



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**KRONİK HEPATİT C TANISIYLA TAKİP EDİLEN  
HASTALARDA PARİTAPREVİR / RİTONAVİR /  
OMBİTASVİR + DASABUVİR VE SOFOSBUVİR /  
LEDİPASVİR TEDAVİLERİNİN KLİNİK  
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba DEMİREL GÜĞÜL**

**KAYSERİ-2018**



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA PARİTAPREVİR  
/ RİTONAVİR / OMBİTASVİR + DASABUVİR VE  
SOFOSBUVİR / LEDİPASVİR TEDAVİLERİNİN  
ETKİNLİĞİ, GÜVENİLİRLİĞİ VE KLİNİK  
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuğba DEMİREL GÜĞÜL**

**Danışman**

**Prof. Dr. İlhami ÇELİK**

**KAYSERİ-2018**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, becerilerimizin gelişmesine katkıda bulunan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İlhami ÇELİK' e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlere emeği geçen Dr. Zehra BEŐTEPE DURSUN' a ve Dr.Zeynep TÜRE YÜCE' ye;

Beraber çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Ayőe TURUNÇ ÖZDEMİR' e, Dr.Berna İNANICI' ya, Dr.Yekta GÜLÜNAY' a;

Her türlü yardımlarından dolayı sorumlu hemőiremiz Nurcan KOÇAK' a, diğer tüm hemőirelere ve personelimize;

Zor zamanlarımı kolaylaőtıran Fahriye ÖZTÜRK'e;

Her zaman destekleriyle yanımda olan bugünlere gelmemde en çok emeği olan canım babam, annem, abim ve kardeőime;

Hayatımın her anını güzelleőtiren, desteğiyle ve sevgisiyle her an yanımda olan, sevgili eőim Murat Güğöl 'e ve biricik oğlum Yusuf 'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba DEMİREL GÜĞÖL

2018-KAYSERİ

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	i
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ii
<b>KISALTMALAR</b> .....	iv
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	vi
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	vii
<b>ÖZET</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Hepatit C Virüsü .....	3
2.1.1. Virion ve Genomik Yapı .....	3
2.1.2. HCV Replikasyonu.....	5
2.1.3. HCV Genotipleri ve Subtipleri.....	6
2.2. Epidemiyoloji.....	9
2.3. Bulaş Yolları .....	11
2.4. Patogenez .....	14
2.5. Viral Persistans.....	16
2.6. Doğal Seyir ve Klinik Şekiller .....	17
2.7. HCV Enfeksiyonu Tanısı .....	20
2.8. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar.....	25
2.8.1. İnterferon (IFN) .....	27
2.8.2. Ribavirin (RBV) .....	27
2.8.3. Direkt Etkili Antiviraller .....	29
2.8.3.1. Proteaz İnhibitörleri .....	29
2.8.3.2. Polimeraz İnhibitörleri.....	31
2.8.3.3. NS5A İnhibitörleri .....	32
2.8.3.4. Siklofilin Bağlayan Moleküller .....	32

2.9. Kronik Hepatit C Tedavisinde Güncel Tedavi Yaklaşımları .....	32
2.10. Yeni Tedavi Rejimlerinin Yan Etkileri .....	39
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	42
<b>4. BULGULAR</b> .....	45
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	63
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	69
<b>KAYNAKLAR</b> .....	70



## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AHC</b>	: Akut Hepatit C
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotranferaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>BOC</b>	: Bocepravir
<b>DCV</b>	: Daclatasvir
<b>DEA</b>	: Direkt Etkili Antiviral
<b>DI</b>	: Desilitre
<b>EBV</b>	: Elbasvir
<b>EIA</b>	: Enzim Immunessey
<b>EVY</b>	: Erken Virolojik Yanıt
<b>GRZ</b>	: Grazoprevir
<b>HAİ</b>	: Histolojik Aktivite İndeksi
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüs
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüs
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virüs
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus
<b>HLA</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>HSK</b>	: Hepatosellüler Karsinom
<b>HVR</b>	: Hipervariable Region
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IRES</b>	: Internal Ribosome Entry Site
<b>İU</b>	: İnternational unit
<b>KHC</b>	: Kronik Hepatit C

<b>KVY</b>	: Kalıcı Virolojik Yanıt
<b>Log</b>	: Logaritma
<b>Mg</b>	: Miligram
<b>MHC</b>	: Majör Histokompatibilite
<b>mRNA</b>	: Messenger RNA
<b>NI</b>	: Nükleozid İnhibitörleri
<b>NNİ</b>	: Nonnükleozid İnhibitörleri
<b>NS</b>	: Nonstructurel
<b>NTR</b>	: Nontranslated Regions
<b>ORF</b>	: Open Reading Frame
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>Peg-IFN</b>	: Pegile interferon
<b>PTV/RTV/OBV/DSV</b>	: Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir
<b>RBV</b>	: Ribavirin
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>SD</b>	: Standart Deviasyon
<b>SOF/LDP</b>	: Sofosbuvir/Ledipasvir
<b>STL</b>	: Spesifik T Lenfosit
<b>TPR</b>	: Telaprevir
<b>TSY</b>	: Tedavi Sonu Yanıt
<b>VEL</b>	: Velpatasvir

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b>	HCV Genomik Yapı .....	5
<b>Şekil 2.</b>	HCV'nin Replikasyonu .....	6
<b>Şekil 3.</b>	Dünya' da HCV Epidemiyolojisi .....	7
<b>Şekil 4.</b>	Türkiye' de HCV Genotip Profili .....	8
<b>Şekil 5.</b>	HCV Enfeksiyonu Klinik Seyir .....	18
<b>Şekil 6.</b>	HCV Tanı Testleri Algoritması .....	21
<b>Şekil 7.</b>	Yıllara Göre KHC Tedavisinde Geliştirilen İlaçlar ve KVV Oranları .....	26
<b>Şekil 8.</b>	Direkt Etkili Antiviraller ve Etki Mekanizmaları .....	29
<b>Şekil 9.</b>	GT1a Nonsirotik Naif / Deneyimli Hastalarda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları .....	48
<b>Şekil 10.</b>	GT1a Sirotik Deneyimli Hastalarda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları.....	50
<b>Şekil 11.</b>	GT1b Nonsirotik Naif/Deneyimli Hastaların Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları .....	52
<b>Şekil 12.</b>	GT1b Sirotik Naif / Deneyimli Hastalarda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları.....	55
<b>Şekil 13.</b>	GT4 Nonsirotik Naif / Deneyimli Hastalarda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları .....	57
<b>Şekil 14.</b>	GT4 Sirotik Naif/Deneyimli Hasta Grubunda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları .....	59
<b>Şekil 15.</b>	Tüm Grupların Tedavi Haftalarına Göre HCV RNA Yanıtlarının Karşılaştırılması .....	59
<b>Şekil 16.</b>	Tüm Hasta Gruplarında Tedavi Haftalarına Göre AST-ALT Değişimi .....	60
<b>Şekil 17.</b>	Tüm Hasta Gruplarında Tedavi Haftalarına Göre Platelet Değişimi ( $10^3/\mu\text{l}$ ).....	61

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	HCV Tanı Testleri Yorumlanması.....	21
<b>Tablo 2.</b>	Farklı Skorlama Sistemlerine Göre Fibrozisin Evrelendirilmesi.....	24
<b>Tablo 3.</b>	Modifiye Fibrozis Aktivite İndeksi.....	24
<b>Tablo 4.</b>	HCV Enfeksiyonu Tedavisiyle İlgili Tanımlamalar .....	26
<b>Tablo 5.</b>	Tüm Hastaların Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları .....	46
<b>Tablo 6.</b>	Genotip 1a Nonsirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları.....	47
<b>Tablo 7.</b>	Genotip 1a Sirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları.....	49
<b>Tablo 8.</b>	Genotip 1b Nonsirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları.....	51
<b>Tablo 9.</b>	Genotip 1b Sirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları.....	54
<b>Tablo 10.</b>	Genotip 4 Nonsirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları.....	56
<b>Tablo 11.</b>	Genotip 4 sirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları.....	58
<b>Tablo 12.</b>	Tüm Hasta Gruplarında Tedavi Haftalarına Göre AST-ALT-Platelet Değerleri (ortalama±standart sapma).....	60
<b>Tablo 13.</b>	Tedavi Rejimleri ve Yan Etkiler n(%).....	62

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunun tedavisinde pegile interferon (Peg-IFN) ve ribavirin (RBV) uzun yıllar kullanılmıştır. Son zamanlarda hepatit C virüsü (HCV) hakkındaki bilgilerin artması, direkt etkili yeni antiviral ajanların (DEA) geliştirilmesine ve % 95'i aşan kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranlarına ulaşılmasına yol açmıştır. Bu çalışmada ülkemizde kullanım onayı alan paritaprevir/ritonavir/ombitasvir±dasabuvir (PTV/RTV/OBV ± DSV) ve sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDP) içeren tedavi rejimlerin etkinliğinin ve güvenirliliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edildi. 2016-2017 tarihleri arasında kliniğimizde KHC tanısı ile takip edilen, PTV/RTV/OBV ± DSV ve SOF/LDP tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği kuralları ve güncel rehberlere uygun olarak 12 veya 24 haftalık mevcut tedavi rejimlerinden birisi uygulandı. Hastaların tedavi öncesinde, tedavi sürecinde ve tedavi sonrasında biyokimyasal, moleküler parametrelerine bakıldı. Tedavi rejimleri ve hasta genotiplerine göre tedavi yanıtları karşılaştırıldı. Tedavi yan etkileri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 126 hasta dahil edildi. Hastaların 17'si genotip 1a, 77'si genotip 1b, 32'si genotip 4 idi. 64 hastaya SOF / LDP ± RBV rejimi; 62 hastaya da PTV / RTV / OBV ± DSV ± RBV rejimi verildi. Genotip 1 ve 4 hastalarda her iki tedavi rejimi arasında etkinlik açısından anlamlı fark saptanmadı (p=1). Tüm tedavi gruplarında %100 KVY elde edildi. Tedavi altında hastaların aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerlerinde anlamlı düşme saptandı. Hastaların %10'unda tedavi kesmeyi gerektirmeyecek yan etkiler gözlemlendi. Her iki tedavi de iyi tolere edildi ve güvenilir bulundu.

**Sonuç:** Kronik hepatit C hastalarında, PTV / RTV / OBV ± DSV ve SOF / LDP tedavileri, etkin ve güvenilir tedaviler olup yüksek KVY oranlarına sahiptirler.

**Anahtar kelimeler:** Kronik hepatit C enfeksiyonu, paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir+dasabuvir, ledipasvir/sofosbuvir, kalıcı virolojik yanıt.

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin have been used for many years in the treatment of chronic hepatitis C (CHC) infection. Recently, the increased knowledge of hepatitis C virus (HCV) has led to the development of new direct acting antiviral agents (DAA) and the achievement of sustained virologic response (SVR) in excess of 95%. The aim of our study is to investigate the efficacy and safety of regimens after the treatment of CHC with paritaprevir / ritonavir / ombitasvir + dasabuvir (PTV / RTV / OBV + DSV) and sofosbuvir / ledipasvir (SOF / LDP) regimens in our clinic.

**Materials and Methods:** The study was designed retrospectively. Patients were included in the study who received PTV / RTV / OBV ± DSV and SOF / LDP therapy with CHC who admitted to our clinic, between 2016 and 2017. The diagnosis of CHC was made by serological and molecular examinations. Patients were treated with one of the current treatment regimens during 12 or 24 weeks. Biochemical and molecular parameters of patients were evaluated before, during and after treatment. Treatment responses were compared according to treatment regimens and genotypes. Side effects were evaluated.

**Results:** 126 patients were included in the study. 17 of the patients were genotype 1a, 77 were genotype 1b, 32 were genotype 4. 64 of the patients were treated with SOF / LDP ± RBV regimen and ; 62 of the patients were treated with PTV / RTV / OBV ± DSV ± RBV regimen. There was no significant difference in efficacy between the two treatment regimens in genotype 1 and 4 patients ( $p = 1$ ). 100% SVR was obtained in all treatment groups. A significant decrease in aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) values was detected in patients under treatment. Tolerable side effects were seen in 10% of patients. The treatment was well tolerated and found to be safe.

**Conclusion:** In patients with CHC, PTV / RTV / OBV ± DSV and SOF / LDP treatments are effective and reliable treatments today and have high SVR rates.

**Key Words:** chronic hepatitis C, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir, ledipasvir/sofosbuvir, sustained virologic response

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir (1). HCV akut ve kronik hepatite, akut ve kronik karaciğer yetmezliğine ve hepatosellüler kansere (HSK) yol açması nedeniyle önem arz eden bir sağlık sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık 200 milyon kişi HCV ile enfektedir (2). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ise bu oranın %1 civarında olduğu belirtilmiştir (3). Bu hastaların %30' unda dekompanzasyon veya HSK gelişmektedir. Batı toplumlarında KHC enfeksiyonu karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir (4). Kronik HCV hepatiti olan hastaların %25'inde siroz oluşur ve bunların da önemli bir kısmında HSK gelişir (1). Dünyada sirozun %27'si, HSK'nın ise %25'i HCV enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır (2). Akut hepatit olgularının yaklaşık %50-85' inde kronik hepatit gelişmekte ve son dönem karaciğer yetmezliği tablosuna ilerlemektedir. HCV enfeksiyonu hepatit dışında kriyoglobulinemi, glomerulonefrit, lenfoma, vaskülit, korneal ülser gibi karaciğer dışı organlarda da hastalığa yol açabilmektedir.

KHC tedavisinin amacı HCV' nin eradike edilerek komplikasyonların önlenmesidir. KHC'de ilk tedavi 1991'de standart alfa interferon (IFN) monoterapisi ile başlamıştır. 24 haftalık tedavi ile KVV oranları yaklaşık %6 oranında gözlemlenmiştir. Tedavi 48 haftaya uzatıldığında ise KVV oranları %16'ya yükselmiştir. 1997'de IFN'nin yanına RBV tedavisi eklenmiş olup 24 haftalık tedavide KVV oranları %34'e, 48 haftalık tedavide ise %42'ye yükselmiştir (5). 2001'de IFN'nin yarı ömrü pegilasyon ile uzatılarak virolojik yanıt oranları arttırılmaya çalışılmıştır. Peg-IFN+RBV'nin 48 haftalık tedavisi ile KVV oranları %56'ya yükselmesine rağmen yeterli tedavi oranına ulaşılammış ve yan etki oranları azaltılamamıştır (6).

Zaman içerisinde HCV'nin yapısı ile yaşam döngüsü ve patogenezi aydınlandıkça virüsün direk kendisini hedef alan tedaviler geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu noktada umut vaadeden ilk direk etkili antiviral ajanlar (DEA); proteaz inhibitörleri (telaprevir ve boceprevir) olmuştur. Proteaz inhibitörleri NS3/4A proteazını inhibe ederek HCV RNA sentezini dramatik olarak bloke etmiştir. Ancak monoterapide direnç gelişimi gözlemlendiği için proteaz inhibitörleri Peg-IFN ve RBV ile birlikte kullanılmak üzere 2011'de onay almıştır. Bu tedavilerle KVV oranları %80'lere yükselmiştir (7). 2014 yılında genotip 1 hastalarında kullanılmak üzere 3 yeni DEA ilaç lisans almıştır. Bunlar

proteaz inhibitörü simeprevir, RNA polimeraz inhibitörü sofosbuvir (SOF) ve NS5A inhibitörü daclatasvir'dir. 2015 yılında yeni farklı DEA ilaçların tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde önemli değişiklikler yaşanmış olup KVY oranı yaklaşık %99' lara çıkmıştır (1).

Yeni geliştirilen anti-HCV ilaçları ile birlikte IFN'siz ve RBV'siz tedaviler ortaya çıkmıştır. Bu tedavi rejimleri ile birlikte KVY oranları belirgin düzeyde artmış olup tedavi süresince ve sonunda hastaların yaşam kalitelerinde belirgin oranda düzelme kaydedilmiştir (8).

Çalışmamızın amacı, KHC'li hastalarda PTV / RTV / OBV ± DSV kombinasyonu ile SOF / LDP kombinasyonunun etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit C Virüsü

HCV ilk kez 1989 yılında klonlanarak tanımlanan bir RNA virüsüdür. Bu tarihten önce Hepatit A ve B'den farklı bir virüsün hepatit yaptığına dair epidemiyolojik veriler vardı ve bu hastalığa non-A non-B viral hepatit adı verilmişti (4).

HCV, karaciğer parankim hasarına yol açan temel sebeplerden birisidir. Flaviviridae ailesinden Hepacivirüs genusunda yer alan 40-50 nm büyüklüğünde, lipid zarf taşıyan pozitif sarmallı tek zincirli RNA'ya sahip bir mikroorganizmadır (9).

HCV hepatotropik bir virüs olduğundan insana bulaştığında direkt hepatosit üzerindeki reseptöre yapışır. Hepatosit içerisinde zarfından ayrılarak RNA genomu haline döner. Genomdaki yapısal (Kor,E1,E2) ve yapısal olmayan proteinler (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B ) virüs ve konağın proteaz enzimleriyle birbirinden ayrılır. Kalıp rolü yapan Messenger RNA'lar (mRNA) bu proteinlerin kopyalanmasını ve virusun replikasyonunu sağlar. Yeni virüs oluştuktan sonra ekzositozla hücreden dışarı atılır. Günde yaklaşık 10 trilyon kez çoğalır. Bu çoğalma esnasında oluşan hatalar yedi tane genotip ve seksenden fazla subtipin oluşmasına neden olur (10).

#### 2.1.1. Virion ve Genomik Yapı

HCV yaklaşık 50 nm çapında, lipit zarf taşıyan küçük bir virüsdür. Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı viriyonun özellikleri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. HCV'nin immunelektron mikroskopi ile görüntülenmesi başarılabilmiş, 55-65 nm büyüklüğünde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar taşıyan partiküller görüntülenmiştir (11). HCV genomu tek sarmallı pozitif RNA molekülüdür. Tek bir "open reading frame" (ORF) içeren yaklaşık 3020 aminoasitli poliproteini kodlar (12). ORF'nin 5' ve 3' uçlarında 230 ve 341 nükleotidlerinde "nontranslated regions" (NTR) vardır. 5' ve 3' NTR'nin her ikisi de poliprotein çevrilmesi ve genom replikasyonu için gerekli RNA yapısını içerir. Etkenin pozitif RNA virüsü olarak değerlendirilmesinin sebebi mRNA görevi yapabilen tek sarmallı bir RNA içermesidir. 5' NTR, 332-342 nükleotid uzunluğunda tüm dünyadaki genotipler arasında çok fazla benzerlik gösteren bir bölgedir. I'den IV'e kadar yapısal domain içerir. Domain III "psödoknot" içerir. Domain IV'te ORF'nin translasyon

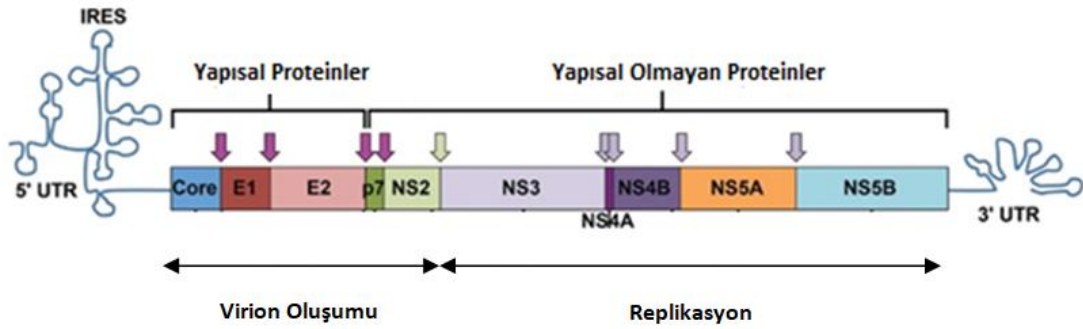
başlangıç kodonu bulunur. Domain II, III, IV ve kor bölgesini kodlayan bölgenin ilk 24 ile kırkinci nükleotidleri ribozomlara doğrudan bağlanmayı sağlayan “internal ribosome entry site” (IRES)’ı oluşturur. AUG kodonu, ribozomun 40S alt birimine bağlanmayı ve poliprotein translasyonunun başlamasını IRES aracılığı ile sağlar. HCV genomundaki IRES bölgesi konağın translasyonel mekanizmasının dinamik işleticisidir. 3’ NTR bölgesi değişken 40 nükleotidlik bölge ve değişmez ana bağlanma yapısını da içeren, HCV genotipi içinde korunan 98 nükleotidlik internal poli/poliprimidin bölgesini içerir. Bu bölge viral replikasyonun başlamasında önemli rol oynar. HCV’nin farklı genotiplerine göre değişmek üzere “poly U” veya “poly A” ile sonlanmaktadır. “Poly U” bölgesinden sonra çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda 3’ dizisi bulunmaktadır. Bu bölgenin replikasyon sırasında negatif RNA zincir sentezinin başlamasında replikaz tanıma bölgesi olarak çalıştığı düşünülmektedir (11).

