

Intravenöz Madde Bağımlısı Gençlerde Hepatit C Virus (HCV) Enfeksiyonu: Sosyodemografik Değerlendirme ve HCV Genotip Analizi

Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Youth With Illicit Drug Abuse: Sociodemographic Evaluation and HCV Genotype Analysis

Aylin Yetim¹, Memduh Şahin²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: İntravenöz (İV) madde bağımlılığı ergen ve genç erişkinlerde giderek yaygınlaşan bir hepatit C virusu (HCV) bulaşma yoludur. Bu yazıda bir gastroenteroloji kliniğine yönlendirilen İV madde bağımlısı ergen ve genç erişkin hastaların bazı demografik verilerini, tedaviye uyum ve cevaplarını ve HCV genotip analizlerini sunmayı amaçladık.

Yöntemler: Araştırmamızda HCV enfeksiyonu nedeniyle yönlendirilmiş olan İV madde bağımlısı ergen ve genç erişkin (17-30 yaş) 36 hasta yer aldı. Yirmi bir hasta cezaevindeydi ve HCV enfeksiyonu cezaevinde yapılan taramalar sırasında saptanmıştı. Hastaların sosyodemografik verileri ve hemogram, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, HCV genotipi ve HCV RNA düzeyi gibi laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Bir hastaya oral antiviral, diğer hastalara pegile interferon + ribavirin verilmişti. Hastaların tedaviye uyum ve yanıtları hakkında bilgi hasta dosyalarından elde edildi. Cezaevinde bulunan hastaların tedavi sürecinde cezaevi hekimleriyle temasa geçilip tedaviye ulaşip ulaşamadıkları 2 haftada bir yapılan kontrollerle sorgulandı. Hastalar 17-24 yaş ve 25-30 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı ve yaş grupları HCV genotipi ve HCV RNA düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 35 (%97)'i erkekti. Ortalama yaş 24.5±3.6 idi. Hastaların 22 (%61.1)'sinde HCV genotip 1a, 12 (%33.3)'sinde HCV genotip 3 ve 2 (%5.6)'sinde HCV genotip 2 enfeksiyonu vardı. 17-24 ve 25-30 yaş grupları arasında HCV genotipi ve HCV RNA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HCV genotip 1a ve genotip 3 ile infekte hastaların tedavi öncesi HCV RNA düzeyleri de benzerdi. Tedavi sonunda HCV RNA hastaların 17 (%47)'sinde negatifleşmişti. On iki (%33)

Abstract

Objective: Injection drug use is a gradually increasing mode of transmission for hepatitis C virus (HCV) among adolescents and young adults. In our analysis, we aimed to present some demographic data, treatment compliance and responses, and HCV genotype analyzes of the opioid-dependent adolescents and young adults who were referred to a gastroenterology clinic.

Methods: 36 patients with injection drug abuse (between 17 and 30 years of age) found to be HCV RNA-positive were included in the study. Twenty-one patients were residing in prison and HCV infection was identified during screenings performed in prison. Sociodemographic data and laboratory findings including complete blood count, alanine aminotransferase, aspartat aminotransferase, HCV genotype and HCV RNA level were evaluated retrospectively. Except one patient, all patients were treated with pegylated interferon- α and ribavirin. Information about therapeutic response of patients and their compliance with therapy were obtained from patient files. For patients in prison, their access to treatment was controlled every 2 weeks by getting in contact with prison physicians. Patients were divided into two groups, aged 17-24 years and 25-30 years, and they were compared in terms of HCV genotype and HCV RNA levels.

Results: 35 (97%) of the patients were male. The mean age was 24.5±3.6 years. Of patients, 22 (61.1%), 12 (33.3%) and 2 (5.6%) were infected with HCV genotypes 1a, 3 and 2, respectively. No statistically significant difference was found between age groups with regards to HCV genotype and HCV RNA levels. Pre-treatment HCV RNA levels of HCV genotypes 1a and 3 patients were also similar. HCV RNA had become negative in 17 (47.2%) of the patients at the end of treatment. Treatment response was not ob-

Cite this article as: Yetim A, Şahin M. [Hepatitis C virus (HCV) infection in youth with illicit drug abuse: sociodemographic evaluation and HCV genotype analysis]. *Klinik Derg.* 2018; 31(3): xx-xx. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Aylin Yetim, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: aylin.yetim@istanbul.edu.tr

(Geliş / Received: 15 Şubat / February 2018; Kabul / Accepted: 18 Temmuz / July 2018; Çevrimiçi Yayın Tarihi / Available Online Date: 19 Kasım / November 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.47



hastada tedaviye yanıt alınamamıştı. Yedi (%20) hastada tedaviye uyum sorunu ve/veya tedaviyi reddetme sorunu gelişmişti. Oral antiviral tedavi verilen hastada tedavi uyumunda problem gözlenmemişti ve tedaviden sonra HCV RNA negatifleşmişti.

