 36 hafta daha PegIFN+RBV verilerek 48 haftaya tamamlanır.

1.D.c. PegIFN+RBV+SOF ile tedavi: SOF (12 hafta) + PegIFN+RBV (12 veya 24 hafta) olarak kullanılır.

1.E. Dekompense Sirotik Hastalar

1.E.a. IFN içeren rejimler kullanılamaz.

1.E.b. RBV+SOF ile tedavi: 48 hafta kullanılır.

Yukarıdaki tüm tedavilerde şu kesilme kuralları göz önünde bulundurulmalıdır: BOC içeren üçlü tedavilerde, tedavinin 12. haftasında HCV RNA >100 İÜ/ml ise veya tedavinin 24. haftasında HCV RNA saptanabilir düzeydeyse veya daha sonra alevlenme geliştiğinde tüm ilaçlar kesilmelidir. TVR içeren üçlü tedavilerde, HCV RNA tedavinin 4. haftasında >1000 İÜ/ml ise ya da 12. haftasında saptanabilir düzeydeyse tüm ilaçlar kesilmelidir. 48 hafta tedavi alan gruplarda, tedavinin 24. haftasında HCV RNA saptanabilir düzeydeyse veya daha sonra alevlenme geliştiğinde PegIFN+RBV kesilmelidir.

2. Genotip 1 Dışındaki Genotipler (50,132)**2.A. Genotip 2**

2.A.a. Relaps halinde **RBV+SOF tedavisi** 12 hafta kullanılır.

2.A.b. Yanıtsızlık halinde [1] **RBV+SOF tedavisi** 12 hafta kullanılır veya [2] **PegIFN+RBV+SOF tedavisi** 12 hafta kullanılır.

2.B. Genotip 3 ve 4

2.B.a. Relaps veya **yanıtsızlık** halinde [1] **RBV+SOF tedavisi** 24 hafta kullanılır veya [2] **PegIFN+RBV+SOF tedavisi** 12 hafta kullanılır.

2.C. Genotip 5 ve 6

2.C.a. Relaps halinde **PegIFN+RBV+SOF tedavisi** 12 hafta kullanılır.

2.C.b. Yanıtsızlık halinde [1] **PegIFN+RBV+SOF tedavisi** 12 hafta kullanılır veya [2] **RBV+SOF tedavisi** 24 hafta kullanılır.

Daha Önce PegIFN+RBV+BOC veya PegIFN+RBV+TVR Tedavisi Almış ve Başarı Sağlanamamış Hastalarda Tedavi (50,94,95,132)

Genotip 1a: SOF (12 hafta) + PegIFN+RBV (24 hafta) kullanılır veya RBV+SOF (24 hafta) olarak kullanılır.

Genotip 1b: SOF (12 hafta) + PegIFN+RBV (12 veya 24 hafta) olarak kullanılır veya RBV+SOF (24 hafta) olarak kullanılır.

Tablo 13. HCV-Pozitif Hastaların İnfeksiyon Bulaştırmaktan Kaçınma Yolları (55)

HCV ile infekte kişilerin diş fırçaları ve diş ve tıraş donanımlarını paylaşmaktan kaçınmaları ve herhangi bir kanamalı yaralarını kendi kanlarının başkalarına temas etmesini önleyecek biçimde kapatmaya dikkat etmeleri öğütlenmelidir.

Yasa dışı madde kullananların bundan vazgeçmeleri öğütlenmelidir. İnjesiyonlarına devam edenlere şırınga, iğne, su, pamuk ve diğer donanımlarını yeniden kullanmaktan ve başkalarıyla paylaşmaktan kaçınmaları; injeksiyon yerlerini yeni bir alkollü pamukla temizlemeleri; şırınga ve iğnelerini bir kez kullandıktan sonra güvenli bir atık kutusuna atmaları öğütlenmelidir.

HCV ile infekte kişilerin kan, organ, doku ya da semen bağışlamaları salık verilmelidir.

İnfekte bireyle uzun süredir tek eşli olarak yaşayanlara ileride düşük de olsa HCV bulaşma riskinin olduğu bildirilmeli ve bariyer önlemleriyle korunması özendirilmelidir.