HCV ORF’sinin kodladığı poliprotein, translasyon esnasında ve sonrasında endoplazmik retikulum membranında hücresel ve viral proteazlar ile on ayrı proteine dönüşür. Bunların bir kısmı virüsün enfeksiyöz ve dış ortamda bütünlüğünü korumasını sağlayan yapısal proteinlerdir. Yapısal olmayan proteinler ise başlıca genomun enfekte hücreler içinde replikasyonunu düzenler. Poliproteinlerin N ucundan itibaren yaklaşık dörtte birlik bölümü yapısal proteinleri, kalan kısmı ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur (11).

Yapısal proteinler bir viral kapsid olan kor ve iki zarf glikoproteini E1 ve E2 dir. Konak hücre sinyal peptidazları ile salınırlar. Yapısal proteinler viroporin olduğu düşünülen 63 aminoasit içeren membran peptidi p7 ile yapısal olmayan proteinlerden ayrılır. Kor proteini çok immünojenik bir proteindir. Önemli işlevi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini sağlamaktır. Bunun dışında Hepatit B virüsü (HBV) replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi, tümör oluşumu, apoptoz ve lipid metabolizmasını etkilemek gibi birçok biyolojik etkisi vardır (13). Proteinleri konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidirler. E2 geninin önemli bir özelliği ilk 27 aminoasidine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu bölge “hypervariable region” 1 (HVR-1) olarak adlandırılmaktadır. Bu aminoasitler HCV genotipleri arasında ve hatta aynı genotipin alt tipleri arasında bile % 80’den fazla değişkenlik göstermektedir. HVR-1 bölgesinin nötralize edici epitoplar taşıyabileceği ve immün seleksiyon için bağışıklık sisteminin

ağır baskısı altında oluştuğu düşünülmektedir. Bir diğer çok değişken bölge HVR-2 genotip 1 ile infekte hastalarda E2 glikoproteininde bulunmuştur. Yedi aminoasitte % 100 dizi farkı gösterilmiştir (14).

Yapısal olmayan (nonstructural: NS) proteinlerin NS2'den NS5B'ye kadar olanları viral replikasyon ve poliprotein işlenmesinde kullanılır. NS poliproteininin proteolizi komplekstir ve iki farklı proteinaza gereksinim vardır; NS2-3 için çinko bağımlı metalloproteinaz ve NS3'ün Nterminal bölgesinde sınırlı NS3 serin proteinaz. NS2-NS3 proteinaz, otokatalitik mekanizmalarla hızla oluşan NS2/NS3'teki bölünmeye özel görünmektedir. Kalan NS proteinler NS3 proteinaz ve kofaktörü NS4A tarafından salınır. NS3 proteininin C-terminal bölgesi NTPaz ve RNA helikaz aktivitesine sahiptir. NS4B endoplazmik retikulum ile ilişkili translayona yardımcı integral membran proteinidir. NS5A yapısı ve fonksiyonu bilinmeyen polifosforile proteindir. Bu proteinin interferona (IFN) yanıtta potansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. IFN tedavisine yanıt ile NS5A'nın bir bölgesindeki mutasyonlar arasında korelasyon tanımlanmıştır (15). NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'dır. NS5B'nin C-terminalinde "Cis-acting" replikasyon elemanı (SL3-CRE) bulunmuştur (12). Bu yapı RNA'nın içindeki zorunlu uç bağlantılarını oluşturur (16).



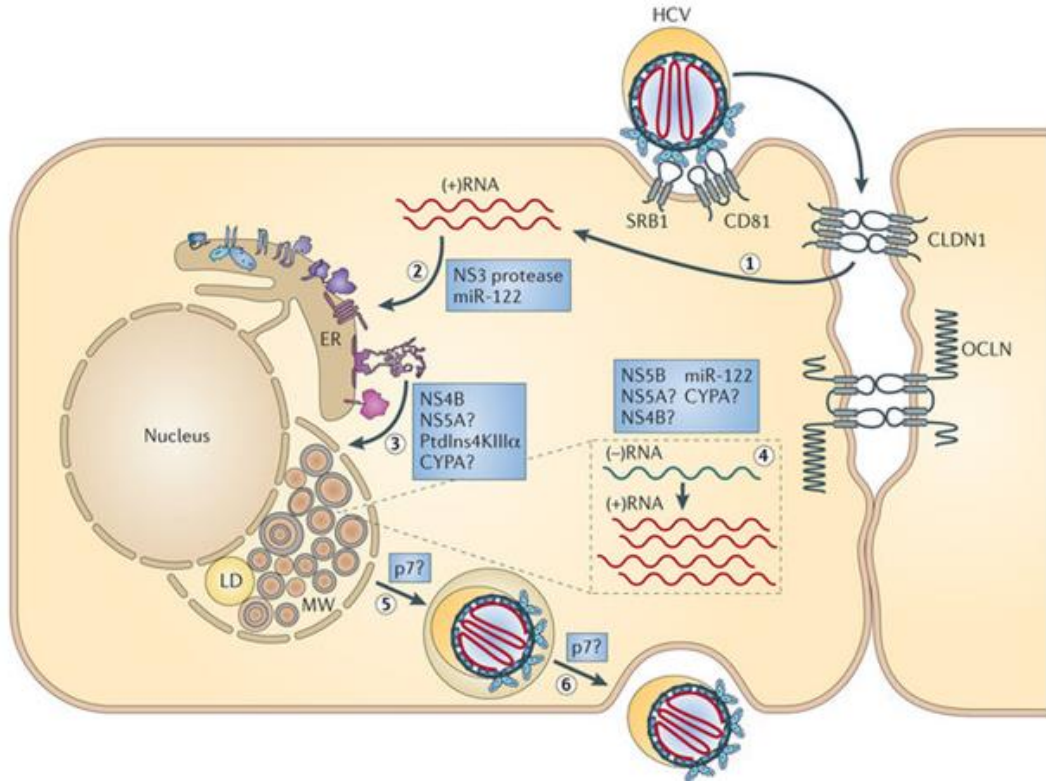
Şekil 1. HCV Genomik Yapı (17) nolu kaynaktan alınmıştır.

### 2.1.2. HCV Replikasyonu

HCV karaciğerin yanısıra periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve kemik iliğinde de replike olmaktadır (18).

Virüsün yaşam döngüsü hücre yüzey reseptörüne bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanmada LDL, CD81 gibi birçok HCV reseptörünün rol aldığı ileri sürülmektedir (19). Ardından viral RNA sitoplazmada serbest kalır ve viral RNA genom soyunur. 5'NTR'deki IRES

ile ilişkili translasyon, hücresel ve viral proteazlarla poliproteinini işlenmesi gerçekleşir. RNA'nın replikasyonu olduktan sonra viral partiküller paketlenir, viriyon olgunlaşır ve konak hücreden serbestleşir (13,19).



Şekil 2. HCV'nin Replikasyonu (20) nolu kaynaktan alınmıştır.

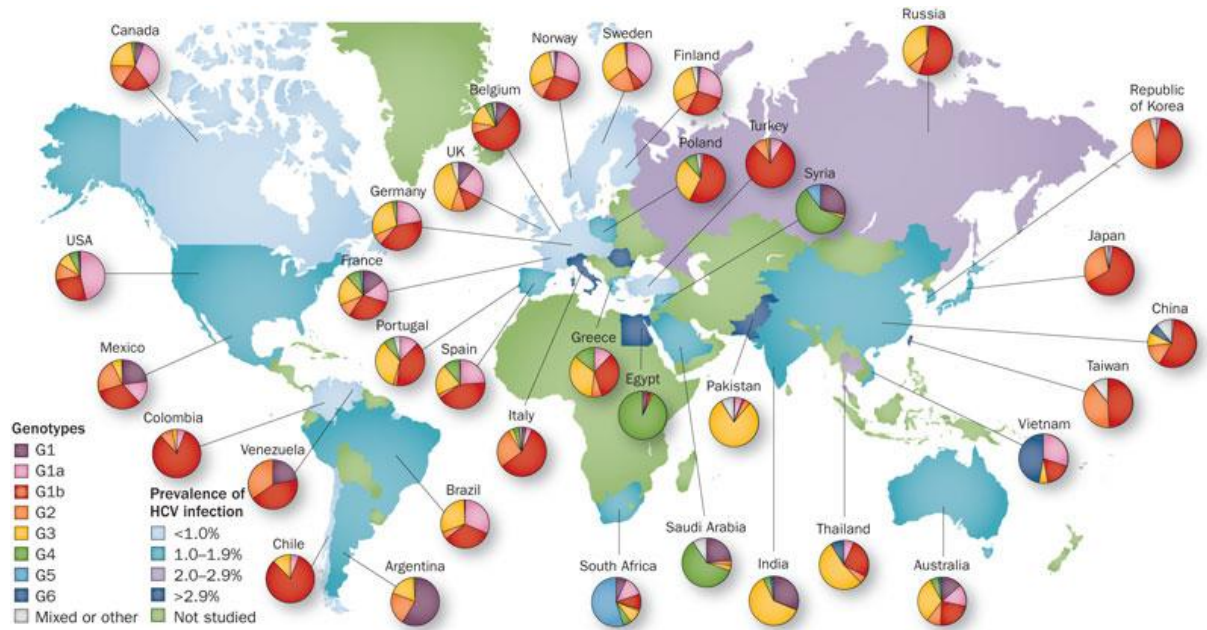
Hepatit C virüsü ile enfekte olmuş bir kişinin vücudunda her 24 saatte, bir milyar hepatit C virüsü ürer ve yok edilir (21). Hızlı ve mutasyona açık hepatit C virüs replikasyonu vücuttaki virüs popülasyonunda antiviral ajanlara karşı dirençli varyantlar oluşmasına yol açabilir (22).

### 2.1.3. HCV Genotipleri ve Subtipleri

HCV'nin genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bunun nedeni RNA'ya bağımlı RNA polimerazların düzeltme aktivitelerinin olmamasıdır. HCV virionunun kandaki yarı ömrü yaklaşık iki buçuk saat olduğu ve kronik enfekte kişilerde her gün ortalama  $10^{10-12}$  viriyon olduğu hesaplanmıştır. Yedi genotip ve birçok alt genotip tanımlanmıştır (23). Genotipe ek olarak konak içinde genetik farklılıkların oluşturduğu açık olmayan ilişkili varyantlar "quasispecies" (türümsü) olarak adlandırılmıştır. Bunlar rastgele değil

konağa uyum sağlayan mutantlar arasından çıkmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı sonucunda birbirinden bir veya birden fazla nükleotid farkı olan virüsler ortaya çıkar. Genomik sekanslarda % 35'lere, subtiplerde ise % 20'lere varan farklar vardır (24). Bu farklılıkların hem tedavi direncinde hem de aşı çalışmalarındaki başarısızlıkta rolü olduğu düşünülmektedir (25). HCV'de mutasyon sıklığı 0,9-1,92 x 10<sup>3</sup> baz/ yıl olarak bulunmuştur. En hızlı değişen bölge E2 bölgesindeki HVR-1 yapısıdır. Protein yüzeyde yerleşmiş olan hidrofilik aminoasitler daha değişken olup konak komponentleri ile ilişkiyi düzenlemede yüksek potansiyele sahiptirler (13, 26). Hem insanlarda hem şempanzelerde yapılan çalışmalarda değişik genotiplerin biyolojik etkiler açısından fark göstermediği bulunmuştur. Viral genotipler antiviral tedaviye yanıt açısından önemlidir. Bağımsız tahmin ettirici bir özellik taşırlar. Özellikle HCV genotip 1 enfeksiyonu IFN tedavisine olumsuz yanıtta sorumlu tutulmaktadır (27). Genotip 1 enfeksiyonu karaciğer kanseri gelişmesinde büyük ölçüde bağımsız bir risk faktörüdür (27, 28). Genotip 1b'li hastalarda hastalığın süresi ile siroz gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur (13).

Farklı genotipler enfeksiyonun seyrini belirlememekle birlikte tedavinin planlanması ve tedaviye yanıtın öngörülmesi yönünde yol göstericidir .



Şekil 3. Dünya’ da HCV Epidemiyolojisi (20) nolu kaynaktan alınmıştır.

Bu nedenle HCV enfeksiyonunun klinik yönetiminde HCV RNA viral yük değerlerinin belirlenmesi ve takibi ile birlikte genotip tayini önem kazanmıştır. HCV genotip 1 ve 4'ün genotip 2 ve 3'e göre Peg-IFN ve RBV tedavisine daha dirençlidir (28). Farklı coğrafik lokalizasyonlarda farklı genotipler görülmekle birlikte dünya genelinde en sık görülen tip genotip 1'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da tip 1, Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da genotip 2 ve 3, Mısır ve Ortadoğu'da genotip 4, Güney Afrika'da genotip 5, Güney Doğu Asya ülkelerinde genotip 6 daha sık görülmektedir (28, 29). Vietnam'da görülen genotip 7, 8, 9 ve Endonezya'da görülen genotip 10 ve 11 genotip 6 adı altında toplanmıştır (30).

Ülkemizde HCV genotiplendirme ile ilgili yapılan çalışmalarda dünya genelinde olduğu gibi genotip 1b en sık görülen tip olarak saptanmış ve genotip 1b'nin görülme sıklığı %60-100 bildirilmiştir (31, 32).

Kayseri' de yapılan bir çalışmada genotip 1 %62,4, genotip 2 %3,2, genotip 3 %1,1, genotip 4 %3,2, miksenfeksiyon %1,3 bulunmuştur (33).



**Şekil 4.** Türkiye' de HCV Genotip Profili (34) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

## 2.2. Epidemiyoloji

Dünya’ da yaklaşık iki yüz milyon kişi ( Dünya nüfusunun %3’ü ) HCV ile enfektir. Her yıl yaklaşık üç-dört milyon yeni olgu görülmekte ve her yıl 350 bin’den fazla kişi hepatit C’nin yol açtığı sonuçlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir. HCV prevalansı %1’den düşük olan Kuzey Avrupa’ da tahmini prevalans en düşükken; Kuzey, Asya ve Afrika’da yer alan ülkelerde prevalans yüksektir. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (%1’in altında); en yüksek prevalans ise Mısır’dan (%15-20) bildirilmiştir (2, 35).

Düşük prevalansı olan ancak nüfusu fazla olan gelişmiş ülkelerde; örneğin Almanya’da prevalans %0,6, Kanada’da %0,8, Fransa’da %1,1, Avustralya’da %1,1’dir. Biraz daha yüksek prevalans oranları Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nden (%1,8), Japonya’dan (%1,5-2,3) ve İtalya’dan (%2,2) bildirilmiştir. Ülkemiz dünya haritasında prevalansı %1-1,9 arasında olan ülkeler içinde yer almaktadır (35, 36).

Ülkemizde 2000-2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen anti-HCV pozitiflik oranı ortalama %0.54’tür. Bu verilere bakıldığında donörlerde anti-HCV pozitiflik oranı %1’in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun’dur. 90’lı yılların verisiyle 2000’li yıllarda elde edilen veriler karşılaştırıldığında donörlerdeki prevalans oranında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Ülkemizde genel popülasyonda yapılan çalışmalarda ise anti-HCV pozitiflik oranı daha yüksek çıkmaktadır. Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16.160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1.15’tir. Erişkinlerdeki bu prevalans oranlarının yüksek olduğu illere baktığımızda Afyon’da %1.03-1.75 arasında, Erzurum’da %1,2, İzmir’de %1,3 ve Tokat’ta %2,1 olduğu görülmektedir (37, 38). Ülkemizdeki sıklığı %0,5-1 arasında değişmekte olup Güneydoğu Anadolu Bölgesi ‘nde %1,9 a ulaşmaktadır (39).

HCV enfeksiyonu coğrafyaya ve zamana göre farklılıklar gösterir. ABD, Avustralya, İspanya, İtalya ve Japonya gibi ülkeler ve Türkiye ortalama HCV prevalans oranları yönünden dünya haritasında aynı dilimde (%1-1,9) yer almalarına karşın yaşa göre HCV prevalans dağılımı oldukça farklıdır. ABD’de en yüksek prevalans 30-49 yaşları arasındadır. 20 yaşın altındaki ve 50 yaşın üstündeki gruplarda prevalans ortalamanın

altındadır. Bu da Avustralya'dakine benzer şekilde, HCV bulaşının çoğunun son 20-40 yıl içinde ve daha çok genç erişkinler arasında gerçekleştiğini göstermektedir. Bu tür epidemiyolojik özellik taşıyan ABD, Avustralya ve Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde çeşitli risk faktörü taşıyan gruplar arasında prevalans yönünden büyük değişkenlikler vardır (8).

Türkiye, İspanya, İtalya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde ise yaşa özgü prevalans yaş ilerledikçe tedrici olarak artmaktadır. Bu ülkelerde ve bizim ülkemizde anti-HCV pozitif olanların büyük kısmı 50 yaşın üzerindedir ve bu da uzak geçmişte örneğin 40-60 yıl önce HCV enfeksiyon riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu tür paterni olan ülkelerin çoğunda coğrafi bölgeler arasında prevalans açısından büyük farklılıklar olabilir (37). Örneğin İtalya, Japonya ve Çin'de bazı hiperendemik bölgeler vardır ve bu bölgelerdeki yaşlı popülasyonda HCV prevalansı genel prevalansın 20 katına kadar çıkabilmektedir (40, 41).

Ülkemizde yaşa özgü prevalansın incelendiği çalışmalarda özellikle 50 yaşından sonra prevalansın arttığı izlenmektedir (2, 42).

Karadeniz Bölgesi'nde yapılmış ve bütün Tokat ilini temsil edecek geniş bir örneklem üzerinde yapılan bir çalışmada 12 şehir merkezinden ve 58 kırsal yerleşim yerinden 1095 sağlıklı kişi anti-HCV pozitifliği yönünden incelenmiştir. Bu çalışmada genel prevalans %2,1 bulunmuş, yaşa özgü prevalansın 40'lı yaşlardan sonra artmaya başladığı 50-59 yaş grubunda %4,2, 60-69 yaş grubunda %3,4 ve 70-79 yaş grubunda ise %7,1 ile en yüksek değere çıktığı belirlenmiştir (38). KHC hastalarının değerlendirildiği İstanbul'dan bir çalışmada hastaların en çok 50-59 yaş grubunda yığılma gösterdikleri ayrıca kronik hepatit, siroz, HSK gibi komplikasyonlarının da en sık bu yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir (43).

Yine Karadeniz Bölgesi'nde Tokat ilinden bir çalışmada anti-HCV pozitif olanların yaklaşık üçte ikisinin 50 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır (44).

Ülkemizde HCV genotiplendirme ile ilgili yapılan çalışmalarda genotip 1b en sık görülen tip olarak saptanmış, hastanemizde yapılan bir çalışmada sırasıyla genotip 1 ardından genotip 4 en sık görülen genotipler olarak saptanmıştır (31-33).

### 2.3. Bulaş Yolları

HCV başlıca parenteral, cinsel ilişki ve perinatal yollarla bulaşır. Kan-kan ürünleri transfüzyonu, doku-organ transplantasyonu ve damar içi uyuşturucu kullanımı HCV bulaşı için en iyi tanımlanmış risk faktörlerindedir (45).

**A. Parenteral bulaş:** Hepatit C vakalarının 1-2 / 3'ünden sorumludur (45, 46).

**1. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu:** 1990 yılından önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuştur. HCV 1970'li yılların sonları ile 1980'li yılların başlarında transfüzyon ile nakledilen en önemli viral etken olmuş ve bu yıllarda yapılan transfüzyonlarda olguların yaklaşık % 7-10'unda virüsün bulaştığı gösterilmiştir. HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların %90'ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişir. Talasemi veya hemofili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (46). Kan ve organ donörlerinde 1990'lı yılların başlarından itibaren (ülkemizde 1996 yılı) duyarlı tarama testlerinin kullanımı ile bu yollarla virüsün bulaş oranı son derece azalmıştır. HCV' nin tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınmasıdır (47).