Sonuçlar: IV madde bağımlılığı olan gençlerde HCV enfeksiyonu tarama, takip ve tedavilerinin düzenli yapılması önemlidir. Özellikle cezaevinde bulunan gençler bu konuda daha dikkatli değerlendirilmelidir. Araştırmamızda IV madde bağımlılığı olan ve HCV enfeksiyonu saptanan gençlerde en sık HCV genotip 1a olduğu tespit edilmiştir. *Klinik Dergisi* 2018; 31(3): X.

Anahtar Sözcükler: Ergen, genç erişkin, hepasivirüs, intravenöz madde kullanımı.

Giriş

Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Dünyada son yüzyılda anti-HCV seroprevalansının %2.82'nin üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Dünya genelinde anti-HCV seroprevalansı en yüksek olarak Asya ve Afrika kıtalarında tespit edilirken, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya gibi endüstrileşmiş bölgelerdeki seroprevalansın daha düşük olduğu bilinmektedir (1-5). Ülkemizde, anti-HCV seroprevalansının %0.4-%1.5 arasında olduğu bildirilmiştir (6-10). HCV enfeksiyonu %75 oranında kronikleşmektedir ve en sık kronik karaciğer hastalığı nedenlerindedir (11). Ergen ve genç erişkinlerde genel olarak kronik karaciğer hastalığının artmakta olduğu bildirilmektedir (12). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde HCV enfeksiyonunun azalmakta olduğu bildirilse de genç erişkinlerde 2006'dan 2012'ye doğru artış olduğu gösterilmiştir (12,13).

HCV enfeksiyonunun prevalansı ve en sık saptanan yaş aralığı ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir (14). HCV bulaşma yolu, parenteral, horizontal ya da vertikal olabilir. Ergen ve genç erişkinlerde özellikle intravenöz (IV) madde kullanımı giderek artan bir neden olmaktadır (15). HCV enfeksiyonu olan gençlerde %75 oranında IV madde bağımlılığı öyküsü olduğu bildirilmiştir (16). Madde bağımlılığı olan gençlerin suça eğilim oranında artış olduğu düşünülürse, cezaevindeki genç mahkumlarda da HCV enfeksiyonunun sık olması beklenir. Nitekim ABD'de yapılan bir çalışmada mahkumların %17.1'inde HCV enfeksiyonu tespit edildiği belirtilmiştir (17). Ancak ülkemizde özellikle ergen ve genç yaştaki mahkumların bu konuda değerlendirildiği bir araştırma bulunmamaktadır.

HCV genotipi HCV enfeksiyonlu hastaların tedavi cevabını belirleyici bir faktördür (18). Evrensel olarak en sık saptanan HCV genotipinin %46 oranıyla genotip 1 olduğu belirtilmiştir (19). Ancak ülkemizde literatür taramalarında ergen ve genç erişkin yaştaki IV madde bağımlılığı olan hastalarda HCV genotipi tespitiyle ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada amacımız bir gastroenteroloji kliniğine başvuran buprenorfin süstitüsyon tedavisi alan, HCV RNA-pozitif ergen ve genç erişkin hastaların bazı sosyodemografik verilerini, tedaviye uyum ve yanıtlarını irdelemek ve bu hastaların bazı laboratuvar verilerinin ve HCV genotiplerinin değerlendirilmelerini yapmaktır.

Yöntemler

Çalışmamızda bir gastroenteroloji kliniğine başvuran, HCV RNA-pozitif olarak saptanan, IV madde bağımlılığı olan,

tained in 12 (33.3%) of the patients. Optimal treatment could not be given to 7 (19.4%) patients because of incompliance and/or refusal of treatment. There were no compliance problems with oral antiviral and HCV RNA negativity developed after treatment.

Conclusions: Screening, follow-up, and regular treatment of HCV infection is important in youth with injection drug abuse. Young people, especially those in prison, should be considered more carefully in this regard. In this study, HCV genotype 1a was found the most frequent agent in addicted youth. *Klinik Dergisi* 2018; 31(3): X.