Tedavi Verilemeyen ve Tedaviyle Kalıcı Virolojik Yanıt Alınamayan Hastaların İzlemi

Tedavi verilemeyen ve önceki tedavileriyle KVV alınmayan hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Tedavi verilmeme nedenleri ve tedavi yanısızlığının olası nedenleri kayıt altına alınmalıdır. Her altı ayda bir tam kan sayımı yapılmalı ve transaminaz düzeylerine bakılmalıdır. İzlemin sıklığı ve şekli tanıda saptanan hepatitin şiddetine bağlıdır. ALT düzeyinde herhangi bir yükselme durumunda olası diğer nedenler araştırılmalıdır. Hastaların izleminde önceki rehberlerde ve yayınlarda 3-5 yılda bir karaciğer biyopsisi yapılması önerilmekteydi. Ancak invazif olmayan tanı yöntemleri daha sık kullanılabilir. Bu nedenle tedavi edilmeyen hastalar 1-2 yıl arayla invazif olmayan yöntemlerle izlenebilir (50). Sirotik hastalar HSK açısından, yılda bir ya da iki kez abdominal ultrasonografiyle izlenmeli, AFP düzeyi saptanmalı ve uygun olan adaylar karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir (70, 74, 133). PegIFN kullanımı kontrindike olan hastalar IFN içermeyen tedavi rejimlerinin kullanımı açısından değerlendirilebilir.

Öneriler

1. Tedavi verilemeyen ve önceki tedaviyle kalıcı virolojik yanıt alınamayan hastalar düzenli olarak izlenmelidir.
2. Fibroz düzeyinin saptanması ve izlemi invazif olmayan yöntemlerle yapılmalıdır.
3. Sirotik hastalar HSK açısından izlenmelidir.

Hepatit C'den Korunma

Temas öncesi korunma açısından HCV enfeksiyonuna karşı geliştirilmiş bir aşı henüz yoktur. Doğal olarak geçirilen enfeksiyondan sonra tam bir bağışıklık gelişmemektedir. Farklı genotipler arasındaki büyük genetik ve antijenik farklılıklar da bir HCV aşısı geliştirilmesi çabalarını güçleştirmektedir. Benzer biçimde HCV için temas sonrası profilaksi de yoktur. İmmün globülin ve antiviral ajanlar önerilmez. IFN'nin profilaktik kullanımının da enfeksiyon hızını azaltmadığı gösterilmiştir (134).

HCV yönünden taranması önerilenler Tablo 12'de, HCV-pozitif hastaların enfeksiyon bulaştırmaktan kaçınma yolları Tablo 13'te gösterilmiştir (55).

Öneriler

1. Kan ve kan ürünleri en duyarlı yöntemlerle HCV antikoru (ve HCV RNA) yönünden taranmalıdır.
2. Tıbbi, cerrahi ya da dişle ilgili sağlık bakımının sunulduğu her ortamda, standard önlemlere uyulmalıdır.
3. HCV ile infekte olabilecek kişilere bakım veren sağlık çalışanları, HCV enfeksiyonu riski, danışmanlık alınma-

sı, test yaptırma ve tıbbi izlem konularında bilgi sahibi olmalıdır.

4. İğne batan, kesici aletle yaralanan ve HCV-pozitif kanla mukoza ya da bütünlüğü bozulmuş deri teması olan sağlık çalışanlarına, HCV yönünden test yapılmalıdır.
5. Ayrıntılı bir sağlık değerlendirmesi geçiren herkese HCV enfeksiyonu açısından yüksek risk yaratabilecek davranışları da sorulmalıdır.
6. HCV enfeksiyonu açısından taranması önerilen kişilerin (Tablo 12) test yaptırılmaları özendirilmelidir.
7. HCV ile infekte hastalar, başkalarına HCV bulaştırmaktan kaçınma yolları (Tablo 13) konusunda eğitilmelidir.
8. HCV'nin bulaşma yolları ve HCV enfeksiyonundan korunma konusunda toplumda farkındalık yaratacak eğitimlere önem verilmelidir.
9. HCV-pozitif anneden vertikal bulaşmayı önlemek için invazif obstetrik işlemlerden kaçınılmalıdır.
10. Meme ucunda çatlak, kanama ya da travma söz konusu olan HCV-pozitif annenin, emzirmeye ara vermesi öğütlenmelidir.
11. İlgili risk grupları, madde bağımlılığının ve injeksiyon malzemelerini paylaşmanın riskleri konusunda eğitilmelidir.
12. Madde bağımlılarına gerektiğinde replasman tedavileri yapılmalı ve iğne değişim programlarının uygulanmasına olanak verecek yasal düzenlemeler düşünülmelidir.