**2. Hemodiyaliz:** Hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni HCV enfeksiyonudur. Bu hasta grubunda prevalans yaklaşık % 8'dir (45). Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin epidemiyolojik analiz sonuçlarına göre hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitiflik oranı % 41,5'tir. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ise bu oran % 21,3'tür (48). Ayaktan periton diyalizi yapan hastalarda anti-HCV pozitiflik oranı % 6,8 bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu için risk faktörleri kan transfüzyonu, transfüze edilen kan miktarı ve hemodiyaliz süresidir (49). Hemodiyaliz ünitelerindeki HCV enfeksiyonu epidemileri genellikle enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli uygulanmamasından kaynaklanır. Bunlar; çeşitli alet ve ekipmanların farklı hastalara kullanılırken dezenfekte edilmemesi, medikasyonların hazırlandığı ve dağıtıldığı araçların hastalar için ortak kullanımı, birden fazla sayıda kullanım dozu içeren ilaçların çok sayıda hasta için kullanımı, hasta değişimindeki diyaliz istasyonundaki kontamine kovaların rutin olarak değiştirilmemesi veya

temizlenip dezenfekte edilmemesi, diyaliz makinelerinin rutin temizlik ve dezenfeksiyonunun yapılmaması, dökülen kanların hemen temizlenmemesidir (48).

**3. Organ transplantasyonu:** Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar. Bu hastalarda enfeksiyon, transplantasyondan önce mevcut olan hastalığın nüksü, transplantasyondan sırasında yapılan transfüzyon veya vericide varolan enfeksiyon sonucu gelişmektedir. İmmünsüprese organ alıcılarında antikor testleri HCV enfeksiyonunun prevalans ve bulaşını göstermede daha az değerlidir. Bu nedenle bu hastalarda HCV RNA testi gerekebilir (50).

**4. Nozokomiyal bulaş:** Yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımıyla olur. HCV enfeksiyon sıklığı hastanın kaldığı servise göre değişmekle birlikte % 2-20 arasındadır (46).

**5. Damar içi uyuşturucu kullanımı:** Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu kullanımıdır. Yeni tanı konmuş HCV enfeksiyonlu olguların çoğunda damar içi uyuşturucu kullanımı saptanmakta ve bu yol virüs bulaşının yaklaşık %60'ından sorumlu tutulmaktadır (45). 30 yaş üzerinde damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı bulaş ABD'de %68 ve Avusturalya'da %80'dir. Uyuşturucu kullanımına başladıktan yaklaşık bir yıl sonra olguların % 65'i HCV ile enfekte olmaktadır. Avrupa'da da en önemli risk faktörü damar içi uyuşturucu ilaç kullanımıdır. Damar içi uyuşturucu kullananlarda Norveç'te %67, İtalya'da %60 oranında HCV enfeksiyonu gözlenmiştir (35).

## **B.Şüpheli Parenteral Bulaş**

**1.Dövme:** Dövme ile HCV bulaşı olabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada dövme yaptıran başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin %12,6'sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %2,4'tür (51).

**2.Akupunktur:** Uygun şekilde steril edilmeyen iğnelerle ve deneyimsiz kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir (45).

**3.Sağlık personeli:** HCV ile enfekte hastalardan sağlık personeline bulaş bilinmektedir. Genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları bir miktar daha artmış risk

taşımaktadır (46, 52). Seroprevalans çalışmaları hastanede çalışanlarda anti-HCV sıklığını yaklaşık %1 oranında göstermektedir. Bu oran genel populyasyondan farklı değildir. İğnenin tipi ile bulaş arasında yakın ilişki vardır. İçi delikli olmayan iğnelerin batması ile oluşan riske göre içi delik veya kanül batması sonucu oluşan risk daha yüksektir (46). Kan sıçraması ile HCV bulaşının olduğuna dair vaka raporları olmasına karşın sağlam deri ve mukoz membranlar ile enfeksiyon gelişmemektedir (53).

### **C. Non-parenteral Bulaş**

**1. Anneden bebeğe geçiş:** Anti-HCV pozitif kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık % 5'inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV ile koenfeksiyon ve üçüncü trimesterde yüksek HCV viremi varlığında bebeğe geçiş riski 2-4 kat daha fazladır. Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde, HCV enfeksiyon riski artmamaktadır (13, 54). HCV riskini arttıran diğer faktörler damar içi uyuşturucu bağımlılığı ve HCV genotipidir. Anti-HCV, anneden pasif olarak bebeğe geçebildiği için yenidoğanlarda hastalığın erken tanısında HCV RNA testi gerekir (54).

Elektif olarak membran rüptüründen önce yapılan sezaryen, anneden bebeğe HCV geçiş riskini azaltabilir (26).

**2. Cinsel yolla bulaş:** HCV'nin cinsel temasla bulaş riski çok düşük olmasına rağmen semen ve tükürükte HCV RNA pozitifliği saptanabilir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre tüm HCV'li olguların ancak %5'inde cinsel yol bulaştan sorumludur. Türkiye'de ise şüpheli cinsel öykü oranı %1,5 bulunmuştur (43). Uzun süreli monogamik ilişkisi olanlarda HCV bulaş riski % 0-0,6 gibi son derece düşüktür (55). Bu sonuç, bulaş için ek risk faktörlerinin varlığının önemli olduğunu göstermektedir. Cinsel partnerin etkenin bulaşı açısından yüksek risk grubunda olması (homoseksüel veya biseksüel yaşam tarzı, damar içi uyuşturucu kullanımı), partner sayısının fazla olması, cinsel ilişki ile bulaşan başka hastalıkların varlığı HCV'nin bulaşma olasılığını artırır (45, 55). Tükürükte saptanan HCV partiküllerinin infektivite yeteneği şu ana kadar gösterilememiştir (56).

**3. Aile içi bulaş:** Hepatit B'de olduğu gibi HCV'de de aile içi bulaş söz konusudur. Anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde, HCV enfeksiyon sıklığı % 4,9

bulunmuştur ve bu oran kan donörlerinde saptanan prevalansın üstündedir (57). Ülkemizde bildirilen aile içi bulaş oranları % 0-4,2 arasında değişmektedir (58-60).

**4. Diğer bulaş yolları:** HCV ile enfekte kişilerin kanla kontamine olma riski olan diş fırçası, tıraş malzemeleri gibi şahsi eşyaları bulaş açısından risk taşır. HCV'nin bulaş yolları ve risk faktörleri konusunda yoğun bilgi birikimine rağmen olguların %10-30'unda enfeksiyon kaynağı saptanamamaktadır (45).

#### **2.4. Patogenez**

HCV enfeksiyonunu için deneysel modellerin azlığı ve akut enfeksiyon tanısının az olmasından dolayı viral klerens mekanizması tam anlaşılammıştır. Belirli klas II majör histokompatibilite (MHC) alellerinin varlığı gibi konak farklılıkları tanımlanmıştır.

**A. Humoral İmmünite:** Patogenezde humoral veya hücresele bağışıklığın hangisinin daha önemli yer tuttuğu kesin değildir. Gerek insanlarda gerekse şempanzelerde daha önce HCV enfeksiyonu geçirmiş olguların başka HCV suşlarıyla enfekte olabildikleri gösterilmiştir (61, 62). Dolayısıyla HCV'ye karşı geliştirilen bağışıklığın zayıf olduğu anlaşılmaktadır. Diğer bir olasılık ise konağın bağışıklık mekanizmalarından kaçmasıdır. İnsanlarda HCV enfeksiyonunun yüksek oranda kronikleşmesi de bağışık yanıtın yetersizliğinin bir başka kanıtıdır. HCV enfeksiyonunda virüsün antijenine karşı ilk gelişen antikor yanıtı NS3 ve kapsid proteinlerini hedeflemektedir. Daha sonra NS4 ve kılıf proteinlerine (E1 ve E2) karşı antikor gelişir. Başka virüslere karşı gelişen antikor yanıtlarına göre daha uzun bir sürede antikor gelişmektedir. Hem koruyucu bağışıklık hem immünopatogenez açısından antikorların rolü çok iyi bilinmemektedir. Şempanzelerle yapılan çalışmalarda dolaşımda antikor varken yeni enfeksiyonlar oluşturulabilmiştir. HCV'ye karşı koruyucu bir bağışıklık oluşmamasına rağmen serumda nötralizan antikorlara rastlanmıştır. Deneyle, bu nötralizan antikorların başlıca hedefinin tüm HCV genomu içinde en değişken bölge olan HVR-1 bölgesi olduğunu göstermiştir. Bu antikorların enfeksiyon seyrini etkilediği düşünülmektedir. HCV ile enfekte kişilerin serumlarında HVR-1'e karşı gelişmiş antikorlarla virüsün immün kompleksler oluşturduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Kronik enfeksiyon sırasında HVR varyasyon kalıbının enfeksiyonda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. HCV enfeksiyonunda kapsid bölgesine karşı gelişen antikorlar başlıca IgG1 ve IgG3

izotiplerini kapsamaktayken diğer HCV proteinlerine karşı gelişen antikorlar IgG1 izotipindedir. Çok sayıda HVR-1 varyantı ile reaksiyon veren antikor varlığı bu antikorların korunmada etkili olmayacağını düşündürmektedir. Söz konusu sonuçlar aşı çalışmalarını olumsuz etkilemektedir (63).

## **B. Hücresel İmmünite**

HCV'ye bağlı akut enfeksiyonda hem CD4+ antijene özgül helper T lenfositler hem de CD8+ sitotoksik T lenfositler son derece önemli rol oynar (64). İnsan ve şempanzelerde akut enfeksiyonun klerensi güçlü CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı eşliğinde gelişir. İmmünsüpresyon altında viremi düzeyindeki dalgalanmalar, HIV ile koenfekte hastalarda hastalığın kötüleşmesi, immün ilişkili mekanizmaların viral eliminasyondan sorumlu olduğunu göstermektedir (63). CD4+ T lenfositlerin başlıca görevi antijene özgül B hücre ve CD8+ T lenfositlerin aktivitelerini kontrol eden lenfokinleri salgılayarak düzenleyici rol oynamaktır. Tümör nekrozis faktör alfa, IFN gama, interlökin 2 gibi sitokinler birçok antiviral mekanizmayı aktive etmektedir. Akut HCV enfeksiyonunda viral klerens ile virüsün yapısal olmayan proteinlerine karşı yöneltilen ve kalıcı olması gereken poliklonal, multispesifik, proliferatif CD4+ T lenfosit yanıtı arasında sıkı korelasyon gösterilmiştir. Kronik enfeksiyonda bile güçlü bir T helper 1 yanıtının, hastalığın daha az inflamatuvar seyretmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (63, 64). İyileşmiş hastalarda immün yanıt incelendiğinde, HCV'ye özel bellek CD4+ T lenfositlerin virüsün yok edilmesinden sonra bile devam ettiği gösterilmiştir. Bu hücreler kronik enfekte hastalarda 10 kat daha fazladır. CD4+ T lenfositler koruyucu immüntenin gerekli ve önemli bir parçasıdır. Daha önce HCV geçirmiş şempanzelerde, CD4+ T lenfositleri toplandıktan sonra güçlü bir HCV'ye özel CD8+ T lenfosit yanıtı olmasına rağmen virüs yok edilememiştir. Bu da CD4+ T lenfositlerinin yokluğunda kronik enfeksiyonun daha sık görülmesini açıklamaktadır (63). CD8+ T lenfositler antiviral sitokinler gibi sitotoksik olmayan mekanizmaları kullanarak ve enfekte hücreleri direkt öldürerek viral eliminasyonda önemli rol alır. Akut enfekte hastalarda enfeksiyonun ilk 6 ayı içinde gelişen multispesifik spesifik T lenfosit (STL) yanıtı virüsün kontrolü ile ilişkilidir. STL'nin virüsün eliminasyonunda büyük rolünün olduğu birçok çalışmada gösterilmesine rağmen kronik enfeksiyondaki önemi açık değildir. Kronik HCV'li hastalarda intrahepatik lenfositik infiltrasyon ve periferik kanda

HCV'ye özel CD8+ STL'lerin saptanmasına rağmen virüs persiste edebilir. Bu sitotoksik hücelere rağmen süren persistans yine de açıklanamamaktadır ve hücre ölümünün virüsü elimine etmek için yeterli olmadığını göstermektedir (65). Karaciğer ve kandaki güçlü poliklonal STL yanıtı daha düşük viremi düzeyi ile ilişkilidir. HCV'ye özel CD8+ STL'lerin viral klerenste değilse de virüsün kontrolü için yeterli olduğu gösterilmiştir (63). Ayrıca HCV ile reenfekte şempanzelerin analizinde gösterildiği gibi, bellek CD8+ T lenfositler reenfeksiyon kontrolünde hayati rol oynar (66). Bazı deneysel şempanze modellerinde reenfeksiyona karşı korunmada hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositlerin kritik rol oynadığı gösterilmiştir (66).

## 2.5. Viral Persistans

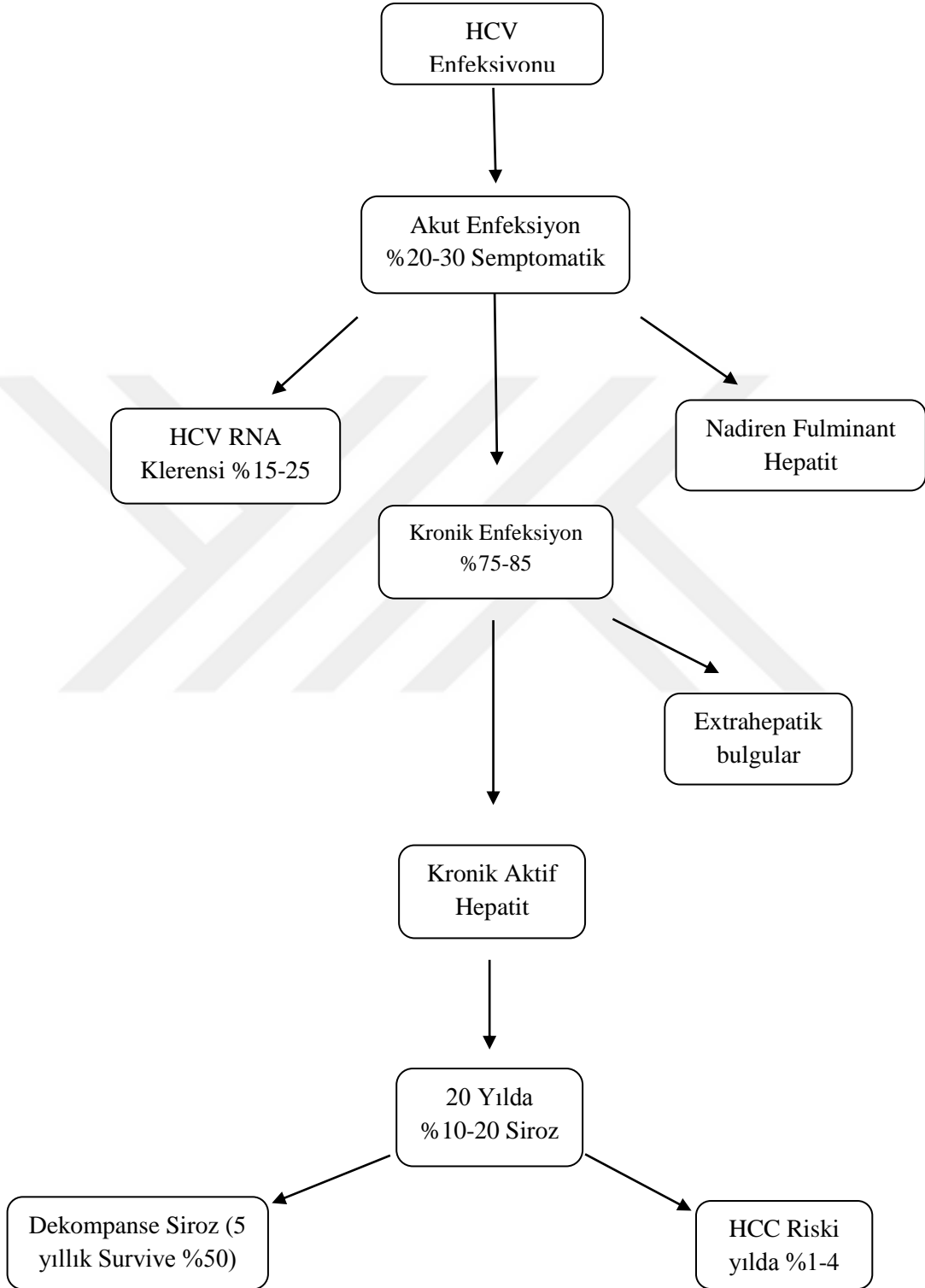
Viral persistansın olası mekanizmalarından birisi konağın enfeksiyonunun erken dönemde geliştirdiği bağışık yanıtın yetersiz olması olasılığıdır. Doğal immün yanıtın yetersizliği viral antijenlerin düşük düzeyde salınması, antijen sunan hücre tipi, bu hücrelerin enfekte olması, T helper hücrelerin sitokin profili, nötralizan antikorların eksikliği veya yokluğu gibi adaptif yanıt uyarımının eksikliğinden veya virüse özgü sitotoksik T lenfosit aktivasyon yetersizliği, T hücre yardımının yetersizliği gibi adaptif yanıtın sürdürülememesinden kaynaklanabilir. Başka bir olasılık ise virüsün bağışıklık sisteminden kaçabilmesidir (66, 67). HCV'nin konağın immün yanıtından kaçma yolları olarak T hücre varyant epitoplara gibi B hücre varyantlarının da olması, lipitlerle HCV'nin ilişkisi sonucu nötralizan antikorlardan viral partiküllerin saklanması, konak immün yanıtını şaşırtmada kullanılan boş viral partiküller gibi tuzakların üretimi, konak immün yanıtının araçları ile viral antijenlerin direkt etkileşimi, karaciğer dışı rezervuarların kullanımı ve antijen sunan hücre fonksiyonunun bozulması olasılığı olarak bildirilmektedir (67). HCV antijenik epitoplara için T hücreleri inaktive etme potansiyeli olan özel antagonistik peptidlerin üretilmesi immün reaksiyona rağmen persistansın olası bir açıklamasıdır. Böylesi antagonizmalar T hücre üretimini varlığında bile virüsün uzun dönem persistansını açıklayabilir. Ayrıca HCV'ye özgül T hücreler fonksiyone olmayabilir. Başka bir mekanizma da IFN sistemi ile virüsün interferansıdır. Son zamanlarda enfekte kişilerin karaciğer biyopsilerinde IFN- $\alpha$  etkisiyle HCV interferansı doğrulanmıştır (64, 68). HCV'nin kor ve E2 proteini immünsüpresif özelliğe sahiptir. Kor proteini C1q reseptörüne bağlanır ve T hücre

aktivasyonunu baskılar. CD81 reseptörüne E2 proteininin bağlanmasını hızlandıran doğal öldürücü hücreleri bu hücrelerin fonksiyonlarını inhibe eder. Kor proteini, fas ilişkili apoptozu artırarak karaciğer hasarını indükler ve periferik T hücrelerin fonksiyonunu bozar (64).

## 2.6. Doğal Seyir ve Klinik Şekiller

HCV enfeksiyonu akut ve kronik seyirli olsa da, çoğunun anikterik ve asemptomatik seyretmesi nedeniyle hepatit C enfeksiyonunun akut dönemde tanınması oldukça güçtür (26). Akut HCV enfeksiyonu, temastan bir-üç hafta sonra kanda HCV-RNA'nın ortaya çıkması yanında, semptomatik ve ikterik vakalarda; halsizlik, iştahsızlık, hafif kas ağrıları, sarılık gibi belirtilerle seyreder. Bu belirtiler genellikle düzelir. Virüs ile teması takiben olguların %15-25'inde iyileşme gözlenirken, %75-85' inde kronik hepatit gelişmektedir. Enfeksiyonun oluşma yaşı hastalığın kronikleşme riski ve ilerleme hızı ile ilişkili olan en önemli faktördür. Etnik köken (zenciler beyazlara göre daha fazla), erkek cinsiyet, akut enfeksiyonu klinik olarak hafif, belirtisiz, anikterik geçirme, HIV (Human immunodeficiency virus) enfeksiyonu kronikleşme oranını artıran diğer faktörlerdir (26, 69). Çocuklarda ve adölesan dönemde enfeksiyonun spontan iyileşme oranı yaklaşık %40-45'tir. Bu olguların %2-4'ünde 20 yıl sonra siroz gelişir. Erişkinlerde ise virüsün kaybolma oranı son derece düşüktür ve 20 yıl veya daha uzun sürede siroza ilerleme oranı %10-15'tir. Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanseasyon oranı yılda %4-5 ve karaciğer kanseri insidansı yılda %1-5'tir (69). Doğal seyir sürecinde hastaların çoğunda ilerleyici karaciğer hasarı sinsi ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde (hızlı fibrotik ilerleme), 1/3'ünde 20-30 yıl içinde (intermediate fibrotik ilerleme) ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra (yavaş fibrotik ilerleme) siroz gelişir. Normal ALT' li kişilerde hastalığın ilerleme hızı yavaştır. İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden birçok faktör vardır. Bunlar, enfeksiyonun ileri yaşta alınması (>40 yaş), kronik alkol kullanımı (erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün), HIV veya HBV koenfeksiyonu, erkek cinsiyet, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin derecesidir (69). Irk, şişmanlık, karaciğer yağlanması, diyabet, immün yetmezlik HCV persistansında etkili diğer faktörlerdendir (45, 69). Serumdaki viral yük, genotip 3 dışı enfeksiyonlar, enfeksiyon etkeninin bulaş yolu ve karaciğerdeki viral yük fibrozis üzerine etkili değildir. Human lökosit antijen

(HLA) tipi ile siroza ilerleme arasında ilişki vardır. HLA-B54 artmış siroz riski ile DRB1\*0301 ise siroz gelişmemesi ile koreledir (13, 26).