Key Words: Adolescent, young adult, hepacivirus, injection drug use.

buprenorfin süstitüsyon tedavisi alan 17-30 yaş arası 36 hastanın sosyodemografik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma verileri Nisan 2013 ve Haziran 2017 tarihleri arasında tek merkez kaynaklı hasta dosyalarının tanınmasıyla elde edildi.

Yirmi bir hasta cezaevinde bulunmaktaydı ve HCV enfeksiyonu cezaevinde yapılan taramalar sırasında saptanmıştı. Diğer hastalar bireysel olarak hastaneye başvurmuştu. Hastaların yaş, cinsiyet ve memleketleriyle ilgili bilgileri dosyalarından elde edildi.

Bir hastaya oral olarak 12 hafta süreyle ombitasvir-paritaprevir-ritonavir (Viekirax® tablet 12.5/75/50 mg, 1x2 tablet/gün), dasabuvir (Exviera® tablet 250 mg, 2x1 tablet/gün) ve ribavirin 1200 mg/gün, diğer hastalara ise pegile interferon- α + ribavirin verilmişti. HCV genotip 1a ve 1b olanların tedavi süresi 48 hafta, genotip 2 ve 3 olanların tedavi süresi 24 hafta idi. "Tedaviye uyumlu hasta", interferon tedavisini gereken sürede tamamlayan ve tedavi bitiminden 12 hafta sonra HCV RNA negatifliği saptanan hastaları; "tedaviye uyumsuz hasta" tedavi sürecinde tedaviyi bırakan ya da tolere edemeyen hastaları; "interferon tedavisine cevapsız hastalar" ise tedavi başlangıcından sonraki 12. haftada HCV RNA düzeyindeki azalmanın <2 log (100 kat) olduğu ya da tedavinin 24. haftasında HCV RNA pozitifliğinin devam etmesi gibi tedavi sürecinde beklenen HCV RNA düşüşünün sağlanmadığı ve bu yüzden tedavisi kesilen hastaları tanımlamakta kullanıldı. Oral antiviral için ise tedavi bittikten 12 hafta sonra HCV RNA negatifliğinin sağlanması tedavi cevabı olarak tanımlanmıştır. HCV tedavisi sırasında tüm hastalara psikiyatri kliniği tarafından buprenorfin bağımlılık (süstitüsyon) tedavisi verilmişti. Cezaevinde bulunan hastaların tedavi sürecinde cezaevi hekimleriyle temasa geçilip tedaviye ulaşım ulaşılmadıkları iki haftada bir yapılan kontrollerle sorgulanmıştı.

Laboratuvar verileri hasta dosya taramasıyla elde edildi. Tedavi öncesi HCV RNA değerleri kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, trombosit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) değerleri incelendi. HCV genotipi sonuçları analiz edildi.

İstatistiksel analizler: İstatistiksel analizler için SPSS for Windows. Version 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (sıklık ve oran) yanı sıra, bulgular düzenli dağılan parametrelerde ortalama±standard sapma, düzensiz dağılan parametrelerde ortanca (aralık) olarak verildi. Devamlı değişkenlerin normali-

te testi "skewness-kurtosis" değerlerine göre değerlendirildi. Kategorize değişkenlerin karşılaştırılmasında χ^2 testi, düzen-siz dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, devamlı değişkenler için Student t testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların 35 (%97)'i erkekti. Ortalama yaş 24.5 ± 3.6 idi. 19 hasta 17-24 yaş grubunda, 17 hasta 25-30 yaş grubunda yer aldı. 28 hasta Mersinli idi. Memleketi Mersin ili dışında olan 8 hastanın 5'i Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri'nden göç etmiş gençlerdi. Hastaların 21 (%58.3)'i cezaevinde bulunuyordu. Cezaevinde olan hastalarla cezaevinde olmayanlar arasında (Monte Carlo düzeltmesiyle yapılan χ^2 testi) HCV genotip 3 dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.038$). Hastaların sosyodemografik verileri ve cezaevinde bulunan ve bulunmayan hastalar arasında bu verilerin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Tedaviden önce karaciğer enzimlerinin ortalama değerleri AST 36.2 Ü/lit (normal aralık $0-50 \text{ Ü/lit}$) ve ALT 51.0 Ü/lit (normal aralık $0-50 \text{ Ü/lit}$) iken, tedaviden sonra AST 31.7 Ü/lit ve ALT 34.4 Ü/lit idi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavi öncesi hemoglobinin ve trombosit değerlerinin ortalamaları, sırasıyla 14.0 gr/dl (normal aralık $13-17.5 \text{ gr/dl}$) ve $230 \text{ 000}/\mu\text{l}$ (normal aralık $150-400/\mu\text{l}$); tedavi sonrası 12.9 gr/dl ve $210 \text{ 000}/\mu\text{l}$ idi. Hemoglobin ve trombosit düzeylerinin tedavi sonrası ortalama değerleri tedavi öncesi değerlerinden düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak farklıydı (sırasıyla $p=0.003$, $t < 0.001$).