Hepatit C Virusuyla Temas Sonrasında Yapılması Gerekenler

Temas sonrası profilakside standard immün globülinler etkili değildir. Bu nedenle temas eden kişinin iyi bir izlem protokolüne alınması gerekir. Temas sonrası ilk değerlendirmede temasın şekli, infekte sıvı veya materyalin ne olduğu, kaynağın ve temas eden kişinin viral göstergelerinin nasıl olduğu değerlendirilmelidir (135).

Temas sonrası anti-HCV 54-192 gün, HCV RNA 7-14 gün içinde pozitifleşir. ALT düzeyi ise temastan ortalama 46 gün sonra yükselir. Temastan bir ay sonra üçüncü kuşak EIA yöntemiyle bakılan anti-HCV testinin duyarlılığı %10.2, polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle bakılan HCV RNA testinin duyarlılığı %100, ALT düzeyinin yükselmesinin duyarlılığı ise %36.8 bulunmuştur. Bu testlerin temas sonrası altıncı ayda yapılmalarının duyarlılıkları ise sırasıyla %100, %100 ve %93.6 olarak bildirilmiştir (136). Anti-HCV ve HCV RNA testlerinin özgüllükleri %100 olarak kabul edilmektedir (137-139). Bu nedenlerle HCV'nin bulaşma olasılığı olan sağlık çalışanlarının izleminde ALT düzeyleri, anti-HCV ve HCV RNA testleri birlikte değerlendirilmelidir.

Farklı ülkelere ait rehberlerde, virusla karşılaşan sağlık çalışanlarında periyodik olarak ALT ve anti-HCV testlerine bakılması ve özel indikasyonlarda HCV RNA testinin yapılması genel öneridir (136,140-144). Amerika'da temastan sonra dört ve altıncı aylarda ALT ve anti-HCV testlerinin yapılması, anti-HCV pozitifleşirse HCV RNA'ya bakılması önerilmektedir. Erken tanı konulması isteniyorsa temastan dört-altı hafta sonra HCV RNA testinin yapılabileceği vurgulanmaktadır (140). Avrupa ülkeleri için öneri dört ay süreyle ayda bir ALT düzeyine bakılması, altıncı ayda anti-HCV testinin yapılması ve ALT yükselirse veya anti-HCV pozitifleşirse HCV RNA testinin yapılması şeklindedir (141). Fransa'da bir, üç ve altıncı aylarda ALT ve anti-HCV testlerinin yapılması, ALT düzeylerinde yükselme ve/veya anti-HCV'de pozitifleşme saptanırsa HCV RNA testinin yapılması önerilmektedir (136). Bu ülkeye ilişkin bir diğer öneri ise HCV RNA testinin temastan iki hafta sonra yapılmasıdır (142). Ülkelerin HCV ile temas sonrası periyodik izlem önerileri değerlendirilmiş ve HCV RNA testinin kullanılmasının erken tanı ve zamanında tedavi olanağı sağladığını, kronik karaciğer hastalığı gelişme riskini azalttığı, daha iyi yaşam kalitesi sağladığı ve maliyet-etkin bir yöntem olduğu bulunmuştur (136).