Şekil 5. HCV Enfeksiyonu Klinik Seyir (69) kaynağından uyarlanmıştır.

**A) Akut Hepatit C (AHC) ve Fulminan Hepatit C:** AHC enfeksiyonunun inkübasyon süresi 3-20 hafta olup, ortalama yedi-sekiz haftadır. %70-80 olgu asemptomatiktir ve bu nedenle tanı koymak zordur. Olguların %75' inden fazlası anikterik veya subikteriktir. Serum ALT düzeyi, genellikle 600 Ü/L'yi aşmaz. İkter varsa dört hafta kadar sürer. Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. AHC geçirenlerin ortalama %25' inde iyileşme olup hastalık kronikleşmezken, %25' inde karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir göstermektedir. Bu hastalarda ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da aralıklı yükselip normal sınırlara gelmektedir. Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içinde olmasına rağmen, histolojik olarak ilerleme göstermektedir. Değişik ülkelerden bildirilen fulminan hepatit olgularının farklı olması, konağa ve viral suşlara ilişkin varyasyonlardan kaynaklanmaktadır (69). AHC'nin spesifik tanı koydurucu histolojik özellikleri mevcut değildir. Makro veya mikroveziküler tipte olabilen yağlanma sıklıkla gözlenir, hafif derecededir. Asidofilik dejenerasyon ve asidofil yapılar izlenir. Belirgin sinüzoidal ve portal iltihap vardır. Safra duktus hasarı vardır, fakat duktus kaybı gözlenmez. Benekli nekroz mevcuttur.

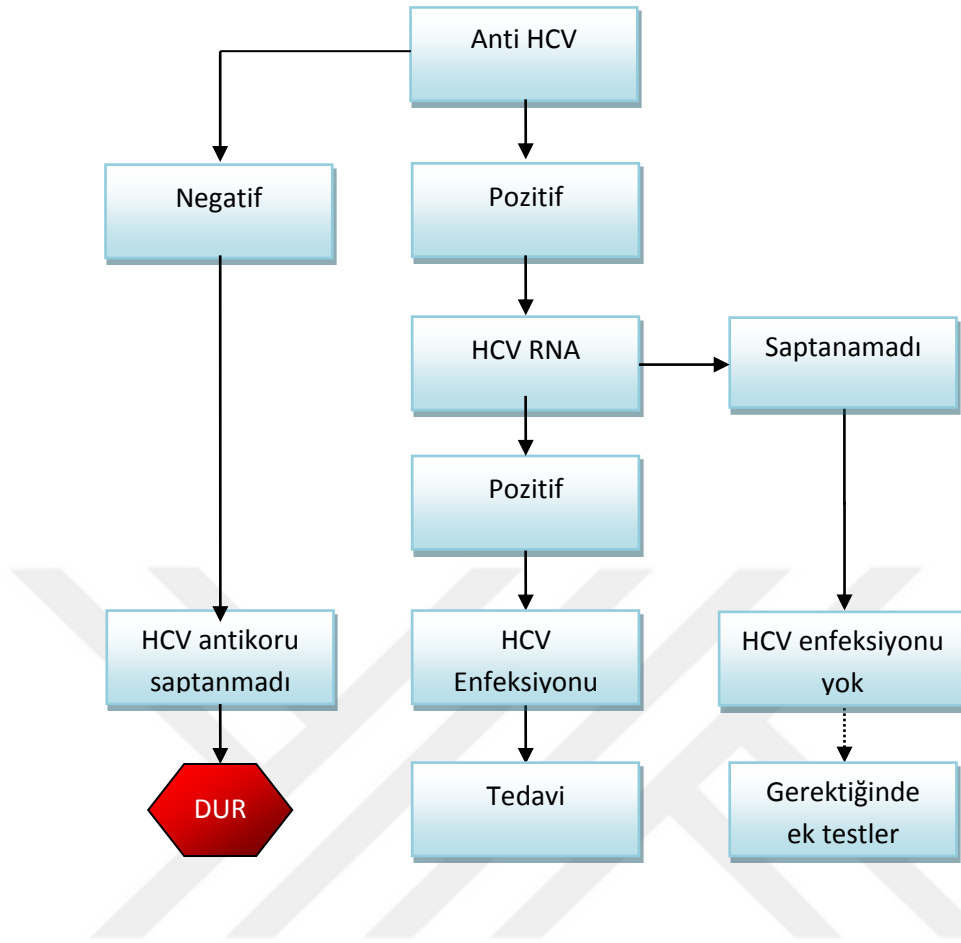
## **B) Kronik Hepatit C**

En az altı ay boyunca serumda HCV RNA'nın saptanması KHC olarak tanımlanır (69). KHC hastalarında spontan temizlenme oranı her yıl için %0,5'tir (26). KHC hastalarının büyük kısmında herhangi bir yakınma olmayıp, %70'i asemptomatik seyrederek. Olguların çok az bir bölümünde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi yakınmalar vardır. Genellikle siroz, karaciğer yetmezliği veya karaciğer kanseri ortaya çıkana kadar asemptomatik bir seyir söz konusudur. Bazı hastalarda karaciğer dışı bulgular saptanabilir. HCV RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmalar gösterir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez (45, 70). Karaciğer kanseri KHC enfeksiyonunun geç dönem bir komplikasyonudur. KHC enfeksiyonu olanların %2,5'inde ortaya çıkar. Genellikle sirotik olgularda görülür. HCV ilişkili sirozlu hastalarda karaciğer kanser gelişme insidansı her yıl için % 2-5 olarak bildirilmiştir ve kanser riski HCV enfeksiyonu olmayanlara göre 17 kat artmıştır (69). Ülkemizde; kronik hepatit

vakalarının %70' inin, ileri evre siroz vakalarının %40' inin, HCC vakalarının %60' inin, karaciğer nakillerinin %30' unun sorumlusu HCV' dir (71). Kanser gelişmesine yol açan risk faktörleri karaciğer hastalığının ilerlemesine yol açan faktörlerle aynıdır. Sağ üst kadran ağrısı sıklıkla görülür. Bazı olgular asemptomatik olabilir. Serum alfa fetoprotein düzeyi çok yüksektir. Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konur. Görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcıdır (26).

## **2.7. HCV Enfeksiyonu Tanısı**

Akut ve kronik HCV enfeksiyonu tanısı için genellikle hem anti-HCV hem de HCV RNA testleri gerekmektedir. Virüs seviyeleri hastalığın yönetiminde yararlı bilgiler sağladığından duyarlı, kantitatif HCV RNA ölçümleri tavsiye edilmektedir. Akut ve kronik HCV enfeksiyonu ayırımı hastanın klinik prezentasyonuna bağlıdır. Semptom ya da sarılık varlığı, ALT artışı öyküsü olup olmadığı ve varsa süresi bu ayırımı önemlidir. Akut maruziyetten sonra, HCV RNA genellikle anti-HCV den önce serumda saptanabilir. HCV RNA maruziyetten sonra 2 hafta gibi kısa bir sürede saptanabilirken anti-HCV genellikle 8-12 haftadan önce saptanamaz. Hem anti-HCV hem de HCV RNA nın pozitif ve ALT seviyesinin yüksek olduğu paternde üç olasılık olabilir. Bunlar; akut hepatit C enfeksiyonu, kronik HCV enfeksiyonu alevlenmesi ve kronik hepatit C enfeksiyonlu bir bireyde akut hepatite yol açan diğer nedenlerdir. Diğer bir patern anti-HCV nin pozitif ve HCV RNA nın negatif olduğu durumdur. Bu durum akut HCV enfeksiyonunda geçici HCV RNA klirensi, yalancı pozitif ya da negatif sonuç ya da daha sık olarak HCV enfeksiyonunun iyileşme dönemini gösterebilir. HCV enfeksiyonunun iyileştiğini doğrulamak için dört-altı hafta sonra HCV RNA testinin tekrar edilmesi önerilmektedir. Negatif anti-HCV fakat pozitif HCV RNA ise akut enfeksiyonun erken dönemleri ya da immunsuprese hastalarda kronik enfeksiyonu nadiren de yalancı pozitif HCV RNA sonucunu gösterebilir. Tüm bu durumlarda 4-6 hafta sonra anti-HCV ve HCV RNA testlerinin tekrarı yararlı olacaktır. Son olarak eğer ALT seviyesi yüksek fakat anti-HCV ve HCV RNA negatif ise hem akut hem de kronik HCV enfeksiyonu dışlanabilir ve anti HCV testinin 4-6 ay sonra tekrarlanması gerekir.



Şekil 6. HCV Tanı Testleri Algoritması

Tablo 1. HCV Tanı Testleri Yorumlanması

Anti HCV	HCV RNA	Yorum
Pozitif	Pozitif	Akut ya da kronik HCV (klinik duruma ve süreye bağlı)
Pozitif	Negatif	HCV iyileşmesi, akut HCV enfeksiyonu (düşük viremi dönemi)
Negatif	Pozitif	Erken akut HCV, immunsuprese hastada kronik HCV, yalancı pozitif HCV RNA
Negatif	Negatif	HCV enfeksiyonu yokluğu

#### A) Anti-HCV:

Enzim immünoessey (EIA) yöntemiyle anti-HCV antikorlarının saptanması, HCV enfeksiyonu tanısında en sık kullanılan serolojik yöntemdir. Anti-HCV, virüs alındıktan

4-10 hafta sonra pozitifleşmektedir. Anti-HCV saptanması HCV ile karşılaşıldığını göstermektedir, bağışıklığı göstermez. Bu test, akut, kronik ve geçirilmiş enfeksiyonu ayırt ettirmez. Spontan olarak iyileşen veya KHC tedavisine yanıt alınan olgularda anti-HCV pozitifliği devam edebilmektedir (39,40). Anti-HCV testi için ikinci veya üçüncü kuşak EIA testleri kullanılmaktadır. Bağışıklığı normal kişilerde testlerin duyarlılıkları %95-99'a kadar ulaşmaktadır (41-43). Özellikle üçüncü kuşak EIA testlerinin KHC'deki yalancı negatiflik oranları %2'nin altındadır (43). AHC'nin erken döneminde ve immüno süprese hastalarda yalancı negatiflik olabildiğinden kuşkulu durumlarda HCV RNA araştırılmalıdır (39). Anti-HCV testinde yalancı pozitiflik; myelom ya da romatoid faktör pozitifliği gösteren hastalıklar gibi gamma globülinleri artıran hastalıklarda, otoimmün hastalıklarda ve aşılamalardan sonra olabilir. Özellikle anti-HCV pozitifliği saptanan düşük riskli kişilerde, HCV enfeksiyonu tanısı kesinleştirilmeden önce HCV RNA testiyle doğrulama yapılmalıdır (43). Toplumda HCV tarama stratejilerinin epidemiyolojik verilere göre belirlenmesi gerekir (39). Ülkemizde HCV prevalansı düşük olduğu için rutin HCV taramasına gerek yoktur. Anti-HCV sadece risk gruplarında araştırılabilir (72-76).

#### **B) Nükleik Asit Testleri:**

HCV RNA, HCV enfeksiyonunun tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. HCV ile karşılaştıktan 1-2 hafta sonra pozitifleşmektedir (74). HCV RNA, AHC ve KHC tanısında, perinatal bulaşmanın doğrulanmasında, antiviral tedavi yanıtının izlenmesinde, HCV ile mesleki bulaşmanın erken dönemde saptanmasında, antikor üretiminin yetersiz olması nedeniyle anti-HCV nin saptanamadığı durumlarda (HIV enfeksiyonu, hemodiyaliz hastaları vb.) ve klinik olarak şüpheli anti-HCV-negatif olguların tanısında kullanılmaktadır (75, 76). Hemodiyaliz hastalarında 6-12 aylık aralıklarla HCV RNA yinelenmelidir. HCV RNA kalitatif veya kantitatif yöntemlerle saptanabilir. Kalitatif testlerle kantitatif testlere göre çok daha düşük düzeylere (10 İÜ/ml veya 20 genom/ml) kadar HCV RNA saptanabilmektedir. AHC ve KHC tanısı için kullanılan kantitatif testlerin ise ölçebildiği alt HCV RNA düzeyinin  $\leq 15$  İÜ/ml olması önerilmektedir (39). HCV RNA, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), "real time" PZR ve "transcription-mediated amplification" gibi yöntemlerle saptanmaktadır. Sonuçların standart ve karşılaştırılabilir olması için uluslararası ünite (İÜ) olarak

bildirilmesi gerekmektedir. KHC varlığında HCV RNA, plazma ve serumda saptanmaktadır. Bazı hastalarda zaman zaman saptanabilir konsantrasyonun altına inebileceği için, kuşkulu durumlarda HCV RNA negatif çıksa da testin tekrarlanması gerekir (75, 76). Hastalara AHC tanısı koyabilmek için kuşkulu temas öyküsünün olması, akut hepatit yapacak başka nedenlerin dışlanmış olması, kronik karaciğer hastalığı öyküsünün olmaması, ALT değerinin normalin üst sınırının on katından fazla saptanması, sarılığın bulunması ve HCV RNA pozitifliğinin saptanması gerekir. Bu hastaların HCV RNA değerlerinde dalgalanmalar olabilir. HCV RNA negatif saptansa bile vireminin dışlanması için testlerin birkaç kez yinelenmesi gerekir (39,48).

### **C) HCV kor antijen testi**

Özgül monoklonal antikorlar yardımıyla HCV kor antijenlerin saptanmasına dayanır. AHC de HCV RNA'dan birkaç gün sonra saptanabilir. Kantitatif HCV RNA'nın kullanılmadığı durumlarda akut ve kronik HCV enfeksiyonu tanısında kullanılabilir. HCV RNA testlerine göre duyarlılığı düşüktür (77, 78).

### **D) Genotip Tayini**

Hangi tedavinin ne kadar süre kullanılacağına belirlenmesi için tedavi öncesinde mutlaka HCV genotip tayini yapılmalıdır (45).

### **E) Biyokimyasal Testler**

Serum transaminazları inflamasyon, fibrozis gibi karaciğer hasarının belirlenmesinde tanıda önemlidir.

### **F) Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğerde nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi, diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması, tedavi seçenekleri ve süresinin belirlenmesi gereklidir (79).

**Tablo 2.** Farklı Skorlama Sistemlerine Göre Fibrozisin Evrelendirilmesi

<b>Histolojik bulgu</b>	<b>Ishak</b>	<b>METAVIR</b>	<b>Knodell</b>
Fibrozis yok	0	0	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme	1	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme	2	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve nadir köprüleşme	3	2	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve sık köprüleşme	4	3	3
Şiddetli köprüleşme ve nadir nodül	5	3	
Siroz	6	4	4

**Tablo 3.** Modifiye Fibrozis Aktivite İndeksi

<b>A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekroz)</b>	<b>Skor</b>
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif, orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların% 50' den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların % 50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
<b>B. Konfluent nekroz</b>	<b>Skor</b>
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal septal P-S köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal septal P-S köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
<b>C. Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon</b>	<b>Skor</b>
Yok	0
Bir veya daha az odak ( $\times 100'$ lük her büyütmede)	1
2-4 odak ( $\times 100'$ lük her büyütmede)	2
5-10 odak ( $\times 100'$ lük her büyütmede)	3
10' dan fazla odak ( $\times 100'$ lük her büyütmede)	4
<b>D. Portal inflamasyon</b>	<b>Skor</b>
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/ Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

(80) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

## **G) Noninvazif Testler**

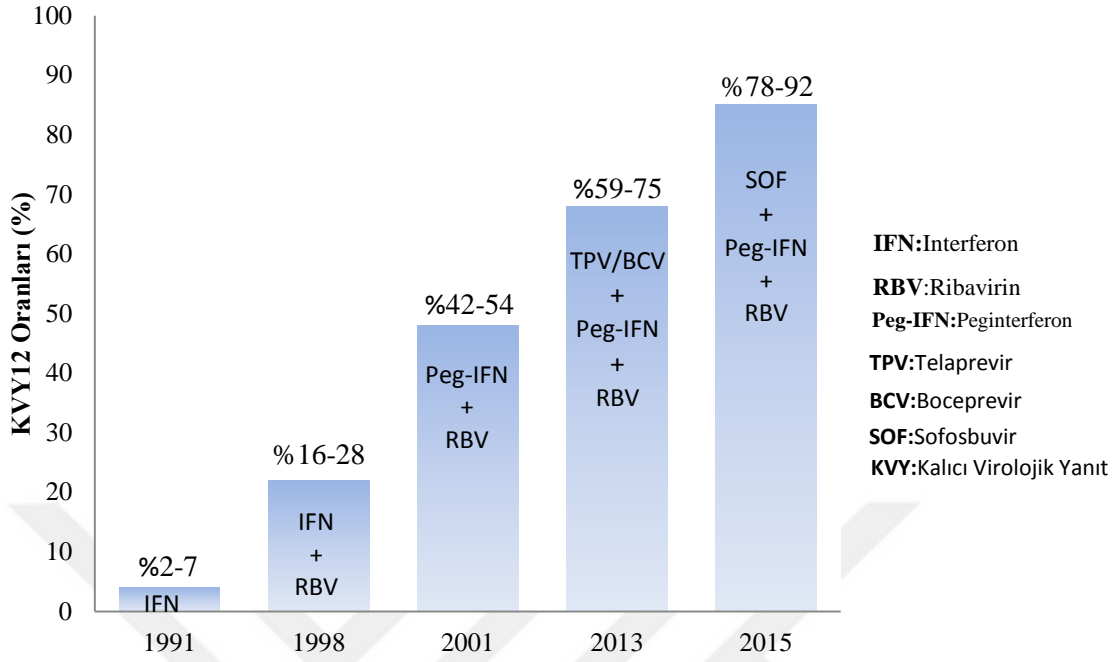
Karaciğer elastikiyetinin ultrasonografik olarak değerlendirildiği "transient" elastografi yöntemi ya da serumda araştırılan bazı biyobelirteçler karaciğer biyopsisi yerine kullanılabilir. Bu yöntemler ileri derecede fibrozis ve sirozu göstermede etkin; ancak düşük derecede fibrozu göstermede yetersiz kalabilir. Bu nedenle hastalığın şiddetini belirlemek için karaciğer biyopsisi gerekebilir (80).

## **2.8. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar**

Başarılı KHC tedavisi; tedavi sonlandıktan en az 12 hafta sonra HCV RNA'nın ölçülemeyen değerlerde olduğu KVY olarak tanımlanmıştır. KVY elde edilen hastaların en az beş yıl takibinde KVY'nin >%99 oranında devam ettiği tespit edilmiştir (81). KVY, hastalık seyrini düzeltmekte, HSK gelişim riskini, karaciğer kaynaklı morbidite, mortaliteyi ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacını azaltmaktadır (82). KVY gelişmesinin aynı zamanda kriyoglobulinemik vaskülit gibi ekstrahepatik bulgularda da azalma sağladığı gözlemlenmiştir.

1980'li yılların sonunda HCV nin keşfinden sonra tedavi ile ilgili çabalar başlamıştır. İlk olarak standart IFN tedavileri ile başlayan başarılı tedavi çalışmaları tedaviye guanozin analogu olan RBV eklenmesi, tedavi süresinin uzatılması ve daha sonra Peg-IF tedavi kullanımı ile oldukça ilerlemiştir (75, 83, 84).

Hepatit C virüsü çoğalma esnasında; E2, NS3/4A ve NS5A gibi viral replikasyon proteinlerini kullanır (27). Bu viral replikasyon proteinleri, geliştirilen anti-HCV ilaçlarının hedefindedir. IFN ve RBV gibi hepatit C virüsüne spesifik olmayan moleküllerin aksine direkt etkili antiviral ajanlar bu proteinlere özgüdür ve replikasyonu inhibe eder (85). 2011 yılında DEA'ler geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir. Bu grupta ilk onaylanan iki ilaç, Telaprevir (TPR) ve Boceprevir (BOC). 2015 yılında yeni direkt etkili antivirallerin tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde devrim yaşanmış, IFN'suz tedaviler gündeme oturmuş ve KVY oranı yaklaşık %99' lara çıkmıştır.