Hastaların 22 (%61.1)'sinde HCV genotip 1a, 12 (%33.3) hastada genotip 3 ve iki hastada HCV genotip 2 tespit edilmişti. Cezaevinde olan ve olmayan hastalarda HCV genotip 1a sıklığı aynı iken, genotip 3'ün cezaevindeki hastalarda daha sık saptandığı belirlendi. Hastaların interferon alan 16 ve antiviral alan 1 hasta olmak üzere 17 (%47)'sinde tedavi sonrası 12. ve 24. haftada HCV RNA negatif olarak saptanmıştı. İnterferon alan 12 (%33) hastada tedaviye yanıt gözlenmemiş olup, HCV RNA pozitifliği devam etmişti. İnterferon alan 7 (%20) hastada tedaviye uyum sorunu ve/veya tedaviyi reddetme durumu yaşanmış ve yeterli tedavi verilememişti. Cezaevinde bulunan sadece 2 hasta tedaviyi reddetmişti. Tedaviye yanıtızsızlık oranı istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, cezaevindeki hastalarda daha yüksekti (Tablo 1).

Hastalar 17-24 yaş ve 25-30 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldığında HCV genotipi ve HCV RNA düzeyleri yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2). HCV genotip 1a ile genotip 3 hastalarının tedavi öncesi HCV RNA düzeyleri de benzerdi.

İrdeleme

Çalışmamız İV madde bağımlısı hasta grubunun sıklıkla hepatit C tedavisi için başvurduğu bir merkezde yürütülmüştür. Elde ettiğimiz veriler gastroenteroloji kliniğinde sık aralıklarla yapılan takiplerle ergen ve genç erişkin cezaevi mahkum grubunun tedavi uyumunun iyi düzeyde olduğunu ortaya

Tablo 1. İV Madde Bağımlısı Olan Hepatit C Virus (HCV)'yla İnfekte Ergen ve Genç Erişkinlerin Bazı Sosyodemografik Verileri, Tedavi Uyum ve Yanıtları ve HCV Genotipleri

	Tüm Hastalar (n=36) Sayı (%)	Cezaevinde Olanlar (n=21) Sayı (%)	Cezaevinde Olmayanlar (n=15) Sayı (%)	p
Yaş	24.5±3.6	23.8±3.4	25.4±3.6	0.190
Cinsiyet				
Erkek	35 (97.2)	21 (58.3)	14 (38.9)	0.417
Memleket				
Mersin	28 (77.8)	18 (50.0)	10 (27.7)	0.171
Mersin dışı	8 (22.2)	3 (8.3)	5 (13.9)	
Tedavi uyumu				
Uyumlu	17 (47.2)	10 (27.7)	7 (19.4)	
Uyumsuz	7 (19.4)	2 (5.5)	5 (13.9)	
Cevapsız	12 (33.3)	9 (25.0)	3 (8.3)	0.14
Genotip				
1a	22 (61.1)	11 (30.5)	11 (30.5)	
2	2 (5.6)	0 (0)	2 (5.5)	
3	12 (33.3)	10 (27.7)	2 (5.5)	0.038

Tablo 2. Yaş Grupları Arasında Hepatit C Virus (HCV) Genotipi ve HCV RNA Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n=36) Sayı (%)	17-24 Yaş (n=19) Sayı (%)	25-30 Yaş (n=17) Sayı (%)	p
Genotip				
1a	22 (61.1)	12 (33.3)	10 (27.7)	0.965
2	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (2.8)	
3	12 (33.3)	6 (16.7)	6 (16.7)	
HCV RNA* (kopya/ml)	235 238 (65-53×10 ⁶)	79 676 (65-53×10 ⁶)	247 864 (3948-10×10 ⁶)	0.734

*Tedavi öncesi ortanca (minimum-maksimum) değerler.

koymaktadır. Bu hasta grubunun pegile interferon + ribavirin tedavisini rahatlıkla tolere ettiği ve hemoglobin değerlerinde ciddi bir düşüş olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca İV madde kullanan gençlerde en sık görülen HCV genotipi, genotip 1a olarak belirlenmiştir.