Öneriler

1. Temas sonrası ilk değerlendirmede temasın şekli, enfeksiyonun sızı veya materyalin ne olduğu, kaynağın ve temas eden kişinin viral göstergelerinin nasıl olduğu değerlendirilmelidir.
2. HCV'nin bulaşma olasılığı olan sağlık çalışanlarının izleminde ALT düzeyleri, anti-HCV ve HCV RNA testleri birlikte değerlendirilmelidir.
3. Temastan bir ay sonra HCV RNA'ya bakılmalı, HCV RNA negatif saptanan olgularda test altıncı ayda yinelenmelidir.

Kaynaklar

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1333-42. [CrossRef]
2. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. *BMC Infect Dis*. 2012; 12(Suppl. 2): S2. [CrossRef]
3. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998; 47(RR-19): 1-39.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002; 36(5 Suppl. 1): S3-20. [CrossRef]
5. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 2157-85. [CrossRef]
6. Quer J, Mur JIE. Hepatitis C virus: epidemiology and prevention. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ. *Viral Hepatitis*. 4th ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2014: 246-65.
7. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *Am J Perinatol*. 2013; 30(2): 149-59. [CrossRef]
8. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS*. 2010; 24(12): 1799-812. [CrossRef]
9. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007; 35(10 Suppl 2): S65-164. [CrossRef]
10. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Research*. 2014; 104: 62-72. [CrossRef]
11. Paul N, Dugar M. XV International AIDS Conference: an unkept promise of access for all. *Lancet*. 2004; 364(9431): 325. [CrossRef]
12. Tabak F, Tosun S, Balık I, et al. Ülkemizde HBV ve HCV seroprevalansı değişiyor mu? [Özet]. In: *XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi* (12-15 Nisan 2012, Antalya) Kitabı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2012: 69.
13. Tozun N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, et al. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey [Abstract]. *Hepatology*. 2010; 52(Suppl. 1): 697.
14. Mıstık R. Hepatit C virüsü enfeksiyonunun epidemiyolojisi. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 83-112.
15. Bertolotti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology*. 2013; 38(1): 4-13. [CrossRef]
16. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*. 2000; 288(5464): 339-44. [CrossRef]
17. Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C-natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22 (Suppl 2): 74-8. [CrossRef]
18. Kemal Celen M, Tekin Koruk S, Aygen B, et al. The characteristics of patients with chronic hepatitis B in Turkey. *Medicinski Glasnik*. 2014; 11(1): 94-8.
19. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3(2): 47-52. [CrossRef]
20. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol*. 2001; 35(4): 531-7. [CrossRef]
21. Lieber CS. Hepatitis C and alcohol. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36(2): 100-2. [CrossRef]
22. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*. 2002; 36(3): 729-36. [CrossRef]
23. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(5): 559-65. [CrossRef]
24. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis*. 2000; 20(1): 17-35. [CrossRef]
25. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med*. 2001; 194(10): 1395-406. [CrossRef]
26. Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, et al. Association of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis*. 2000; 181(5): 1528-36. [CrossRef]
27. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Mellpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1996; 335(9): 631-4. [CrossRef]
28. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine*. 2000; 79(1): 47-56. [CrossRef]

29. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(10): 2204-12. [\[CrossRef\]](#)
30. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007; 16(1): 65-73.
31. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009; 29 (Suppl. 1): 74-81. [\[CrossRef\]](#)
32. McAdam-Marx C, McGarry LJ, Hane CA, Biskupiak J, Deniz B, Brixner DI. All-cause and incremental per patient per year cost associated with chronic hepatitis C virus and associated liver complications in the United States: a managed care perspective. *J Manag Care Pharm.* 2011; 17(7): 531-46.
33. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, *et al.* Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut.* 2003; 52(3): 425-32. [\[CrossRef\]](#)
34. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1999; 30(5): 1318-24. [\[CrossRef\]](#)
35. Gordon FD. Cost-effectiveness of screening patients for hepatitis C. *Am J Med.* 1999; 107(6B): 36S-40S. [\[CrossRef\]](#)
36. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2003; 52 (RR-3): 1-13, 5; quiz CE1-4.
37. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006; 10(21): 1-113, iii. [\[CrossRef\]](#)
38. Blazquez-Perez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naive hepatitis C patients. *Pharmacoeconomics.* 2013; 31(10): 919-31. [\[CrossRef\]](#)
39. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *JAMA.* 2003; 290(2): 228-37. [\[CrossRef\]](#)
40. Wong JB, Davis GL, McHutchison JG, Manns MP, Albrecht JK. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(11): 2354-62. [\[CrossRef\]](#)
41. Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, Akazawa K. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat.* 2008; 15(4): 293-9. [\[CrossRef\]](#)
42. Ferrante SA, Chhatwal J, Brass CA, *et al.* Boceprevir for previously untreated patients with chronic hepatitis C Genotype 1 infection: a US-based cost-effectiveness modeling study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13(1): 190. [\[CrossRef\]](#)
43. Cure S, Bianic F, Gavart S, Curtis S, Lee S, Dusheiko G. Cost-effectiveness of telaprevir in combination with pegylated interferon alpha and ribavirin in treatment-experienced chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Med Economics.* 2014; 17(1): 77-87. [\[CrossRef\]](#)
44. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness analysis of risk-factor guided and birth-cohort screening for chronic hepatitis C infection in the United States. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58975. [\[CrossRef\]](#)
45. Liu S, Schwarzinger M, Carrat F, Goldhaber-Fiebert JD. Cost effectiveness of fibrosis assessment prior to treatment for chronic hepatitis C patients. *PLoS One.* 2011; 6(12): e26783. [\[CrossRef\]](#)
46. Bourliere M, Adhoute X, Wendt A, Ansaldi C, Oules V, Castellani P. How to optimize current therapy of HCV genotype 1 infection with boceprevir. *Liver Int.* 2014; 34(Suppl. 1): 4-10. [\[CrossRef\]](#)
47. Younossi ZM, Singer ME, Mir HM, Henry L, Hunt S. Impact of interferon free regimens on clinical and cost outcomes for chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol.* 2014; 60(3): 530-7. [\[CrossRef\]](#)
48. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transplant.* 2003; 9(4): 331-8. [\[CrossRef\]](#)
49. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health.* 2000; 90(10): 1562-9. [\[CrossRef\]](#)
50. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 60(2): 392-420. [\[CrossRef\]](#)
51. Beşirbellioğlu BA. Kronik viral hepatit C. In: Ulusoy S, Leblebici-oğlu H, eds. *Önemli ve Sorunlu Viral Enfeksiyonlar.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2011: 67-82.
52. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012; 55 (Suppl 1): S43-8. [\[CrossRef\]](#)
53. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci.* 2006; 3(2): 35-40. [\[CrossRef\]](#)
54. Caruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006; 15(3): 249-56.
55. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009; 49(4): 1335-74. [\[CrossRef\]](#)
56. Ray SC, Thomas DL. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 2157-85. [\[CrossRef\]](#)
57. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011; 54(4): 1433-44. [\[CrossRef\]](#)
58. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, *et al.* Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology.* 2003; 125(1): 80-8. [\[CrossRef\]](#)
59. Micaleff JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2006; 13(1): 34-41. [\[CrossRef\]](#)
60. Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(5): 860-5. [\[CrossRef\]](#)
61. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet.* 2008; 372(9635): 321-32. [\[CrossRef\]](#)
62. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatology.* 2003; 39(6): 1056-62. [\[CrossRef\]](#)
63. Deterding K, Wiegand J, Gruner N, *et al.* The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol.* 2009; 47(6): 531-40. [\[CrossRef\]](#)
64. Wiegand J, Buggisch P, Boecker W, *et al.* Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology.* 2006; 43(2): 250-6. [\[CrossRef\]](#)

65. Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, Zheng H, Chung RT. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2010; 17(3): 201-7. [\[CrossRef\]](#)
66. Lorenz R, Endres S. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of acute hepatitis C in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 24 Ocak 2014]. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-acute-hepatitis-c-in-adult>.
67. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Management of acute hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2010; 14(1): 169-76; x. [\[CrossRef\]](#)
68. Omata M, Kanda T, Yu ML, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int.* 2012; 6(2): 409-5. [\[CrossRef\]](#)
69. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology.* 2006; 130(3): 632-8. [\[CrossRef\]](#)
70. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011; 55(2): 245-64. [\[CrossRef\]](#)
71. Boesecke C, Wedemeyer H, Rockstroh JK. Diagnosis and treatment of acute hepatitis C virus infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2012; 26(4): 995-1010. [\[CrossRef\]](#)
72. Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatology Res.* 2006; 36(3): 201-8. [\[CrossRef\]](#)
73. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010; 139(5): 1593-601. [\[CrossRef\]](#)
74. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(5): 615-33. [\[CrossRef\]](#)
75. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002; 347(13): 975-82. [\[CrossRef\]](#)
76. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001; 358(9286): 958-65. [\[CrossRef\]](#)
77. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology.* 2003; 37(3): 600-9. [\[CrossRef\]](#)
78. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38(3): 645-52. [\[CrossRef\]](#)
79. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(25): 2405-16. [\[CrossRef\]](#)
80. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology.* 2013; 57(3): 974-84. [\[CrossRef\]](#)
81. ACIP Adult Immunization Work Group, Bridges CB, Woods L, Coyne-Beasley T; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older-United States, 2013. *MMWR Surveill Summ.* 2013; 62(Suppl. 1):9-19.
82. Shantha S, Thyagarajan SP, Premavathy RK, et al. Correlation of autoimmune reactivity with hepatitis B and C virus (HBV and HCV) infection in histologically proven chronic liver diseases. *Indian J Med Microbiol.* 2002; 20(1): 12-5.
83. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(14): 1642-51. [\[CrossRef\]](#)
84. Lin CY, Sheen IS, Chen JY, et al. Various predictors of sustained virologic response in different age groups of patients with genotype-1 chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(9): 794-9. [\[CrossRef\]](#)
85. Holmberg SD, Lu M, Rupp LB, et al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(2): 240-6. [\[CrossRef\]](#)
86. Attallah AM, El-Far M, Omran MM, Farid K, Albannan MS, El-Dosoky I. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C patients. *J Clin Lab Anal.* 2013; 27(2): 121-9. [\[CrossRef\]](#)
87. Sporea I, Sirlin R, Deleanu A, et al. Comparison of the liver stiffness measurement by transient elastography with the liver biopsy. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(42): 6513-7. [\[CrossRef\]](#)
88. Goldberg E, Chopra S. Cirrhosis in adults: overview of complications, general management, and prognosis [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 2 Haziran 2014]. http://www.uptodate.com/contents/cirrhosis-in-adults-overview-of-complications-general-management-and-prognosis?source=search_result&search=compensated+cirrhosis&selectedTitle=1~150
89. Pearlman BL, Ehleben C. Hepatitis C genotype 1 virus with low viral load and rapid virologic response to peginterferon/ribavirin obviates a protease inhibitor. *Hepatology.* 2014; 59(1): 71-7. [\[CrossRef\]](#)
90. Chen Y, Xu HX, Wang LJ, Liu XX, Mahato RI, Zhao YR. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon-alpha and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(2): 91-103. [\[CrossRef\]](#)
91. Mangia A, Mottola L, Santoro R. Interleukin 28B polymorphisms as predictor of response in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(47): 8924-8. [\[CrossRef\]](#)
92. Feld JJ. Treatment indication and response to standard of care with peginterferon and ribavirin in acute and chronic HCV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(4): 429-44. [\[CrossRef\]](#)
93. Niederau C, Mauss S, Boker K, et al. Noncompliance with guidelines for the treatment of hepatitis C is frequent in daily practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26(1): 65-73. [\[CrossRef\]](#)
94. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13): 1207-17. [\[CrossRef\]](#)
95. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(25): 2417-28. [\[CrossRef\]](#)
96. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461(7265): 798-801. [\[CrossRef\]](#)
97. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461(7262): 399-401. [\[CrossRef\]](#)
98. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C: Initial Treatment of HCV Infection [Internet]. Alexandria and Arlington, VA: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and Infectious Diseases Society of America