**Şekil 7.** Yıllara Göre KHC Tedavisinde Geliştirilen İlaçlar ve KVV Oranları (86-94) nolu kaynaklardan uyarlanmıştır.

**Tablo 4.** HCV Enfeksiyonu Tedavisiyle İlgili Tanımlamalar

<b>Biyokimyasal yanıt</b>	ALT düzeylerinin normal olmasıdır.
<b>Virolojik yanıt</b>	HCV RNA'nın kaybolmasıdır.
<b>Hızlı virolojik yanıt</b>	Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesidir.
<b>Erken virolojik yanıt (EVY)</b>	Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyinde en az iki logaritmalık azalma olması veya HCV RNA'nın kaybolmasıdır.
<b>Tedavi sonu yanıt (TSY):</b>	Tedavi sonunda ALT düzeyinin normal olması biyokimyasal yanıt, HCV RNA'nın negatifleşmesi virolojik yanıt olarak tanımlanır.
<b>Kalıcı virolojik yanıt (KVY):</b>	Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) hassas moleküler yöntemlerle serumda HCV RNA'nın saptanamaması olarak tanımlanır.
<b>Yanıtsızlık:</b>	Tedavi sonunda HCV RNA'nın pozitif kalmasıdır.
<b>Alevlenme (breakthrough):</b>	Tedavi devam ederken HCV RNA negatifleşen hastada HCV RNA'nın pozitifleşmesidir.
<b>Relaps (nüks):</b>	Tedavi sonunda virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.
<b>Parsiyel yanıt:</b>	HCV RNA'nın 2 log azalmasına rağmen 24. haftada pozitifliğinin devam etmesidir.

### **2.8.1. İnterferon (IFN)**

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

PEG-IFN'lar, bir makromolekül olan polietilen glikolün, klasik IFN molekülüne bağlanmasıyla ortaya çıkan PEG alfa 2a ve alfa 2b dir. PEG alfa 2a, 40 kilo dalton büyüklüğünde, vücut sıvılarına sızmadığından sabit dozda kullanılan bir interferondur. 180 mikrogram/hafta, subkutan kullanılır. PEG alfa 2b, 12 kilo dalton büyüklüğünde olup vücut sıvılarına sızabilmektedir. Bu nedenle kiloya ayarlı olarak 1,5 mikrogram/kg/hafta kullanılır (39).

IFN tedavileri esnasında başlıca yan etkiler: halsizlik, uykusuzluk, iştahsızlık, başağrısı, kas ağrısı, gribal enfeksiyon bulguları, irritabilite, depresyon, konsantrasyon kaybı, libido azalması, alopesi, hipotiroidi, hipertiroidi, hipoglisemi, hiperglisemi, kas ve eklem ağrılarıdır. Bunlardan en sık görüleni gribal enfeksiyon bulgularıdır (87, 95). IFN tedavisi yan etkileri fazla olduğu için genellikle zor tolere edilmektedir. Hastaların üçte birinden fazlasında doz azaltımı, yaklaşık % 10' unda ise tedavinin kesilmesi gerekmektedir (96, 97).

### **2.8.2. Ribavirin (RBV)**

RBV 1970 yılında geliştirilmiş bir guanozin analogudur ve geniş antiviral spektrumu ile interferonun sağladığı kalıcı virolojik yanıtı artırır. RBV, IFN sinyal yolağının immün modülasyonu ile antiviral etki sağlar. Rehber önerilerine uyularak uygun endikasyonlarda yeni direkt etkili antiviral tedavilere de eklendiğinde tedavi başarısını artırmaktadır.

Ribavirin etki mekanizmaları:

1) İmmünmodülatör etkili olup Th1 CD4 cevaplarını arttırarak sitotoksik T lenfositlerin aktivitesini arttırır. Böylece IFN alfa ve TNF alfa gibi antiviral sitokinlerin salınımını arttırır.

2) IFN alfa reseptörlerini uyararak virusun baskı altında tutulmasında rol oynayan konak interferon stimulated genleri uyarır. Ayrıca interferonları azaltıcı yolları engeller.

3) Inosin monofosfat dehidrogenaz (IM-PDH) inhibe ederek guanosin nükleosid oluşumunu engeller ve viral replikasyonu durdurur.

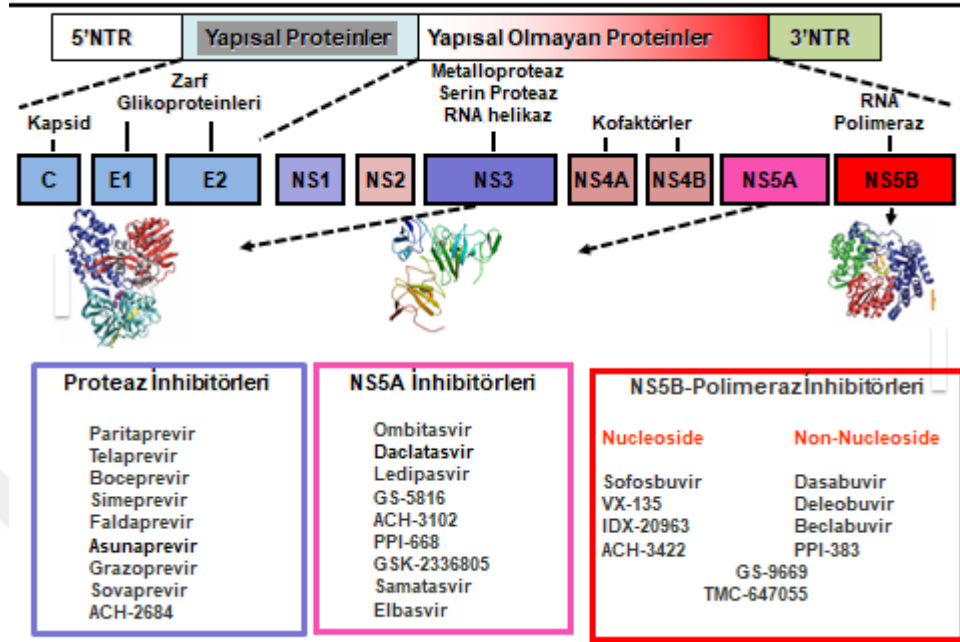
4) NS5B RNA bağımlı RNA polimerazı engeller.

5) E2, NS5A ve NS5B nin taklit edilmesi sırasında öldürücü mutagenezi destekler.

RBV kiloya ayarlı olarak oral yolla verilir. 75 kilogram ve üzeri hastalarda 1200 mg/gün; 75 kilogramın altındaki hastalarda 1000 mg/gün kullanılır. Doz sabah ve akşam olarak ikiye bölünmelidir. RBV metaboliti olan ribavirin trifosfat, eritrositlerde plazma konsantrasyonunun 60 katı birikir; hemolize ve hemolitik anemiye yol açar. Anemi tolere edilebilir sınırlarda olduğu sürece hastalarda tedavi uyumunu fazla etkilememektedir. Ayrıca; öksürük, kaşıntı, döküntü, bulantı ve dispepsi gibi gastrointestinal sistem bozuklukları, hipotansiyon ve bradikardi gibi hemodinamik değişiklikler, depresyon, iştahsızlık, başağrısı ve alopesi gibi yan etkiler de bulunmaktadır (98, 99).

HCV tedavisine başlanılan 1991 yılından bu yana klasik IFN ile 6 aylık tedaviler sonucunda %6, 48 haftalık klasik IFN tedavileri sonucunda %16, PEG-IFN ile %25, klasik IFN + RBV kombinasyonu ile %41, PEG-IFN + RBV kombinasyonu ile %54, PEG-IFN + 10,6 mg/kg dozda RBV kombinasyonu ile %61 kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir (95, 100). KVV oranları HCV genotipine göre belirgin farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda KVV oranları genotip 1 de %38-41, genotip 2 de %93, genotip 3 de %79, genotip 4 de %69 bulunmuştur (101).

### 2.8.3. Direkt Etkili Antiviraller



Şekil 8. Direkt Etkili Antiviraller ve Etki Mekanizmaları (102) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

DEA ilaçlar genel olarak etki ettikleri genom bölgesine göre; NS3/4 gen bölgesi proteinlerini etkileyen proteaz inhibitörleri, NS5A gen bölgesi inhibitörleri ve NS5B gen bölgesinde kodlanan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri ve siklofilin inhibitörleri olmak üzere dört grupta toplanır (102).

KHC tedavisinde hedef, escape (kaçış) mutasyonları ortaya çıkarmayan DEA'lerin etkin kombinasyonu ile hastalarda KVV sağlamaktır. Boceprevir (BOC) ve telaprevir (TPR) ilk onaylanan iki DEA olup; IFN ve RBV ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Bu kombinasyonlarla IFN ve RBV yan etkileri ortadan kaldırılamamıştır. 2015 yılında yeni direkt etkili antivirallerin tedaviye girmesi ile HCV tedavisinde devrim yaşanmış ve KVV oranı yaklaşık %99' lara çıkmıştır. Yeni direkt etkili antivirallerin tedaviye girmesi ile IFN'suz tedaviler gündeme oturmuştur.

#### 2.8.3.1. Proteaz İnhibitörleri

NS3/4A proteaz, immün sistemi etkisiz hale getirebilmesi ve HCV hücre siklusundaki önemli rolü ile KHC tedavisinde geliştirilen yeni ilaçlar için ideal bir hedeftir (101).

BILN 2061 ilk NS3/4A proteaz inhibitörüdür, fakat maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda kardiyak toksisite görülmesi üzerine çalışmaları durdurulmuştur (103).

TPR ve BOC 2011 yılında onay almış iki proteaz inhibitörü olup IFN ve RBV ile kombine kullanılmıştır. Her iki ilaç da KHC nedeniyle daha önce tedavi almış hastalar ve naiv hastalarda KVY oranlarını belirgin artırmıştır.

### **Telaprevir ( VX-950,TPR)**

TPR; HCV NS3/4A serin proteaz enziminin selektif alfa ketoamid peptidomimetik inhibitörü olup HCV genotip 1a ve 1b' ye karşı in vitro mükemmel antiviral aktiviteye sahiptir (104). Yapılan çalışmalarda TPR genotip 2,5 ve 6 ya karşı etkin, genotip 3' e karşı etkin bulunmamıştır (105). Genotip 4 de tedaviye eklenmesi KVY'ye belirgin etki sağlamamıştır.

TPR tedavisi alan genotip 1 hastalarda yanıt oranı relaplarda %15, breakthroughlarda %75, parsiyel yanıtlılarda %55, cevapsızlarda %37 olarak bildirilmiş (106).

Sirotik hastalarda bu yanıt %20 ye kadar düşmektedir. Yan etki oranları ise %50' nin üzerinde görülmektedir (107).

### **Bocepravir (SCH 503034,BOC)**

BOC Merck tarafından geliştirilen peptidomimetik ketoamid yapısında olan HCV NS3/4A proteaz inhibitörüdür. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda BOC'un iyi tolere edildiği ve INF+RBV ile benzer yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan in vitro çalışmalarda BOC genotip 1, 2, 5 ve 6 ya karşı etkin, genotip 3' e karşı etkin bulunmamıştır (105).

IFN'lu BOC tedavisi alan genotip 1 sirotik hastalarda KVY oranları; relaplarda %53,9, kısmi yanıtlılarda ve yanıtsızlarda %38,3 bildirilmiştir (108).

Narlaprevir (SCh 90018), BI 201335, Simeprevir (TMC435), Vaniprevir (MK-7009), Danoprevir (ITMN-191/R7227), Asunaprevir (BMS-650032), Sovaprevir (ACH-1625), GS-9256 diğer proteaz inhibitörü ilaçlar olup ülkemizde bulunmamaktadır.

### 2.8.3.2. Polimeraz İnhibitörleri

Polimeraz inhibitörlerinin hedefi konak hücrelere entegre olmayan viral proteinlerdir. HCV RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) NS5B bölgesinden kodlanır ve RNA genomunun replikasyonu için mutlak gereklidir. HCV NS5B polimerazın sahip olduğu yapısal alt birimlerin etkileşiminin, viral replikasyonu destekleyerek koordine ederek ve RNA sentezinin başlangıcı, elongasyonu ve terminasyonuna katkıda bulunduğu inanılmaktadır (109). Polimeraz inhibitörleri nükleozid inhibitörler (Nİ) ve non-nükleozid inhibitörler (NNİ) olarak ikiye ayrılır. Nİ' ler viral polimerazlar için alternatif substratlar olarak davranırken, NNİ' ler polimerazın alosterik inhibitörü gibi davranırlar. İn vitro çalışmalar Nİ'lerin, NNİ'lere oranla ilaç direncine karşı daha yüksek bariyere sahip olduğunu göstermiştir (110).

Valositabin klinik denemelerde kullanılan ilk polimeraz inhibitörüdür, fakat risk/fayda profili nedeniyle artık üzerinde çalışılmamaktadır.

#### A) Nükleozid Polimeraz İnhibitörleri

##### Sofosbuvir

SOF, HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin pangenotipik inhibitörüdür. Oral yoldan 400 mg/gün dozunda kullanılır. Emilimi yiyeceklerden etkilenmez. Büyük çoğunluğu vücutta defosforile edilerek GS-331007 nükleozid metaboliti şeklinde atılır. Atılımı %80 oranında böbreklerden, %15 dışkı yoluyla (65,66). Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Ancak ağır böbrek yetmezliği olan, glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/dak olan hastalarda kullanılmaz. Bu durumda serumda SOF düzeyi çok yüksek düzeylere çıkabilir. Diyaliz gereksinimi olan böbrek yetmezlikli hastalarda güvenilirliği ve uygun dozu belirlenmemiştir (72, 111). Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda kan düzeyi değişmezken, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda serum düzeyi 2,3 kat artmaktadır (112). SOF 12 ve 24 haftalık tedavilerde oldukça iyi tolere edilir. En yaygın gözlenen yan etkisi özellikle RBV ile kombine kullanımlarda belirgin olan yorgunluk ve baş ağrısı olup %20 oranında gözlenir. Kullanımı sırasında, klinik semptom vermeyen kreatin kinaz, amilaz ve lipaz enzimlerinde hafif yükselmeler de gözlenmiştir (72, 112, 113). SOF sitokrom p450 ile metabolize edilmez; ancak P-gp tarafından taşınır. Güçlü

P-gp indükleyici ilaçlar SOF'un plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürür ve tedavi edici etkinliğinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle SOF, rifampisin, karbamazepin, fenitoin veya sarı kantaron otu gibi P-gp'nin bilinen indükleyicileriyle birlikte kullanılmamalıdır. Diğer potansiyel etkileşimler rifabutin, rifapentin ve modafinille de ortaya çıkabilir. Antiretroviral ilaçlardan emtrisitabin, tenofovir, rilpivirin, efavirenz, darunavir/RTV ve raltegravirle yapılan çalışmalarda önemli ilaç-ilaç etkileşimleri bildirilmemiştir (72). SOF içeren tedavi rejimleri aritmi tedavisi için amiyodaron kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden aritmilere neden olabileceği için kontrendikedir.

**Merisitabin (R7128)** Oral bir sitidin nükleozid analogu olup, HCV NS5B polimerazın potent ve selektif bir inhibitörüdür. Ülkemizde kullanılmamaktadır.

### **B) Nonnükleozid Analogları**

Setrobuvir(ANA598), BI 207127, VHC-759, Filibuvir(PF-00868554), Tegobuvir (GS-9190), VHC-222 çalışmaları devam eden ajanlar olup ülkemizde bulunmamaktadır.

### **2.8.3.3. NS5A İnhibitörleri**

Ledipasvir, velpatasvir (VEL), daclatasvir (DCV)

### **2.8.3.4. Siklofilin Bağlayan Moleküller**

Debio 025 (alisporivir), NIM811, SCY-635

## **2.9. Kronik Hepatit C Tedavisinde Güncel Tedavi Yaklaşımları**

### **Sofosbuvir/Ledipasvir**

SOF/LDP, 400 mg SOF ve 90 mg LDV sabit doz kombinasyonunu içeren ilaçtır. Tek tablet şeklinde günde bir kez kullanılmaktadır. Yemeklerle alınması konusunda özel bir kullanımı bulunmamaktadır (72). LDV, NS5A replikasyon kompleksi inhibitörüdür. SOF'un başlıca atılım yolu böbrekler olmasına karşın, LDV'nin temel atılım yolu safra olup böbreklerden yaklaşık %1'i atılmaktadır. SOF/LDV uygulanmasını izleyerek SOF'un yarı ömrü 0,5 saat, başlıca metaboliti GS-331007'nin yarı ömrü ise 27 saattir. Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmemektedir. Ağır

böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı  $<30$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) olanlarda veya hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda doz güvenilirliği değerlendirilmemiştir. Ağır karaciğer yetmezliği olan ve normal karaciğer fonksiyonları olan hastalarda, LDV plazma konsantrasyonları benzerdir. Dekompanse sirozlu hastalarda bile LDV farmakokinetiğinde değişiklik görülmemiştir. SOF/LDV kombinasyon tedavisinde en sık bildirilen yan etki de yorgunluk ve baş ağrısıdır (72). SOF/LDV intestinal P-gp ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) tarafından taşınırlar. KHC tedavisi sırasında eşzamanlı olarak uygulanan P-gp indükleyici diğer ilaçlar sadece SOF plazma konsantrasyonu azaltmakla kalmaz, LDV plazma düzeyini de düşürerek tedavi etkinliğinin azalmasına yol açabilir. Ek olarak LDV P-gp ve BCRP inhibisyonu yaptığı için, eş zamanlı olarak alınacak olan P-gp ile bağlanan ilaçların intestinal emilimlerini artırarak serum düzeylerini yükseltebilir. Bu nedenle P-gp substratı olan digoksin, dabigatran başta olmak üzere aliskiren, amlodipin, buprenorfin, karvedilol, siklosporin gibi bu proteinlerle kısmen taşınan ilaçlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (72, 114, 115).

Ülkemizde 4 Mart 2015 de onay almıştır.

#### **Sofosbuvir ve Velpatasvir (VEL)**

SOF 400 mg ve VEL 100 mg içeren tek tablet formundaki ilaç ülkemizde bulunmamaktadır.

#### **Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir ve Dasabuvir**

PTV, CYP3A4 tarafından metabolize olan NS3/4 proteaz inhibitörüdür. Farmakokinetik indükleyici olarak düşük doz CYP3A inhibitörü RTV ile birlikte verilir. OBV; PTV/RTV ile kombine kullanılan bir NS5A inhibitörüdür. PTV/RTV/OBV sabit doz kombinasyonunda (75 mg/ 50mg/ 12,5 mg) günde bir kez, iki tablet şeklinde yiyeceklerle birlikte oral olarak kullanılır. Dasabuvir (DSV) ise HCV RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin nonnükleozid inhibitörüdür. DSV; CYP3A4, P-gp ve organik katyon transporter-1 molekülleri için substrattır ve karaciğerde metabolize olur (116). Genotip 1 hastalarda PTV/RTV/OBV kombinasyonu ile birlikte, günde iki kez 250 mg'lık tablet şeklinde kullanılır (117, 118). PTV, çoğunluğu karaciğerde metabolize olarak, ağırlıklı olarak safrayla atılır. OBV lineer kinetik göstererek dışkıyla atılır. DSV

karaciğerde metabolize olur. Çoğunluğu safra yoluyla olmak üzere, dışkıyla ve bir miktar da böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılır. Hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A) olan hastalarda PTV/RTV/OBV±DSV kombinasyonu için doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak orta derecede karaciğer yetmezliği (Child Pugh B) olan hastalarda bu kombinasyonun kullanılması önerilmemektedir. Ağır karaciğer yetmezliği olan (Child Pugh C) dekompanse sirozlu hastalarda PTV/RTV/OBV±DSV kullanımı kontrendikedir (76-80).

Ağır böbrek yetmezlikli hastalarda normal böbrek fonksiyonları olan kontrollere göre, PTV serum konsantrasyonunun %45, RTV konsantrasyonunun %114 ve DSV konsantrasyonunun %50 arttığı, ancak OBV konsantrasyonunun değişmediği bildirilmektedir. Yine de hafif, orta veya ağır böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması önerilmemektedir. Diyalizle kısmen de olsa PTV, OBV ve DSV'nin uzaklaştırılıp uzaklaştırılmadığı da bilinmemektedir (66). PTV/RTV/OBV ± DSV kombinasyonunda gözlenen en önemli yan etkiler baş ağrısı, yorgunluk, ishal ve mide bulantısıdır (76,78-80). Güçlü bir CYP3A4 enzim inhibitörü olan RTV bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte alındığında plazma konsantrasyonu belirgin olarak artabilir. Bazı ilaçlarla (alfuzosin, amiyodaron, astemizol, terfenadin, sisaprid, ergot türevleri, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, oral midazolam, triazolam, ketiapin, kinidin, salmeterol, arteriyel hipertansiyon için kullanıldığında sildenafil) birlikte kullanımı plazma salınımının artması nedeniyle kontrendikedir (39,67,76). Ayrıca karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampisin, sarı kantaron, enzalutamid gibi virolojik etkinliği baskılayacak enzim indükleyiciler ve azol türevi antifungaller, bazı makrolid antibiyotikler gibi PRV düzeyini artırabilecek enzim inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanımı da kontrendikedir (116).