Araştırmamızda cezaevinde olan ve olmayan gruplar arasında yaş, yaşadığı memleket, tedaviye cevap ve uyumları açısından farklılık bulunmamıştır. Araştırmamızda cezaevinde olan hasta grubunda cezaevi dışındaki HCV grubuna göre daha yüksek oranda genotip 3 hastası tespit edilmiştir. Daha genç olan (17-24 yaş) ve ≥ 25 yaş olan hastalar karşılaştırıldığında HCV genotipi ve tedavi öncesindeki HCV RNA düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık yoktu.

Ülkemizde hepatit C hastalarında en sık belirlenen HCV genotipi 1b iken (20), Üçbilek ve arkadaşları (21) İV madde bağımlılarında en sık genotip 3 olduğunu belirlemiştir. Keten

ve arkadaşları (22) tarafından yapılan hapisane çalışmasında da benzer olarak en sık %68 oranla genotip 3 saptanmıştır. Akyar ve arkadaşları (23) tarafından ABD’de yapılan bir çalışmada, 17-35 yaş arasında İV madde bağımlılığı olan 102 HCV hastasının genotip analizleri yapıldığında bizim çalışmamıza benzer olarak en sık genotip 1a (%62.7) ve ikinci sıklıkta genotip 3 (%25.5) tespit edilmiştir (23). Araştırmamızda sadece ergen ve genç erişkin yaş grubundaki İV madde bağımlılığı olan hastaların verileri incelenmiş olup, bu yaş grubunda Akyar ve arkadaşları (23)’nın yaptığı çalışmayla benzer HCV genotip oranlarının olduğu saptanmıştır. Bu konuda özellikle ergen ve genç erişkin yaşlardaki daha geniş popülasyonlarda çalışmalar yapılmalıdır.

Doğu Anadolu bölgesinde madde bağımlılarıyla yapılan bir çalışmada 20 yaş altında HCV enfeksiyonu olan hasta olmadığı, ancak HCV enfeksiyonu olan hastaların %22’sinin 20-29 yaş arası olduğu belirtilmiştir (24). Aynı çalışmada sadece İV madde kullanımıyla değil, nazal sekresyonların bulaşmasıyla da HCV enfeksiyonu gelişebildiği vurgulanmıştır (24). Türkiye’nin her bölgesinde bulunan 22 Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM) ve bazı özel kliniklerde yatan hasta verileriyle yapılan bir çalışmada ise İV madde kullananların %47’sinde HCV enfeksiyonu saptanmış ve bu hastaların çoğunun ergen ve genç erişkin yaşta olduğu gösterilmiştir (25). Ayrıca İV madde kullanan bu popülasyonun daha çok Marmara ve Akdeniz bölgelerinde yaşadığı belirtilmiştir (25). Mersin de Akdeniz bölgesinin yoğun nüfuslu bir ili olup İV madde bağımlılığı yönünden riskli bölgelerdendir (21). Çalışmamızdaki hastaların bir kısmının özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu’dan göç edenlerden oluşması, bu bölgelerden göç eden gençlerin de riskli bir popülasyon olduğunu ve bu gençlere danışmanlık ve destek sistemlerinin geliştirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Hapishanelerde HCV enfeksiyonu oranının genel popülasyona göre yüksek olduğu ve bunun en önemli nedeninin hapisane öncesi ya da sonrası İV madde kullanımı olduğu belirtilmektedir. Ancak bu popülasyonlar tarama ve tedavi açısından eksik yönetilmektedir (26,27). Keten ve arkadaşları (22) tarafından yapılan bir çalışmada hapisanedeki popülasyonda HBV enfeksiyonu sıklığı, aşılamaya bağlı olarak düşük bulunurken, HCV enfeksiyonu sıklığı yüksek bulunmuş ve bunun nedeni de yine İV madde bağımlılığı olarak belirtilmiştir. Çalışmamızdaki gençlerin çoğunluğu hapisanede bulunmaktadır ve oradaki taramalarla tanı aldıkları görülmüştür. Çalışmamızda bu gençlerin tedaviye erişme olanaklarının ve tedavi uyumlarının iyi olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu cezaevi hastalarının takibinin kurum tarafından düzenli yapıldığını ortaya koymuştur. Hapisanede bulunan ve özellikle İV madde kullandığı bilinen ya da tahmin edilen ergen ve genç erişkinlerde HCV enfeksiyonu taramalarının düzenli olarak yapılması erken tedavi şansını artırmak açısından önemlidir. Ancak hapisane dışında bulunan, yani kendi isteğiyle HCV enfeksiyonu tedavisi almakta olan gençlerde tedaviyi bırakma oranı diğer gruba göre daha yüksektir. Böyle hastaların AMATEM tarafından yakından izlenmesi gerekmektedir.