- (IDSA) [erişim 26 Mart 2014]. <http://www.hcvguidelines.org/full-report/initial-treatment-hcv-infection>.
99. Martell M, Esteban JI, Quer J, *et al.* Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol.* 1992; 66(5): 3225-9.
 100. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014; 34(Suppl. 1): 69-78. [\[CrossRef\]](#)
 101. Vermehren J, Sarrazin C. The role of resistance in HCV treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(4): 487-503. [\[CrossRef\]](#)
 102. McCown MF, Rajyaguru S, Kular S, Cammack N, Najera I. GT-1a or GT-1b subtype-specific resistance profiles for hepatitis C virus inhibitors telaprevir and HCV-796. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(5): 2129-32. [\[CrossRef\]](#)
 103. Sayan M. Proteaz inhibitörlerinde Türkiye direnç analizi [DVD]. In: *Kronik Hepatit C: Yeni Gelişmeler ve Türkiye Deneyimi* (21 Eylül 2013, İstanbul) *Atölye Çalışması*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2013.
 104. De Meyer S, Thys K, Dierynck I, Ghys A, Aerssens J, Picchio G. Deep sequencing screening for telaprevir-resistant viral variants in previous null responders fails to identify those patients at risk of failing telaprevir plus peginterferon/ribavirin therapy. *J Hepatol.* 2012; 56: S465. [\[CrossRef\]](#)
 105. Andonov A, Kadkhoda K, Osiowy C, Kaita K. Pretreatment resistance to hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir/telaprevir in hepatitis C virus subgenotype 1a-infected patients from Manitoba. *Can J Gastroenterol.* 2013; 27(7): 414-6.
 106. Hoffmann L, Ramos JA, Souza EV, *et al.* Dynamics of resistance mutations to NS3 protease inhibitors in a cohort of Brazilian patients chronically infected with hepatitis C virus (genotype 1) treated with pegylated interferon and ribavirin: a prospective longitudinal study. *Virol J.* 2013; 10: 57. [\[CrossRef\]](#)
 107. Palanisamy N, Danielsson A, Kokkula C, *et al.* Implications of baseline polymorphisms for potential resistance to NS3 protease inhibitors in hepatitis C virus genotypes 1a, 2b and 3a. *Antiviral Res.* 2013; 99(1): 12-7. [\[CrossRef\]](#)
 108. Kieffer TL, Kwong AD, Picchio GR. Viral resistance to specifically targeted antiviral therapies for hepatitis C (STAT-Cs). *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(2): 202-12. [\[CrossRef\]](#)
 109. Kieffer TL, Sarrazin C, Miller JS, *et al.* Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients. *Hepatology.* 2007; 46(3): 631-9. [\[CrossRef\]](#)
 110. Kieffer TL, De Meyer S, Bartels DJ, *et al.* Hepatitis C viral evolution in genotype 1 treatment-naïve and treatment-experienced patients receiving telaprevir-based therapy in clinical trials. *PLoS One.* 2012; 7(4): e34372. [\[CrossRef\]](#)
 111. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, *et al.* Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology.* 2012; 143(3): 608-18 e1-5.
 112. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, *et al.* Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010; 139(1): 120-9 e18.
 113. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, *et al.* Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004; 140(5): 346-55. [\[CrossRef\]](#)
 114. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, *et al.* Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kD)/ribavirin therapy. *Hepatology.* 2006; 43(5): 954-60. [\[CrossRef\]](#)
 115. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, *et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology.* 2008; 135(2): 451-8. [\[CrossRef\]](#)
 116. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, *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(1): 97-103. [\[CrossRef\]](#)
 117. Mangia A, Minerva N, Bacca D, *et al.* Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2008; 47(1): 43-50. [\[CrossRef\]](#)
 118. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2010; 52(1): 25-31. [\[CrossRef\]](#)
 119. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol.* 2008; 49(4): 634-51. [\[CrossRef\]](#)
 120. Wartelle-Bladou C, Le Folgoc G, Bourliere M, Lecomte L. Hepatitis C therapy in non-genotype 1 patients: the near future. *J Viral Hepat.* 2012; 19(8): 525-36. [\[CrossRef\]](#)
 121. Sung H, Chang M, Saab S. Management of hepatitis C antiviral therapy adverse effects. *Curr Hepat Rep.* 2011; 10(1): 33-40. [\[CrossRef\]](#)
 122. Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, Bojunga J. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2009; 16(3): 168-77. [\[CrossRef\]](#)
 123. Chang CH, Chen KY, Lai MY, Chan KA. Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(9): 1623-32. [\[CrossRef\]](#)
 124. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, *et al.* Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2010; 362(14): 1292-303. [\[CrossRef\]](#)
 125. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Tahan SR, *et al.* Telaprevir-related dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(2): 152-8. [\[CrossRef\]](#)
 126. Hofmann WP, Chung TL, Osbahr C, *et al.* Impact of ribavirin on HCV replicon RNA decline during treatment with interferon-alpha and the protease inhibitors boceprevir or telaprevir. *Antivir Ther.* 2011; 16(5): 695-704.
 127. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13): 1195-206. [\[CrossRef\]](#)
 128. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(5): 478-87. [\[CrossRef\]](#)
 129. Dienstag JL. Chronic viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 1593-617. [\[CrossRef\]](#)
 130. Kee KM, Lee CM, Wang JH, *et al.* Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21(1 Pt. 2): 319-26. [\[CrossRef\]](#)
 131. Aygen B. Kronik hepatit C'de tedavi ve izlem. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, eds. *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 173-83.
 132. Recommendations for Testing Managing, and Treating Hepatitis C: Retreatment of Persons In Whom Prior Therapy Has Failed [Internet]. Alexandria and Arlington, VA: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and Infectious Diseases Society of America (IDSA) [erişim 18 Şubat 2014]. <http://www>