### **Grazoprevir(GRZ) ve Elbasvir(EBV)**

GRZ, tüm HCV genotipleri üzerine etkili, HCV NS3/4A proteaz inhibitörüdür. EBV, NS5A inhibitörü olup pangenotipik etkilidir (116). Henüz ülkemizde kullanım onayı almamıştır.

## **Asunaprevir ve Daklatasvir**

Asunaprevir (ASV), ikinci kuşak NS3 proteaz inhibitörü, daclatasvir ise pangenotipik etkili potent NS5A gen bölgesi inhibitörü bir DEA ilaçtır. Ülkemizde henüz kullanımı yoktur (116).

## **Simeprevir**

NS3/4 proteaz inhibitörüdür. Ülkemizde henüz onay almamıştır

## **Ribavirin (RBV)**

### **Kronik Hepatit C Güncel Tedavi Rehber Önerileri**

KHC tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozları ve uygulama şekilleri aşağıda özetlenmiştir.

**Tedavi Naif veya Tedavi (PegIFN + RBV) Deneyimli, Sirotik Olmayan veya Kompanse Sirotik Hastalarda Tedavi HCV Genotip 1'le İnfekte Hastalarda Tedavi:**

#### **HCV Genotip 1a Enfeksiyonu Tedavisi**

1.Naif, sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV 8-12 hafta, PTV/RTV/OBV+DSV+RBV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/ EBV 12 hafta (HCV RNA  $\leq$ 800 000 İÜ/ml olan veya EBV direnci saptanmayan hastalarda), GRZ/EBV+RBV 16 hafta (HCV RNA  $>$ 800 000 İÜ/ml veya EBV direnci saptanırsa), SOF+DCV 12 hafta veya SOF+SMV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.

2. Naif, sirotik hastalarda SOF/LDV 12 hafta, PTV/RTV/OBV+DSV+RBV 24 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta (HCV RNA  $\leq$ 800 000 İÜ/ml olan veya EBV direnci saptanmayan hastalarda), GRZ/EBV+RBV 16 hafta (HCV RNA  $>$ 800 000 İÜ/ml veya EBV direnci saptanırsa), SOF/DCV 12 hafta, SOF/DCV±RBV 24 hafta veya SOF/SMV±RBV 24 hafta (Q80K mutasyonu yoksa) süreyle kullanılmalıdır.

3.Tedavi deneyimli, sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV 12 hafta, SOF/LDV+RBV 12 hafta (tedavi öncesi direnç gösterilirse), SOF/LDV 24 hafta, PTV/RTV/OBV+DSV+RBV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta (HCV RNA  $\leq$ 800 000 İÜ/ml olan veya EBV direnci saptanmayan hastalarda),

GRZ/EBV+RBV 16 hafta (HCV RNA >800 000 İÜ/ml veya EBV direnci saptanırsa), SOF/DCV 12 hafta, SOF/DCV+RBV 12 hafta (tedavi öncesi direnç gösterilirse), SOF/DCV 24 hafta veya SOF/SMV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.

4. Tedavi deneyimli, kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV 12 hafta (tedavi öncesi direnç gösterilirse), SOF/LDV 24 hafta, PTV/RTV/OBV+DSV+RBV 24 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta (HCV RNA  $\leq$ 800 000 İÜ/ml veya EBV direnci saptanmayan hastalarda), GRZ/EBV+RBV 16 hafta (HCV RNA >800 000 İÜ/ml veya EBV direnci saptanırsa), SOF/DCV+RBV 12 hafta (tedavi öncesi direnç gösterilirse), SOF/DCV±RBV 24 hafta veya SOF/SMV±RBV 24 hafta (Q80K mutasyonu yoksa) süreyle kullanılmalıdır (72, 113).

### **HCV Genotip 1b İnfeksiyonu Tedavisi**

1. Naif, sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV 8-12 hafta, PTV/RTV/OBV+DSV 8-12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta veya SOF/DCV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.

2. Naif, sirotik hastalarda SOF/LDV, PTV/RTV/OBV+DSV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta, SOF/DCV 12 hafta, SOF/DCV±RBV 24 hafta veya SOF/SMV±RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.

3. Tedavi deneyimli, sirotik olmayan hastalarda SOF/LDV, PTV/RTV/OBV+DSV, SOF/VEL, GRZ/EBV, SOF/DCV veya SOF/SMV kombinasyonlarından birisi 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.

4. Tedavi deneyimli, sirotik hastalarda SOF/LDV±RBV 12 hafta, SOF/LDV 24 hafta PTV/RTV/OBV+DSV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta, SOF/DCV 12 hafta, SOF/DCV±RBV 24 hafta veya SOF/SMV±RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır (72, 113).

### **HCV Genotip 2'yle İnfekte Hastalarda Tedavi:**

HCV genotip 2 enfeksiyonunda SOF'un VEL veya DCV ile kombinasyonu öncelikli önerilen tedavi rejimleridir.

1. Naif veya tedavi deneyimli, sirotik veya sirotik olmayan hastalarda SOF/VEL ya da SOF/DCV kombinasyon tedavileri günde tek doz olarak 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.

2. Alternatif olarak SOF+RBV kombinasyonunun 12 hafta süreyle kullanılabileceği bilinmelidir.

### **HCV Genotip 3'le İnfekte Hastalarda Tedavi:**

SOF'un VEL veya DCV ile kombinasyonu öncelikli olarak önerilen tedavi rejimleridir(113, 119). Bu kombinasyonlara RBV eklenmesinin tedavi deneyimli ve NS5A Y93H direncinin saptandığı tüm hasta gruplarında KVV oranlarını artırdığı saptanmıştır (120).

- 1 Naif, sirotik olmayan hastalarda SOF/VEL veya SOF/DCV kombinasyon tedavileri 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- 2 Naif, sirotik hastalarda SOF/VEL 12 veya 24 hafta, SOF/ VEL+RBV 12 hafta (NS5A Y93H direnci saptanırsa) veya SOF/DCV±RBV kombinasyonu 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- 3 Tedavi deneyimli, sirotik olmayan hastalarda SOF/VEL 12 veya 24 hafta, SOF/VEL+RBV 12 hafta (NS5A Y93H direnci saptanırsa), SOF/DCV 12 veya 24 hafta veya SOF/DCV+RBV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- 4 Tedavi deneyimli, sirotik hastalarda SOF/VEL+RBV 12 hafta, SOF/VEL 24 hafta veya SOF/DCV+RBV kombinasyonu 24 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- 5 Alternatif olarak PegIFN+RBV, SOF+RBV, PegIFN+RBV+SOF kombinasyonlarından birisinin 12 hafta süreyle kullanılabilmektedir.

### **HCV Genotip 4 ile Enfekte Hastalarda Tedavi:**

Günümüzde bu hasta grubunda kullanılabilecek oral antiviral ilaç seçenekleri arasında SOF/LDV, PTV/RTV/OBV, SOF/VEL, GRZ/EBV, SOF/DCV ve SOF/SMV olmak üzere altı ilaç kombinasyonu ön plana çıkmaktadır. DSV'nin HCV genotip 4'e karşı etkinliği yoktur (72, 113).

- 1 Naif, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV, PTV-RTV/OBV+RBV, SOF/VEL, GRZ/EBV, SOF+DCV veya SOF+SMV kombinasyon tedavilerinden birisi 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
- 2 Tedavi deneyimli, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV 12 hafta, SOF/LDV 24 hafta, PTV-RTV/OBV+RBV 12 hafta, SOF/VEL 12 hafta, GRZ/EBV 12 hafta (HCV RNA  $\leq$ 800 000 İÜ/ml veya önceki tedaviye nüks gelişen hastalarda), GRZ/EBV+RBV 16 hafta (HCV RNA  $>$ 800 000 İÜ/ml veya önceki tedaviye yanıtız veya alevlenme gelişen hastalarda), SOF+DCV+RBV 12 hafta, SOF+DCV 24 hafta, SOF+SMV+RBV 12 hafta veya SOF+SMV 24 hafta tedavi seçeneklerinden birisi kullanılmalıdır.

### **HCV Genotip 5 veya 6'yla Enfekte Hastalarda Tedavi:**

1. Naif, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV veya SOF/VEL veya SOF+DCV kombinasyon tedavileri 12 hafta süreyle kullanılmalıdır.
2. Tedavi deneyimli, sirotik olmayan veya kompanse sirotik hastalarda SOF/LDV+RBV 12 hafta, SOF/LDV 24 hafta, SOF/VEL 12 hafta, SOF+DCV+RBV 12 hafta veya SOF+DCV 24 hafta tedavi seçeneklerinden birisi kullanılmalıdır
3. Alternatif olarak PegIFN+RBV veya PegIFN+RBV+SOF kombinasyonlarından birisi 12 hafta süreyle kullanılabilir (72, 113).

### **Dekompanse Sirotik Hastalarda Tedavi**

Dekompanse sirozu olan (CTP-B ve CTP-C 12 puana kadar), karaciğer transplantasyon listesinde olmayan ve eşlik eden hastalıkları bulunmayan hastalar hemen tedavi edilmelidir .

Dekompanse sirotik hastalarda IFN içeren rejimler, proteaz inhibitörleri kullanılmamalıdır. Orta ya da şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda SMV, PTV, GRZ/EBV bazlı rejimler kullanılmamalıdır .

### **Tedavi Seçenekleri**

1. HCV genotip 1 hastalarda SOF/LDV+RBV veya SOF/VEL+RBV veya SOF/DCV+RBV kombinasyon tedavileri 12 hafta süreyle kullanılmalıdır (72, 113, 124, 125).
2. HCV genotip 2, MELD skoru <18-20 ve HSK'sı olmayan hastalarda SOF/VEL+RBV ya da SOF/DCV+RBV 12 hafta süreyle kullanılmalıdır (125).
3. HCV genotip 3, MELD skoru <18-20 ve HSK'sı olmayan hastalarda SOF/VEL+RBV ya da SOF/DCV+RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır (125).
4. HCV genotip 2 veya 3, HSK'lı hastalarda dahil SOF/VEL+RBV 12 hafta veya SOF/DCV+RBV (600 mg) 12 hafta süreyle kullanılmalıdır (126-128).
5. HCV genotip 4, 5, 6 MELD skoru <18-20, HSK'sı olmayan hastalarda SOF/LDV+RBV (600 mg) 12 hafta, SOF/VEL+RBV 12 hafta veya SOF/DCV+RBV (600 mg) 12 hafta süreyle kullanılmalıdır (129-131).
6. RBV kullanımının kontrendike olduğu durumlarda ya da hasta RBV'yi tolere edemiyorsa SOF/LDV, SOF/VEL veya SOF/DCV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır. HCV genotip 3 enfeksiyonu için SOF/DCV kombinasyonu öncelikli olarak yeğlenmelidir (116, 124, 132-135).

HCV genotip 1 veya 4 ile enfekte ve önceki SOF tedavisi başarısız olan hastalarda SOF/LDV+RBV (600 mg) veya SOF/VEL+RBV 24 hafta süreyle kullanılmalıdır (51).

## **2.10. Yeni Tedavi Rejimlerinin Yan Etkileri**

DEA ilaçlarla tedavinin kesilmesine neden olabilecek ciddi yan etkilerin görülme sıklığı düşüktür, genelde iyi tolere edilirler.

### **SOF/LDP Yan Etkileri**

SOF/LDV tedavisini 8, 12, 24 hafta kullananlarda tedaviyi yan etki nedeniyle kesme oranları sırasıyla %0, <%1 ve %1; SOF/LDV+RBV kombinasyonunda ise sırasıyla <%1, %0 ve %2 olarak bildirilmektedir. Klinik çalışmalarda plaseboyla karşılaştırıldığında yorgunluk ve baş ağrısı en sık görülen yan etkilerdir. İshal, bulantı, uykusuzluk da bildirilen yan etkilerdir. SOF/LDV'nin RBV ile kombinasyonunda yan etkiler tek başına RBV kullanımıyla benzerdir. SOF alan hastalarda böbrek fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon SOF bazlı tedavi alan az sayıda hastada bildirilmiştir; ancak nedensel bağlantı kesin olarak kanıtlanamamıştır (121).

### **SOF/VEL Yan Etkileri**

SOF/VEL alan hastalarda en sık görülen yan etkiler, yorgunluk ve baş ağrısıdır. SOF/VEL, RBV ile kombine kullanıldığında görülen yan etkiler RBV monoterapisine benzerdir (116) .

### **Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir Yan Etkileri**

En sık görülen yan etkiler; kaşıntı, yorgunluk, bulantı, asteni, uykusuzluk ve cilt reaksiyonlarıdır. Daha sık görülen yan etkiler RBV ile ilişkilidir; ancak kaşıntı üç DEA kombinasyonunda da görülebilir. ALT, AST ve bilirubin artışı görülebilmektedir. Araştırmaların sonucunda ciddi yan etkilerin oranının <%2,5 olduğu ve yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmesi oranının %1-2 olduğu bildirilmektedir. Hemoglobin miktarında azalma RBV ile ilişkilidir ve genelde tedavi başlangıcından sonra dördüncü haftada saptanmaktadır. Hemoglobin düzeyindeki azalma olursa RBV dozu ayarlanmalıdır (116).

Asemptomatik serum ALT yükselmeleri genellikle tedavide başlangıcından sonra dört hafta içinde görülür; ancak tedavinin devamına rağmen müdahalesiz geriler ve bu tabloya bilirubin artışları eşlik etmez. Hastalarda hemolizle ilişkili ve PTV'nin bilirubin transportunu inhibe etmesine bağlı geçici indirekt bilirubin artışları bildirilmektedir; bu artışlar RBV eklenip eklenmemesiyle farklılık göstermemektedir. Sirotik hastalarda total bilirubin artışıyla daha sık karşılaşılmaktadır. Östrojen içeren tedavilerle beraber kullanımı ALT düzeylerinde yükselme riskini arttırır (116).

### **Grazoprevir/elbasvir:**

En sık görülen yan etkiler, halsizlik, baş ağrısı ve bulantıdır. GRZ/ EBV'nin RBV'siz kombinasyonu daha iyi tolere edilmektedir. Bazı hastalarda asemptomatik ALT yükselmeleri saptanmıştır (116).

### **Daklatasvir:**

DCV'in SOF ile kombinasyonunda yorgunluk, baş ağrısı ve bulantı görülebilir (116).

### **Simeprevir:**

SMV'nin SOF ile 12 haftalık kombinasyon tedavisinde bildirilen en sık yan etkiler, baş ağrısı, yorgunluk, bulantı, uykusuzluk ve kaşıntıdır. SMV tedavisi sırasında döküntü ve

fotosensitivite görülebilir. Bu nedenle güneşten korunma önlemleri gereklidir. RBV almayan hastalarda daha az olmakla beraber; indirekt bilirubin artışı olabilir (116).

**Ribavirin:**

RBV içeren tedavilerde anemi en önemli yan etkidir. Hemogloblin düzeylerinde azalma RBV ile kombine DEA alan hastalarda RBV'siz rejimlere göre daha sık ve fazladır. RBV'ye maruz kalan tüm hayvanlarda ciddi teratojenik ve embriyosidal etkiler gösterilmiştir. Doğurganlık döneminde olan tüm kadınlara ve cinsel partnerlerine tedavi süresince ve tedaviden sonraki 6 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi uygulamaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir (39). Hemogloblin <10 gr/dl olursa, ribavirin dozu 200 mg düşürülmeli; hemogloblin <8,5 gr/dl olursa da RBV kesilmelidir (39). Ayrıca baş dönmesi, yorgunluk, taşikardi, uykusuzluk, iştah kaybı, psikolojik yan etkiler, bulantı, mide ağrısı, cilt reaksiyonları, nefes darlığı, tat değişikliği gibi yan etkiler de görülebilmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniklerinde 2016-2017 yılları arasında izlenmiş ve izlenmekte olan, daha önce antiviral tedavi kullanmamış (naif) veya kullanmış (deneyimli), yeni DEA tedavileri kullanan, KHC enfeksiyonu tanısıyla takip ve tedavi edilen genotip 1 ve 4 hastalar dâhil edilmiştir. Tedaviler, Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'nin 2016 ve 2017 güncel önerileri eşliğinde;

Genotip 1 için:

- 1) PTV/ RTV/OBV+DSV 12 hafta (RBV li veya RBV siz)
- 2) SOF/LDV 24 hafta
- 3) SOF/LDP 12 hafta (RBV'li veya RBV'siz)
- 4) PTV/ RTV/OBV+DSV + RBV 24 hafta olarak;

Genotip 4 için:

- 1) PTV/RTV/OBV +RBV 12 hafta
- 2) SOF / LDP 12 hafta (RBV li ya da RBV siz)
- 3) SOF / LDP 24 hafta olarak düzenlendi.

Primer sonlanım noktası tedavi sonrası 12. hafta HCV RNA negatifliği (KVY) olarak belirlendi. Tüm hastalardan tedavi öncesi batın ultrasonu ve rutin laboratuvar tetkikleri istendi. Naif hastalara kontrendikasyon yoksa biyopsi yapıldı. Tedavi deneyimli hastalara gereklilik halinde biyopsi planlandı.

#### **Çalışmaya dâhil edilme kriterleri**

1. 18 yaş ve üzeri, en az altı ay boyunca HCV RNA' sını pozitif olan ve kompanse karaciğer hastalığına sahip, genotipi 1 ve 4 olan KHC hastaları
2. Tanı anında HCV RNA değerlerinin saptanabilir olması
3. Naif veya deneyimli hastalar

## **Çalışmada dikkate alınan parametreler**

1. Cinsiyet
2. Yaş
3. Tanı anındaki ALT ve hemoglobin ve platelet değerleri
4. Tanı anındaki HCV RNA düzeyi
5. Tanı anındaki karaciğer fibrozis ve modifiye KNOVELL histolojik aktivite indeksi (HAI)
6. Tanı anındaki komorbid hastalıklar
7. Daha önceki tedavi deneyimi
8. Genotip
9. Tedavi bitiminde ve tedavi sonlandıktan sonraki 12. haftadaki HCV RNA düzeyleri

İzlemde KHC hastalarının tedavi sürelerine göre; 12 hafta tedavi alanlarda, 4.-8.-12. haftalarda; 24 hafta tedavi alanlarda, ek olarak 16.-20.-24. haftalarda HCV RNA düzeylerine ve biyokimyasal parametrelerine bakıldı. Tedavi bitiminden sonraki 12. haftada HCV RNA düzeyleri kontrol edildi. Bu değerler tedavi öncesi değerleri ile karşılaştırıldı. RBV alanlarda hemoglobin değerleri sık aralıklarla kontrol edildi. İlaçlara bağlı yan etkiler takip edildi.

Hastaların tanı anındaki verileri ile oral antiviral ilaç kullanımı sonrasındaki değerlendirmelerinde; virolojik cevap kriteri olarak HCV RNA değerinin <15 IU/mL olması olarak kabul edildi (122). HCV RNA saptanmasında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time PCR) platformu olan Cobas Taqman HCV test, version 2.0 (Roche Molecular Systems) kullanıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 23 for Windows paket programı ile yapıldı. Veriler parametrik ya da nonparametrik olmalarına göre düzenlendi. Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde sonuçlar; Parametrik olanlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde; nonparametrik olanlar ortanca  $\pm$  minimum/maximum olarak değerlendirildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Independent Samples T Test; nonparametrik verilerin

karşılaştırılmasında Mann Whitney U Test kullanıldı. Anlamlılık derecesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğinde KHC tanısıyla takipli, genotip 1 ve 4 enfeksiyonu olan, naif ve deneyimli toplam 129 hasta çalışmaya dâhil edildi. Üç hastanın tedavisi ilk dört haftada gözlenen ciddi yan etkiler (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, bilirubin artışı) nedeniyle kesildi. Bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. 126 hasta ile çalışma sonlandırıldı.

Hastaların 64'ü (%50,8) erkek hasta olup; erkek hastaların yaş ortalaması 59,2 (25-80) (minimum-maksimum). Hastaların 62'si (%49,2) kadın hasta olup; yaş ortalaması 59 (31-73) (minimum- maksimum) idi. Genotip 1 hasta grubunun 34' ü naif, 60'ı tedavi deneyimli toplam 94 hasta; genotip 4'te ise 12'si naif, 20'si tedavi deneyimli toplam 32 hasta vardı. Genotip 1a hasta grubunda 15'i non sirotik, ikisi sirotik hasta olmak üzere toplam 17 hasta; genotip 1b de 55'i nonsirotik, 22'si sirotik olmak üzere toplam 77 hasta vardı. Genotip 4 hasta grubunda da 26'sı nonsirotik, altısı sirotik toplam 32 hasta vardı.