Araştırma grubumuzda hastaların çoğunluğunda HCV genotip 1a tespit edilmesi nedeniyle uzun süreli (48 hafta) tedavi verilmiştir. Bu hastaların %33’ünün tedavide cevapsiz

olduğu ve %14’ünün tedaviyi bıraktığı gözlenmiştir. HCV genotip 1a olan hastalarda interferon tedavisinin başarı şansının genotip 2 ve 3’e oranla daha düşük olduğu bilinmektedir (28). Ayrıca uzun süreli tedaviler hastanın tedavi uyumunu olumsuz etkileyebilecek önemli bir faktördür. Bu hastalarda interferon tedavisine bağlı depresyon gelişme riski ya da var olan depresyonun ağırlaşabileceği de unutulmamalıdır (29). Bu açıdan depresyona eğilimli ya da depresyonun muhtemel varlığı olan İV madde bağımlısı gençlerde HCV tedavisi sırasında yakın psikiyatrik izlem ve buprenorfin substitüsyon tedavisi verilmesine dikkat edilmesi önemlidir. Yeni HCV tedavi protokolleri hem uygulama şeklinin kolaylaşması (İV yerine oral) hem tedavi süresinin kısaltılmasıyla beraber tedavi uyumunu artıracak yöndedir. Oral tedaviler yan etkiler (hemolitik anemi, grip benzeri semptomlar vb.) açısından da daha avantajlıdır. Yeni oral antiviral tedaviler, ribavirin bulunan ve ribavirin bulunmayan kombinasyonlar halinde çalışılmaktadır (30-32). Ancak ülkemizde İV madde bağımlılığı bulunan ergen ve genç erişkinlerde oral tedavilerin etkinliği konusunda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

HCV enfeksiyonunda doğrudan etkili oral antiviral tedaviler için %95’in üzerinde şifa şansı bildirilmektedir. Bu tedavilerin minimal yan etki oranı, kısa tedavi süresi ve günde bir kez uygulanabilme avantajı mevcuttur (33). Bu tedavilerden biri ledipasvir (HCV NS5A inhibitörü) ve sofosbuvir (HCV NS5B nükleotid inhibitörü) ile formüle edilen doğrudan etkili oral antiviral tedavi olup günde tek tablet halinde alınmaktadır (34,35). Diğer bir oral antiviral tedavi protokolü, “3D” rejimi de denen ombitasvir (NS5A inhibitörü) + paritaprevir (NS3/4A proteaz inhibitörü) + ritonavir ile dasabuvir (NS5B inhibitörü) kombinasyonudur (36). Bunun yanında simeprevir, grazoprevir/elbitasvir ve daklatasvir gibi oral antiviral tedavi seçenekleri de mevcuttur (37-39). Bu tedavilerde hafif şiddette yorgunluk, uykusuzluk, bulantı ve ishal gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (40). Nadiren anemi ve hiperbilirübinemi gibi komplikasyonlar oluşabilir (41). HCV tedavisi verilirken opiyat substitüsyon tedavisiyle etkileşim de olabilmektedir. Telaprevir/metadon, daklatasvir/buprenorfin, 3D tedavisi/buprenorfin eşzamanlı kullanımlarında opiyat düzeyinin değişebilmesine rağmen bu oynamaların opiyat yoksunluk ve toksisite yaratacak derecede önemli olmadığı ortaya konmuştur (42).

Opiyat kullanımı olan bireylerde direkt etki antivirale yapılan bir çalışmada (SIMPLIFY çalışması) sofosbuvir ve velpatasvir tedavisi 12 hafta verilmiş olup, bu çalışmada hastaların %98’i tedaviyi belirlenen süre içerisinde tamamlayabilmiştir. Tedavi sonrası 12. haftada %94 hastada HCV RNA negatifliği devam ettirilebilmiştir. Bu çalışmadaki hasta grubu özellikle son 6 ay içinde İV opiyat kullananlardan seçilmiştir (43). Araştırmamızda hastaların çoğunluğu interferon bazlı tedavi aldığı için tedaviyi tamamlayabilen hasta sayısı daha düşük olarak bulunmuştur.