- hcvguidelines.org/full-report/retreatment-persons-whom-prior-therapy-has-failed.
133. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004; 39(4): 1147-71. [\[CrossRef\]](#)
 134. Corey KE, Servoss JC, Casson DR, *et al.* Pilot study of postexposure prophylaxis for hepatitis C virus in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; 30(10): 1000-5. [\[CrossRef\]](#)
 135. Aygen B. Yoğun bakım biriminde çalışanlarda kan ve vücut sıvıları ile bulaşan infeksiyonlardan korunma. In: Akalın H, Aygen B, Yalçın AN, eds. *İnfeksiyon Hastalıklarında Güncel Durum*. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları, 2009: 141-51.
 136. Deuffic-Burban S, Abiteboul D, Lot F, Branger M, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Costs and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut*. 2009; 58(1): 105-10. [\[CrossRef\]](#)
 137. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001; 8(2): 87-95. [\[CrossRef\]](#)
 138. Lavanchy D, Steinmann J, Moritz A, Frei PC. Evaluation of a new automated third-generation anti-HCV enzyme immunoassay. *J Clin Lab Anal*. 1996; 10(5): 269-76. [\[CrossRef\]](#)
 139. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Lunel F, *et al.* Expertise of French laboratories in detection, genotyping, and quantification of hepatitis C virus RNA in serum. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(5): 2027-30. [\[CrossRef\]](#)
 140. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 2001; 50(RR-11): 1-52.
 141. Puro V, De Carli G, Cicalini S, *et al.* European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Euro Surveill*. 2005; 10(10): 260-4.
 142. Deuffic-Burban S, Delarocque-Astagneau E, Abiteboul D, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Blood-borne viruses in health care workers: prevention and management. *J Clin Virol*. 2011; 52(1): 4-10. [\[CrossRef\]](#)
 143. Ramsay ME. Guidance on the investigation and management of occupational exposure to hepatitis C. PHLS Advisory Committee on Blood Borne Viruses. *Commun Dis Public Health*. 1999; 2(4): 258-62.
 144. Charles PG, Angus PW, Sasadeusz JJ, Grayson ML. Management of healthcare workers after occupational exposure to hepatitis C virus. *Med J Aust*. 2003; 179(3): 153-7.