**Tablo 5. Tüm Hastaların Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları**

	GENOTİP 1A		GENOTİP 1B		GENOTİP 4	
	Sirotik N=2	Nonsirotik N=15	Sirotik N=22	Nonsirotik N=55	Sirotik N=6	Nonsirotik N=26
<b>YAŞ</b> (Ortalama±standart sapma)	64.5±3.5	57±13	63.9±8.3	59.1±13.5	51.6±16.6	59±12
<b>CİNSİYET</b> (erkek/total)	½	9/15	12/22	23/55	4/6	15/26
<b>BKİ(kg/boy²)</b>	26.5±3.3	27.6±3.7	26.8±3.4	26.3±3.4	25.4±2.2	27.6± 3.2
<b>TEDAVİ REJİMİ</b>						
SOF/LDV/RBV	-	2	4	2	1	1
SOF/LDV	2	5	12	20	2	13
PTV-RTV/OBV + DSV	-		6	33		
PTV-RTV/OBV ± DSV +RBV	-	8			3	12
<b>KC HİSTOLOJİSİ</b>						
HAI (ortalama)	7	7.3	8.2	5.4	7	
Fibrozis(ortalama)	4.5	2.6	4.9	2.2	4.3	
ISHAK 4 ve Üzeri						
ISHAK 3 ve Altı						
<b>TEDAVİ SÜRESİ</b>						
12 hafta	0	10	10	36	4	14
24 hafta	2	5	12	19	2	12
+Ribavirin	0	10/15(%67)	4/22(%18)	2/55(%3,6)	5(%71)	13(%50)
<b>TEDAVİ DENEYİMLİ</b>						
			15/22	33/55	2/6	19/26
<b>HCV RNA (log)</b> (ortalama±standart sapma)						
	6.4±0	5.7±0.3	5.8±0.6	6.1±0.6	5.8±0.6	6.1±0.6
<b>LABORATUVAR</b>						
ALT (Başlangıç)	85±11	59 (19-179)	67±30	39 (21-223)	33 (17-138)	32 (14-114)
AST (Başlangıç)	89±12	38±12	68±32	35(18.1)	42±19.7	32±12
INR (Başlangıç)	1.1	0.9	1	1	1	1±0.8
PT (Başlangıç)	8.5	9	10.1	8.7	9.3	9
PLT (Başlangıç)	1.8x10 <sup>5</sup>	2.6 x10 <sup>5</sup>	1.5x10 <sup>5</sup>	2.5x10 <sup>5</sup>	2.0x10 <sup>5</sup>	2.2x10 <sup>5</sup>
Hgb (Başlangıç)	14.6±3	15.6±1.4	14.8±1.8	14.5±1.2	14.7±2	14.6±1.3

### Genotip 1a Nonsirotik Hasta Grubu

On (%60) deneyimli hasta, beş (%40) naif hasta olmak üzere toplam 15 hasta tedavi edildi. Deneyimli hastaların yedisi bir kez standart INF/RBV, ikisi iki kez standart INF/RBV, biri de standart tedavi sonrasında INF/RBV+TPR kombinasyonu almıştı. Tedavi deneyimli ve naif hastaların başlangıç HCV RNA logaritmaları ortalama ± standart sapma 5.7 ± 0.1 (p=0.6) olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sekiz hastaya güncel kılavuzların rehberliğinde PTV/RTV/OBV+DSV rejimi, yedi hastaya ise SOF/LDP tedavi rejimi verildi. On hastanın tedavisine RBV eklenerek 12 hafta tedavi verildi, beş hastaya RBV'siz SOF/LDP tedavisi 24 hafta verildi.

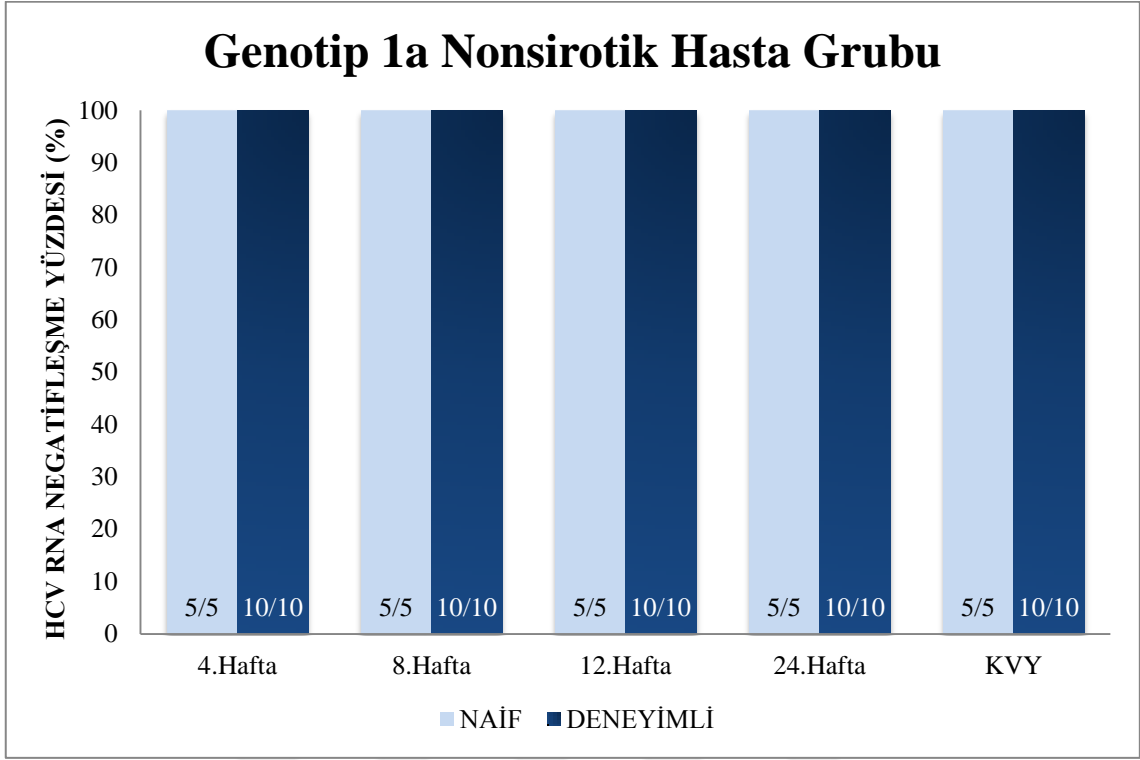
G1a nonsirotik hasta grubunda deneyimli (TPR deneyimli hasta dahil) ya da naif tüm hastalarda 4. haftadan itibaren HCV RNA negatifleşmesi gerçekleşti. Tedavi sonrası 12. haftada KVV elde edildi. Gruplar arasında etkinlik açısından fark gözlenmedi ( $p=1$ ).

Tedavi esnasında ciddi yan etki gelişmedi. Nonsirotik hasta grubunda siroza ilerleyiş gözlenmedi. Tedavi esnasında ve takibinde dekompanse bulgusu gelişmedi. Hastaların takibinde karaciğer transplantasyonu gereksinimi olmadı.

Genotip 1a nonsirotik hasta grubunda SOF/LDV rejimi ve PTV/RTV/OBV+DSV rejimi güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir.

**Tablo 6.** Genotip 1a Nonsirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları

<b>HASTALAR</b>	<b>n (%)</b>
<b>Naif Hasta</b>	5/15 (%40)
<b>Deneyimli Hasta</b>	10/15(%60)
<b>Önceki Tedavi</b>	
Standart	7/15 (%46)
Proteaz İnhibitörü	3/15 (%20)
<b>Önceki Tedaviye Yanıtı</b>	
Nüks	9/15 (%60)
Yanıtız	1/15 (%7)
Yan Etki	0
<b>Tedavi Süresi(Hafta)</b>	
12 hafta	11/15 (%73)
24 hafta	5/15 (%33)
<b>+RBV</b>	11/15(%73)
<b>HCV RNA (log) (Ortalama±Standart Sapma)</b>	5.7±0.3
<b>Tedavi Yanıtları (Hafta)</b>	
4. Hafta	15/15 (%100)
8. hafta	15/15 (%100)
12. hafta	15/15 (%100)
24. hafta	5/5 (%100)
KVV	16/16 (%100)



**Şekil 9.** GT1a Nonsirotik Naif / Deneyimli Hastalarda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları

### Genotip 1a Sirotik Hasta Grubu

Hasta sayısı iki olup her ikisi de deneyimli Child Pugh A hastalarıdır.

Hastaların bir tanesi IF+RBV deneyimli, diğeri IF+RBV+TPR deneyimli idi. Bir hasta yanıtızsız, bir hasta da nüks hasta idi. Her iki hasta da SOF/LDP rejimi ile 24 hafta tedavi edildi. Her iki rejimine de RBV eklenmedi. Tedavi takibinde 4. haftadan itibaren iki hastada da HCV RNA negatifleşmesi gerçekleşti. Tedavi sonrası 12. haftada KVV elde edildi.

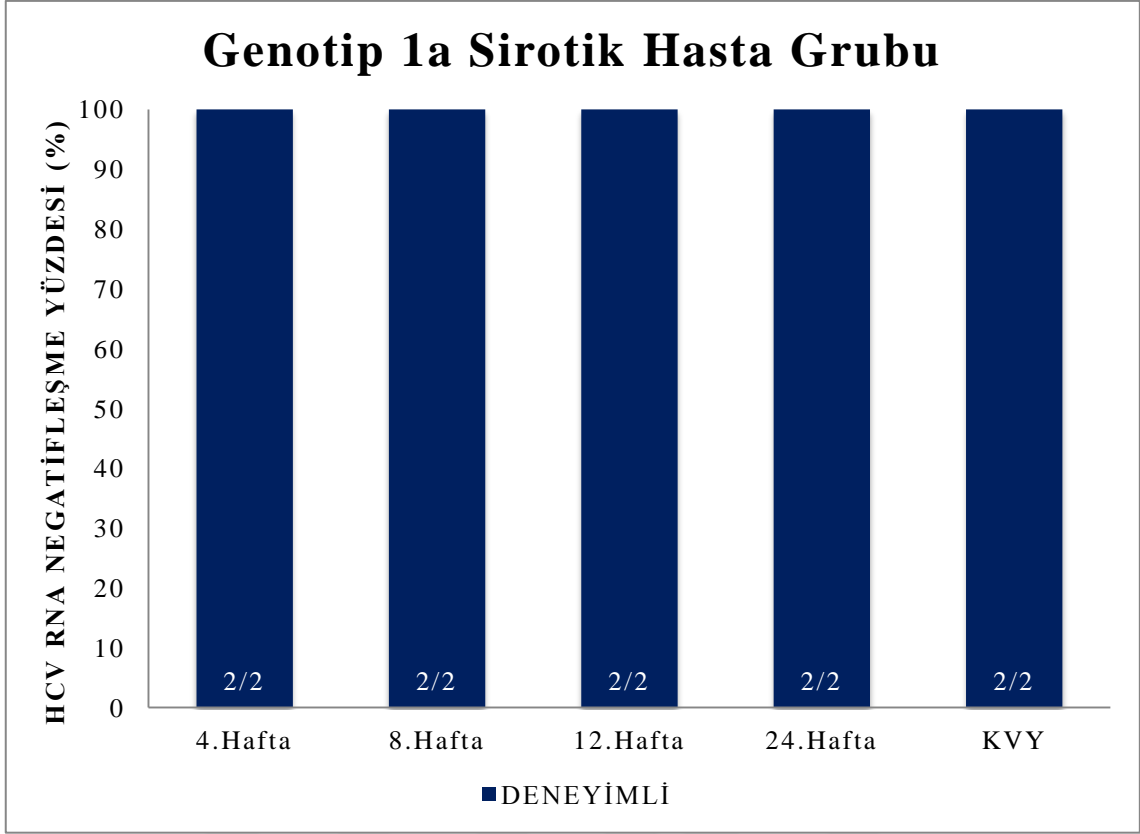
Genotip 1a sirotik ve non sirotik hasta gruplarında başlangıç HCV RNA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.05$ ). Sirotik hasta grubunda hasta sayısı az olmakla birlikte başlangıç HCV RNA düzeyleri daha yüksekti. Buna rağmen 4.haftadan itibaren tedavi yanıtı ve takibinde fark izlenmedi.

Tedavi esnasında ciddi yan etki gelişmedi. Nonsirotik hasta grubunda siroza ilerleyiş gözlenmedi. Tedavi esnasında ve takibinde dekompanasyon bulgusu gelişen hasta olmadı. Hastaların takibinde karaciğer transplantasyonu gereksinimi olmadı.

Genotip 1a sirotik hasta grubunda SOF/LDP rejimi güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir.

**Tablo 7.** Genotip 1a Sirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları

<b>HASTALAR</b>	<b>n (%)</b>
<b>Naif Hasta</b>	0
<b>Deneyimli Hasta</b>	2 (%100)
<b>Önceki Tedavi</b>	
Standart	1/2 (%50)
Proteaz İnhibitörü	1/2 (%50)
<b>Önceki Tedaviye Yanıtı</b>	
Nüks	1/2 (%50)
Yanıtsız	1/2 (%50)
Yan Etki	-
<b>Tedavi Süresi (Hafta)</b>	
12 hafta	0
24 hafta	2/2 (%100)
<b>+RBV</b>	2/2 (%100)
<b>HCV RNA( log) (Ortalama±Standart sapma)</b>	6.4±0
<b>Tedavi Yanıtları(Hafta)</b>	
4. hafta	2/2 (%100)
8. hafta	2/2 (%100)
12. hafta	2/2 (%100)
24. hafta	2/2 (%100)
KVY	2/2 (%100)



**Şekil 10.** GT1a Sirotik Deneyimli Hastalarda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları

### Genotip 1b Nonsirotik Hasta Grubu

Hasta sayısı 55 olup bunların 33'ü (%60) deneyimli; 22'si (%40) naif hasta idi. Hastaların 27'si standart IF/RBV, beşi standart IF/RBV tedavisi sonrası nüks yada tedavi başarısızlığı nedeniyle PI içeren IF/RBV (üç hasta TPR, iki hasta BOC) alan hastalardı. Bir hasta da TPR kombinasyonuna alerjik reaksiyon geliştikten sonra BOC'lu tedavi alıp yanıt alınamayan hastaydı. Deneyimli hastaların 14'ü nüks, 13'ü yanıtız, altısı da yan etkiler nedeniyle tedavisi tamamlanamayan hastalardı. Tedavi deneyimli olan hastaların başlangıç HCV RNA logaritması ortalama±standart sapma  $5,9 \pm 0,5$  olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,3$ ). Naif hastaların başlangıç HCV RNA logaritması ise ortalama±standart sapma  $6,1 \pm 0,7$  olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,8$ ).

Hastaların 33'ü PTV/RTV/OBV + DSV rejimi ile 22'si SOF/LDP rejimi ile tedavi edildi. SOF/LDP alan iki hastanın tedavisine RBV eklendi. 19 hasta 24 hafta; 36 hasta 12 hafta tedavi aldı.

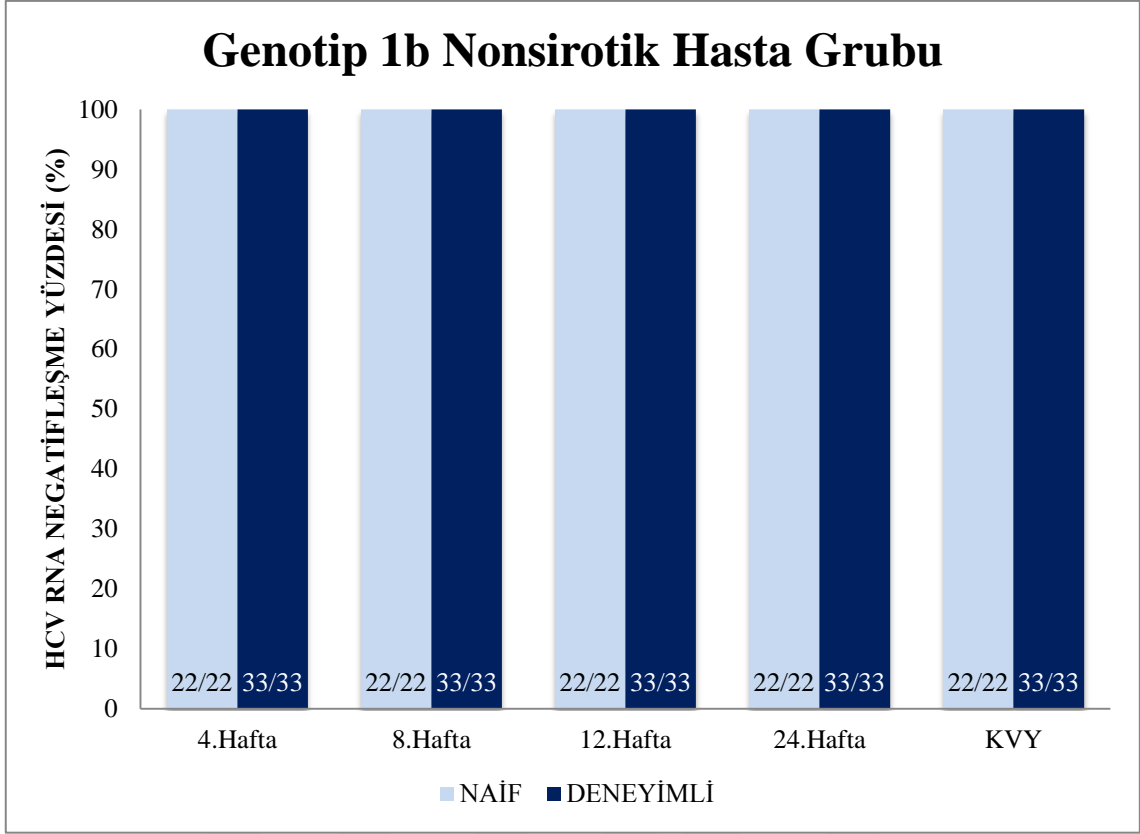
Tedavi yanıtlarına bakıldığında 4. haftadan itibaren tüm hastalarda HCV RNA negatifleşmesi gerçekleşti. Tedavi sonrası 12. haftada KVV elde edildi. Gruplar arasında etkinlik açısından fark gözlenmedi (p=1).

Tedavi esnasında ciddi yan etki gelişmedi. Nonsirotik hasta grubunda siroza ilerleyiş gözlenmedi. Tedavi esnasında ve takibinde dekompanse bulgusu gelişen hasta olmadı. Hastaların takibinde karaciğer transplantasyonu gereksinimi olmadı.

Genotip 1b nonsirotik hasta grubunda SOF/LDP rejimi ve PTV/OBV/RTV + DSV rejimi güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir.

**Tablo 8.** Genotip 1b Nonsirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları

<b>HASTALAR</b>	<b>n (%)</b>
<b>Naif Hasta</b>	22/55 (%40)
<b>Deneyimli Hasta</b>	33/55 (%60)
<b>Önceki Tedavi</b>	
Standart	27/55 (%49)
Proteaz İnhibitörü	6/55 (%10)
<b>Önceki Tedaviye Yanıtı</b>	
Nüks	14/55 (%42)
Yanıtsız	13/55 (%40)
Yan Etki	6/55(%18)
<b>Tedavi Süresi(Hafta)</b>	
12 hafta	36/55 (%65)
24 hafta	19/55 (%35)
<b>+RBV</b>	2/55 (%3.6)
<b>HCV RNA( log)(Ortalama+Standart sapma)</b>	6.1±0.6
<b>Tedavi Yanıtları(Hafta)</b>	
4. Hafta	55/55 (%100)
8. hafta	55/55 (%100)
12. hafta	55/55 (%100)
24. hafta	19/19 (%100)
KVV	55/55 (%100)



**Şekil 11.** GT1b Nonsirotik Naif/Deneyimli Hastaların Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları

### Genotip 1b Sirotik Hasta Grubu

Hasta sayısı 22 olup bunların 15'i (%60) deneyimli, yedisi (%40) naif idi. Hastaların 10' u bir kez standart IF/RBV tedavisi, dördü standart IF/RBV tedavisi sonrası nüks ya da tedavi başarısızlığı nedeniyle PI içeren IF/RBV tedavisi, bir hasta da yan etki geliştiğinden dolayı üç kez tedavi almıştı. Deneyimli hastaların ikisi nüks, dokuzu primer yanıtızsız, dördü de yan etki nedeniyle tedavisi tamamlanamamış hastalardı. Naif hastalarda HCV RNA başlangıç logaritması ortalama±standart sapma  $5,8 \pm 0,3$  ( $p=0,06$ ), deneyimli hastalarda ortalama± standart sapma  $5,8 \pm 0,6$  olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,6$ ).