Araştırmamızda kısıtlı sayıda hasta ve sadece bir ildeki verilerle retrospektif değerlendirmeler yapılmıştır. Ancak araştırmamız ergen ve genç erişkin İV madde bağımlısı hastalarda HCV genotipi açısından önemli bilgiler sunmaktadır. Hapisanede bulunan ve/veya İV madde bağımlılığı olan özellikle ergen ve genç erişkin yaş grubuna yönelik HCV in-

feksiyonu hakkında daha geniş çapta prospektif araştırmalar yapılması ve bu gençlerin sosyodemografik açıdan incelenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak İV madde bağımlılığı olan ergen ve genç erişkinlerde HCV infeksiyonu önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde hepatit C hastalarında en sık belirlenen genotip 1b iken, çalışmamızda İV madde bağımlısı ergen ve genç erişkinlerde en sık genotip 1a saptanmıştır. Cezaevinde bulunan ergen ve genç erişkinler HCV infeksiyonu açısından risklidir ve bu popülasyonlarda HCV taraması yapılması önemli bir halk sağlığı uygulamasıdır. Ayrıca özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu'dan göç eden riskli gençler İV madde kullanımını ve dolayısıyla HCV infeksiyonu açısından daha dikkatle yaklaşılması gereken gruplardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- 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]
- Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec*. 1997; 14; 72: 341-4.
- Hepatitis C--global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec*. 1999; 74: 425-7.
- Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat*. 1999; 6(1): 35-47.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5(9): 558-67. [CrossRef]
- Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a field-work TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(11): 1020-6. [CrossRef]
- Tosun S. Epidemiology of viral hepatitis in Turkey: a meta-analysis of all published papers. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 27-79.
- Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu E, Quinn TC. The epidemiology of hepatitis C in Turkey. *Infection*. 1994; 22: 411-4. [CrossRef]
- Mistik R. Epidemiology of hepatitis C in Turkey. In: Tabak F, Tosun S, eds. *Viral Hepatit 2013*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2013: 83-112.
- Aygen B, Demirtürk N, Türker, et al. Kronik hepatit C virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu uzlaşma raporu-2017 güncellemesi. *Klimik Derg*. 2017; 30(Suppl. 1): 2-36.
- Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25): 2429-38. [CrossRef]
- Doycheval I, Watt KD, Rifai G, et al. Increasing burden of chronic liver disease among adolescents and young adults in the USA: a silent epidemic. *Dig Dis Sci*. 2017; 62(5): 1373-1380. [CrossRef]
- Suryaprasad AG, White JZ, Xu F, et al. Emerging epidemic of hepatitis C virus infections among young nonurban persons who inject drugs in the United States, 2006-2012. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(10): 1411-9. [CrossRef]
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17): 2436-41. [CrossRef]
- Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(12): 1385-98. [CrossRef]
- Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006; 144(12): 705-14. [CrossRef]
- Akiyama MJ, Kaba F, Rosner Z, et al. Correlates of hepatitis C virus infection in the targeted testing program of the New York City jail system. *Public Health Rep*. 2017; 132(1): 41-7. [CrossRef]
- Ergünay K, Abacıoğlu H. Clinical impact of hepatitis C virus genomic variations. *Mikrobiyol Bü*. 2015; 49(4): 625-35. [CrossRef]
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61(1): 77-87. [CrossRef]
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(3): 161-76. [CrossRef]
- Üçbilek E, Abaylı B, Koyuncu MB, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2016; 46(1): 66-71. [CrossRef]
- Keten D, Emin Ova M, Sirri Keten H, et al. The prevalence of hepatitis B and C among prisoners in Kahramanmaraş, Turkey. *Jundishapur J Microbiol*. 2016; 9(2): e31598.
- Akyar E, Seneca KH, Akyar S, Schofield N, Schwartz MP, Nahass RG. Linkage to care for suburban heroin users with hepatitis C virus infection, New Jersey, USA. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(5): 907-9. [CrossRef]
- Karabulut N, Bulut Y, Telo S. Frequency of hepatitis B and C viruses, and HIV among drug addicts in the Eastern Anatolia, Turkey. *Jundishapur J Microbiol*. 2015; 8(8): e19698.
- Alaei A, Alaei K, Wayne K, et al. Hepatitis C infection and other drug-related harms among inpatients who injected drugs in Turkey. *J Viral Hepat*. 2016; 24(6): 496-505. [CrossRef]
- Lazarus JV, Sperle I, Spina A, Rockstroh JK. Are the testing needs of key European populations affected by hepatitis B and hepatitis C being addressed? A scoping review of testing studies in Europe. *Croat Med J*. 2016; 57(5): 442-56. [CrossRef]
- Bautista-Arredondo S, González A, Servan-Mori E, et al. A cross-sectional study of prisoners in Mexico City comparing prevalence of transmissible infections and chronic diseases with that in the general population. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0131718.
- Saracco G, Olivero A, Ciancio A, Carezzi S, Rizzetto M. Therapy of chronic hepatitis C: a critical review. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2003; 3(1): 25-32. [CrossRef]
- Baeg JY, Kim IH, Seo SY, et al. Prevalence and incidence of depression during interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C patients in the Republic of Korea. *Gut Liver*. 2017; 11(3): 426-33. [CrossRef]
- Dieterich D. The end of the beginning for hepatitis C treatment. *Hepatology*. 2012; 55(3): 664-5. [CrossRef]
- Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2013; 368(20): 1907-17. [CrossRef]
- Köklü S, Köksal I, Akarca US, et al. Daclatasvir plus asunaprevir dual therapy for chronic HCV genotype 1b infection: results of Turkish early access program. *Ann Hepatol*. 2017; 16(1): 71-6. [CrossRef]
- Dore GJ, Feld JJ. Hepatitis C virus therapeutic development: in pursuit of "perfectovir". *Clin Infect Dis*. 2015; 60(12): 1829-36. [CrossRef]
- Product Monograph: Sovaldi® (sofosbuvir) tablets 400 mg sofosbuvir. Antiviral Agent [Internet]. Mississauga, ON, Canada:

- Gilead Sciences, Inc. [erişim 5 Eylül 2018]. http://www.gilead.ca/application/files/3915/2589/0723/Sovaldi_English_PM_e162880-GS-007.pdf.
35. Product Monograph: Harvoni® (ledipasvir/sofosbuvir) tablets 90 mg/400 mg. Antiviral Agent. [Internet]. Mississauga, ON, Canada: Gilead Sciences, Inc. [erişim 5 Eylül 2018]. http://www.gilead.ca/application/files/6715/2589/0388/Harvoni_English_PM_e170097-GS-009.pdf.
 36. Product Monograph Including Patient Medication Information. Holkira® Pak ombitasvir/paritaprevir/ritonavir film-coated tablets (12.5/75/50 mg) and dasabuvir (as dasabuvir sodium monohydrate) film-coated tablets (250 mg). Antiviral Agent [Internet]. St. Laurent, QC, Canada: AbbVie Corp. [erişim 5 Eylül 2018]. http://www.abbvie.ca/content/dam/abbviecorp/ca/english/docs/HOLKIRA_PAK_PM_EN.pdf.
 37. Product Monograph: Galexos® simeprevir capsules, 150 mg simeprevir (as simeprevir sodium). Hepatitis C Virus (HCV) Protease Inhibitor [Internet]. Toronto, ON, Canada: Janssen, Inc. [erişim 8 Eylül 2018]. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040229.PDF.
 38. Daklinza Film-Coated Tablets, 2015 [Internet]. Leatherhead, Surrey, UK: Electronic Medicines Compendium [26 Mayıs 2015]. <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/29129>.
 39. Yeh WW, Caro L, Guo Z, *et al.* Pharmacokinetics of co-administered HCV protease inhibitor grazoprevir (MK-5172) and NS5A inhibitör elbasvir (MK-8742) in volunteers with end-stage renal disease on hemodialysis or severe renal impairment not on hemodialysis [Abstract]. *In: Abstracts of the 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases* (November 7-11, 2014, Boston, Massachusetts, USA). Alexandria, Virginia: American Association for the Study of Liver Diseases, 2011: 1940.
 40. German P, Mathias A, Brainard D, Kearney BP. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ledipasvir/sofosbuvir, a fixed-dose combination tablet for the treatment of hepatitis C. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55(1): 1337-51. **[CrossRef]**
 41. Fred MW, Di Bisceglie AM, Vierling JM, *et al.* Safety of ABT-450(r) ombitasvir+dasabuvir with or without ribavirin in HCV genotype 1-infected patients results from phase2 and phase 3 trials [Abstract]. *Hepatology.* 2014; 60(Suppl. 1): 1145A.
 42. Ogbuagu O, Friedland G, Bruce RD. Drug interactions between buprenorphine, methadone and hepatitis C therapeutics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016; 12(7): 721-31. **[CrossRef]**
 43. Grebely J, Dalgard O, Conway B, *et al.* Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3(3): 153-61. **[CrossRef]**