Altı hastaya PTV/RTV/OBV + DSV, 16 hastaya SOF/LDP rejimi verildi. Dört hastanın tedavisine RBV eklendi ve bu hastaların tedavi süresi 12 hafta olarak düzenlendi. RBV almayan 18 hastanın altısının tedavi süresi 12 hafta olarak düzenlendi.

Toplam 10 hastaya 12 hafta,12 hastaya da 24 haftalık tedavi verildi.

Tedavi yanıtlarına bakıldığında 4. haftadan itibaren bir hasta hariç HCV RNA negatifleşmesi gerçekleşti. Bu hasta bir kez standart IF/RBV tedavine yanıtızsız ve HAI'si 6 olan kompanze sirotik bir hastaydı. Bu hastanın da 8. hafta itibariyle HCV RNA negatifleşmesi gerçekleşti. Bu hasta dahil tüm hastalarda KVV elde edildi. 4.haftada HCV RNA' sı negatifleşmeyen bir hasta olmasına rağmen tedavi yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,3).

Genotip 1b hastaların sirotik olup olmamasına göre HCV RNA başlangıç logaritmaları arasında fark yoktu. Sirotik olmayan hastalarda ortalama±standart sapma  $6\pm0,6$  (p=0,3), sirotik hastada ortalama±standart sapma  $5,8\pm0,6$  olup istatistiksel olarak fark saptanmadı (p=0,3).

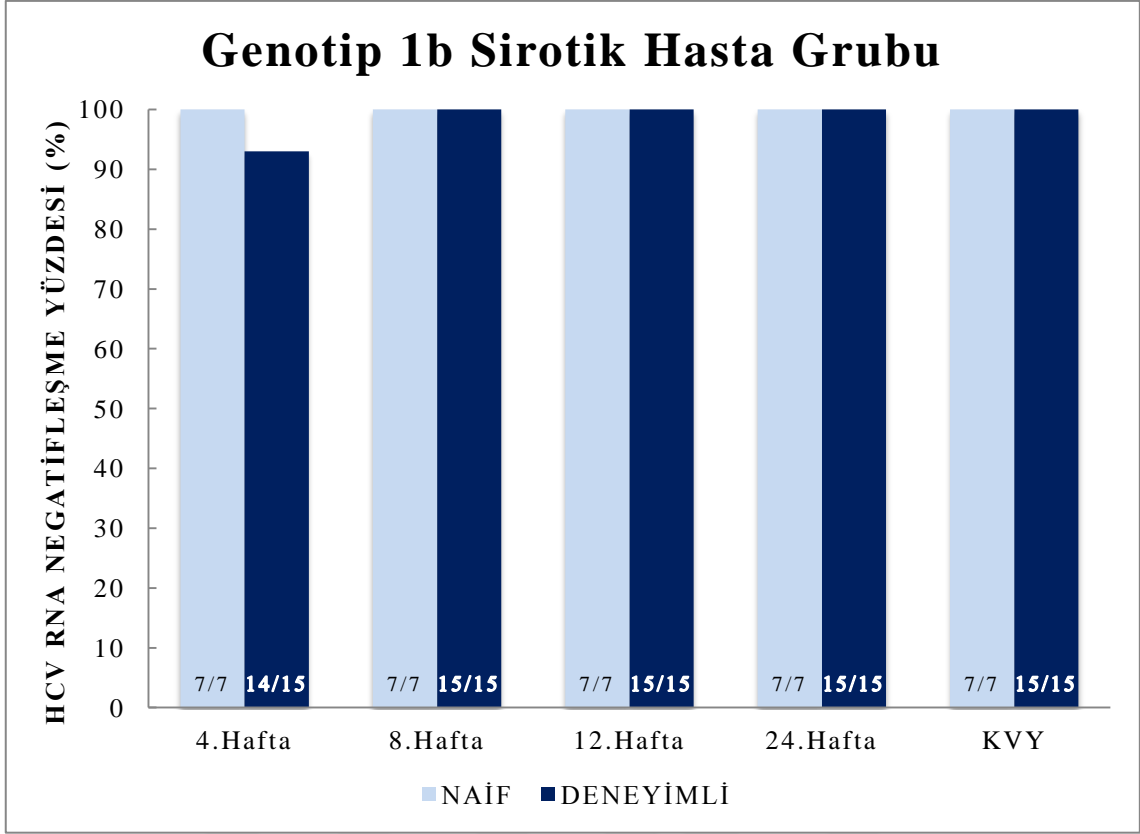
Genotip 1 b sirotik ve non sirotik hastalarda başlangıç HCV RNA değerleri arasında fark yoktu. Tedavinin 4-8-12-24. haftalarında sirotik ve nonsirotik hastalarda HCV RNA negatifleşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=1). Bütün hastalarda KVV elde edildi.

Tedavi esnasında ciddi yan etki gelişmedi. Nonsirotik hasta grubunda siroza gidiş olmadı. Tedavi esnasında ve takibinde dekompanstasyon bulgusu gelişen hasta olmadı. Hastaların takibinde karaciğer transplantasyonu gereksinimi olmadı.

SOF/LDV ve PTV/RTV/OBV + DSV rejimleri güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir.

**Tablo 9.** Genotip 1b Sirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları

<b>HASTALAR</b>	<b>n (%)</b>
<b>Naif Hasta</b>	7/22 (%31)
<b>Deneyimli Hasta</b>	15/22 (%69)
<b>Önceki Tedavi</b>	
Standart	10/22 (%45)
Proteaz İnhibitörü	5/22 ( %22)
<b>Önceki Tedaviye Yanıtı</b>	
Nüks	2/22 (%9)
Yanıtsız	9/22 (%40)
Yan Etki	4/22 (%18)
<b>Tedavi Süresi (Hafta)</b>	
12 hafta	10/22 (%45)
24 hafta	12/22 (%55)
<b>+RBV</b>	4/22(%18)
<b>HCV RNA( log) (Ortalama+Standart sapma)</b>	5.8±0.6
<b>Tedavi Yanıtları</b>	
4 hafta	21/22 (%95)
8 hafta	22/22 (%100)
12 hafta	22/22 (%100)
24 hafta	12/12 (%100)
KVY	22/22 (%100)



**Şekil 12.** GT1b Sirotik Naif / Deneyimli Hastalarda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları

#### Genotip 4 Nonsirotik Hasta Grubu

Hasta sayısı 26 olup bunların 18'i (%69) deneyimli, 8'i (%31) naif hasta idi. Deneyimlilerin 17'si bir kez standart IF/RBV tedavisi, bir hasta standart tedavi sonrası TPR içeren rejim almıştı. Deneyimlilerin 12'si nüks, beşi yanıtız, biri de yan etki nedeniyle tedavisi tamamlanamayan hasta idi. Tedavi deneyimli olan hastaların başlangıç HCV RNA logaritması ortalama±standart sapma  $6,4 \pm 0,4$  ( $p=0,2$ ); naif hastaların ise  $5,8 \pm 1$  ( $p=0,2$ ) olup istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Toplam 25 hasta PTV/RTV/OBV rejimi, bir hasta SOF/LDP rejimi ile tedavi edildi. 13 hastanın tedavisine RBV eklendi. 12 hasta 24 hafta, 14 hasta da 12 hafta tedavi edildi.

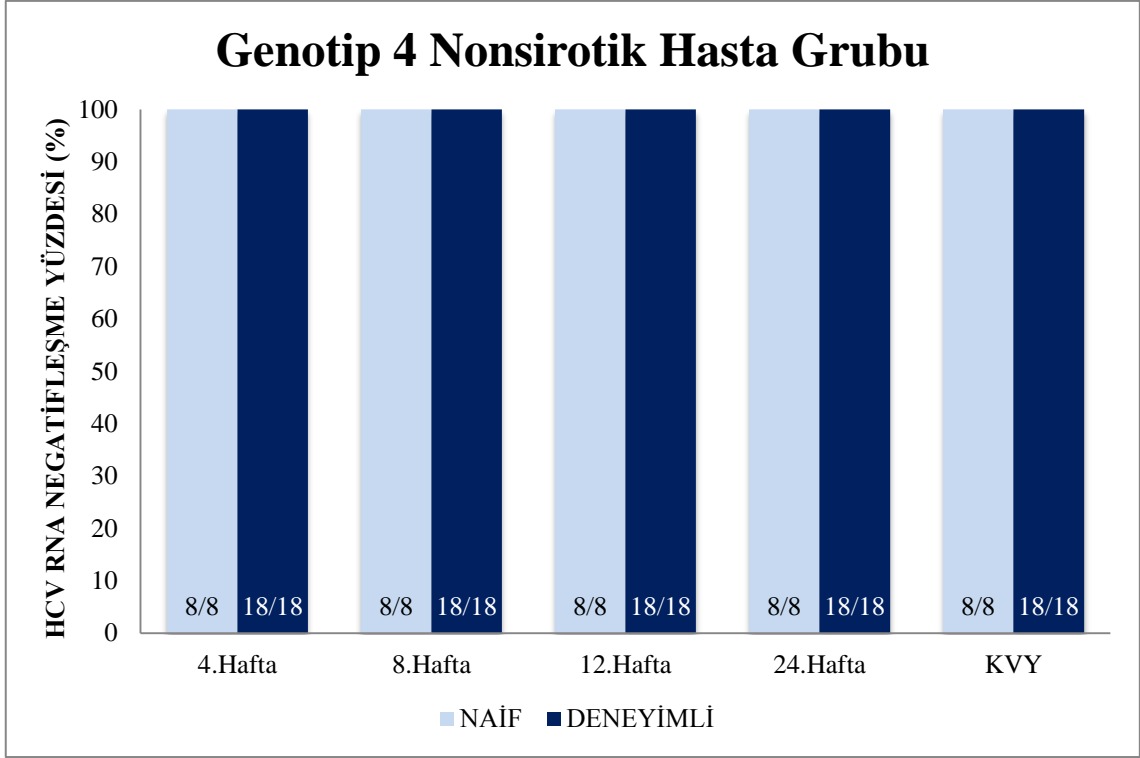
Tedavi yanıtlarına bakıldığında 4. haftadan itibaren tüm hastalarda HCV RNA negatifleşmesi gerçekleşti. Bütün hastalarda KVV elde edildi. Gruplar arasında etkinlik açısından fark gözlenmedi ( $p=1$ ).

Tedavi esnasında ciddi yan etki gelişmedi. Nonsirotik hasta grubunda siroza ilerleyiş gözlenmedi. Tedavi esnasında ve takibinde dekompanseasyon bulgusu gelişen hasta olmadı. Hastaların takibinde karaciğer transplantasyonu gereksinimi olmadı.

SOF/LDV ve PTV/RTV/OBV rejimleri güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir.

**Tablo 10.** Genotip 4 Nonsirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları

<b>HASTALAR</b>	<b>n (%)</b>
<b>Naif Hasta</b>	8/26 (%31)
<b>Deneyimli Hasta</b>	18/26 (%69)
<b>Önceki Tedavi</b>	
Standart	17/26 (%65)
Proteaz İnhibitörü	1/26 (%4)
<b>Önceki Tedaviye Yanıtı</b>	
Nüks	12/26 (%46)
Yanıtsız	5/26 (%19)
Yan Etki	1 (%4)
<b>Tedavi Süresi(Hafta)</b>	
12 Hafta	14/26 (%54)
24 Hafta	12/26 (%46)
<b>+RBV</b>	13(%50)
<b>HCV RNA( log)</b>	
<b>(Ortalama+Standart sapma)</b>	6.1±0.6
<b>Tedavi Yanıtları(Hafta)</b>	
4.Hafta	26/26 (%100)
8.Hafta	26/26 (%100)
12.Hafta	26/26 (%100)
24. Hafta	12/12 (%100)
KVY	26/26 (%100)



**Şekil 13.** GT4 Nonsirotik Naif / Deneyimli Hastalarda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları

### Genotip 4 Sirotik Hasta Grubu

Hasta sayısı altı olup bunların ikisi (%33) deneyimli, dördü naif hasta idi. Deneyimli hastaların biri bir kez, diğeri iki kez standart IF/RBV tedavisi almıştı. Deneyimlilerin biri nüks, diğeri yanıtızsız hastaydı. Tedavi deneyimli olan hastaların HCV RNA başlangıç logaritması ortalama±standart sapma  $5,7\pm 0,1$  ( $p=0,1$ ), naif hastalarınki ise  $6,2\pm 0,7$  ( $p=0,4$ ) idi. Başlangıç HCV RNA ları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Hastaların üçü PTV/RTV/OBV rejimi, üçü de SOF/LDP rejimi aldı. Beş hastanın tedavisine RBV eklendi. İki hasta 24, dört hasta 12 hafta tedavi aldı.

Tedavi yanıtlarında ise 4. haftadan itibaren tüm hastalarda HCV RNA negatifleşmesi gerçekleşti. Tedavi sonrası 12. haftada KVY elde edildi.

Genotip 4 hastalarda HCV RNA başlangıç logaritması sirotik grupta ortalama±standart sapma  $6,2\pm 0,6$  ( $p=0,9$ ), non sirotik grupta  $6\pm 0,6$  ( $p=0,6$ ) olup istatistiksel anlamlı fark

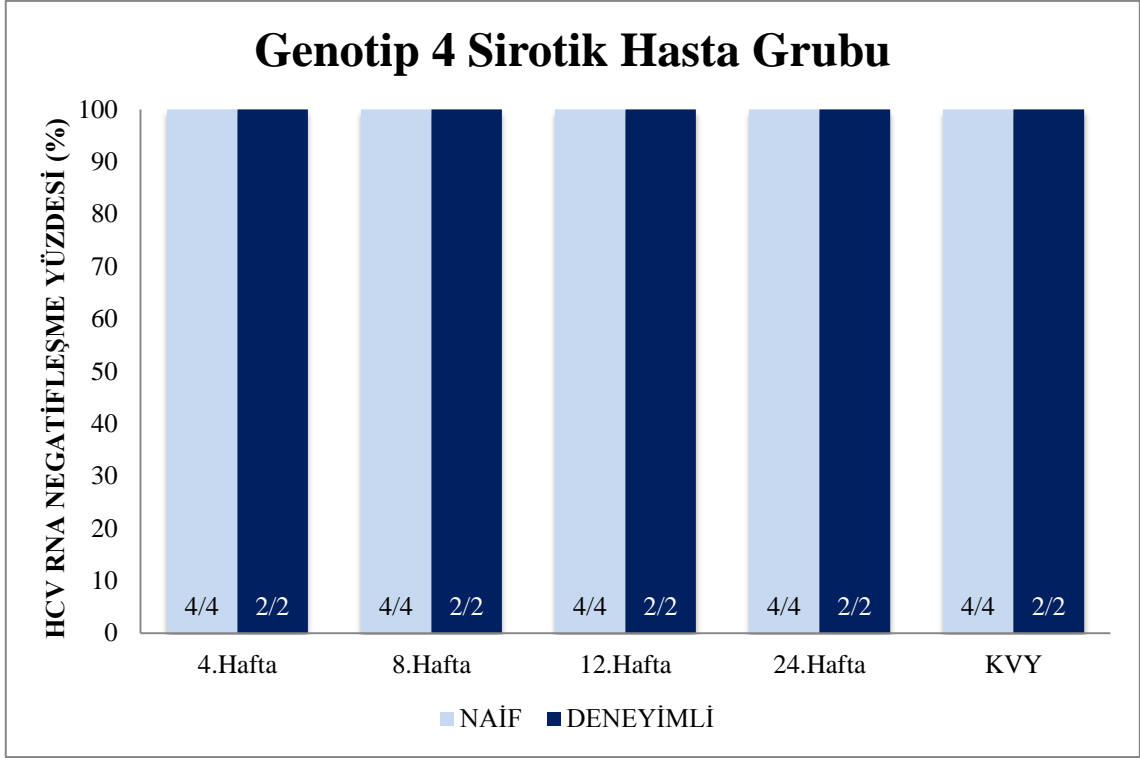
izlenmedi. Tüm hastaların 4. haftadan itibaren HCV RNA' sı negatifleşti. PTV/RTV/OBV ve SOF/LDP tedavisi alan sirotik veya nonsirotik gruplar arasında tedavi etkinliği açısından fark gözlenmedi (p=1).

Tedavi esnasında ciddi yan etki gelişmedi. Nonsirotik hasta grubunda siroza ilerleyiş gözlenmedi. Tedavi esnasında ve takibinde dekompanse bulgusu gelişen hasta olmadı. Hastaların takibinde karaciğer transplantasyonu gereksinimi olmadı.

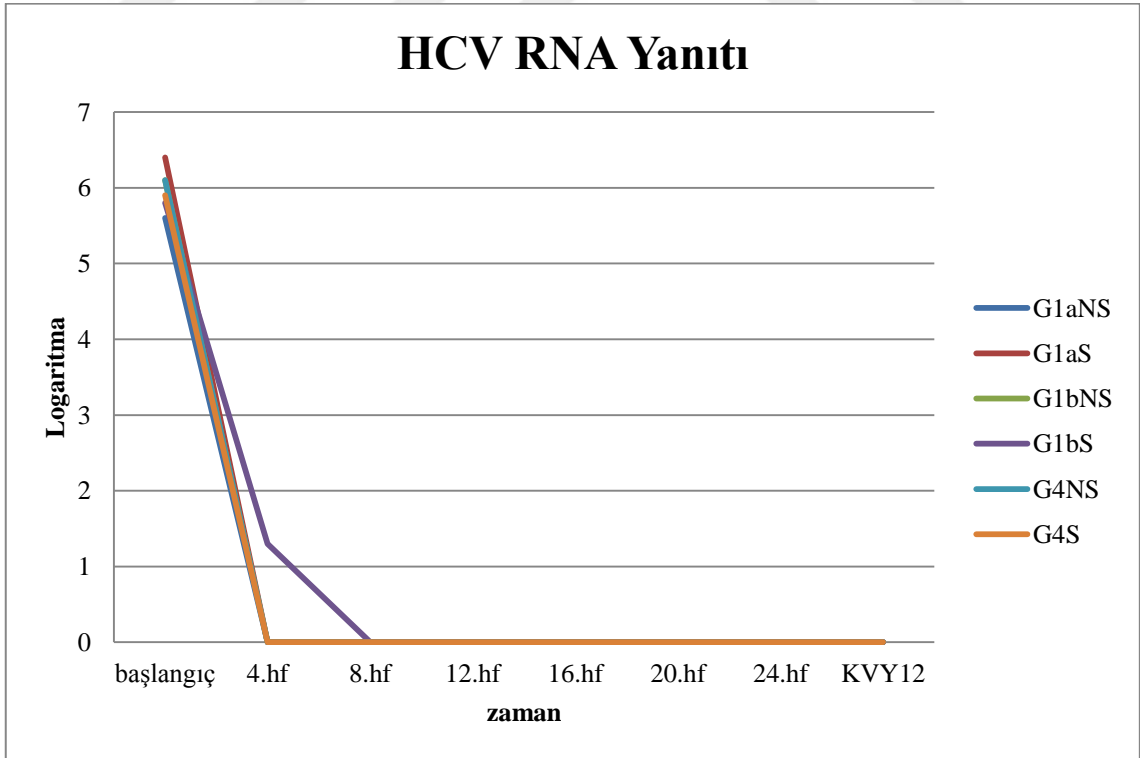
LDV/SOF rejimi ve PTV/RTV/OBV rejimi güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir.

**Tablo 11.** Genotip 4 sirotik Hasta Grubunun Demografik Verileri ve Laboratuvar Bulguları

<b>HASTALAR</b>	<b>n (%)</b>
<b>Naif Hasta</b>	4/6 (%67)
<b>Deneyimli Hasta</b>	2/6 (%33)
<b>Önceki Tedavi</b>	
Standart	2/6 (%33)
Proteaz İnhibitörü	0
<b>Önceki Tedaviye Yanıtı</b>	
Nüks	1/6 (%16)
Yanıtsız	1/6 (%16)
Yan etki	0
<b>Tedavi Süresi (Hafta)</b>	
12 hafta	4/6 (%67)
24 hafta	2/6 (%33)
<b>+RBV</b>	5/6 (%80)
<b>HCV RNA( log) (Ortalama+Standart sapma)</b>	5.8±0.6
<b>Tedavi Yanıtları (Hafta)</b>	
4. hafta	6/6 (%100)
8. hafta	6/6 (%100)
12 hafta	6/6 (%100)
24 hafta	2/2 (%100)
KVY	6/6 (%100)



**Şekil 14.** GT4 Sirotik Naif/Deneyimli Hasta Grubunda Haftalara Göre HCV RNA Negatifleşme Oranları



**Şekil 15.** Tüm Grupların Tedavi Haftalarına Göre HCV RNA Yanıtlarının Karşılaştırılması

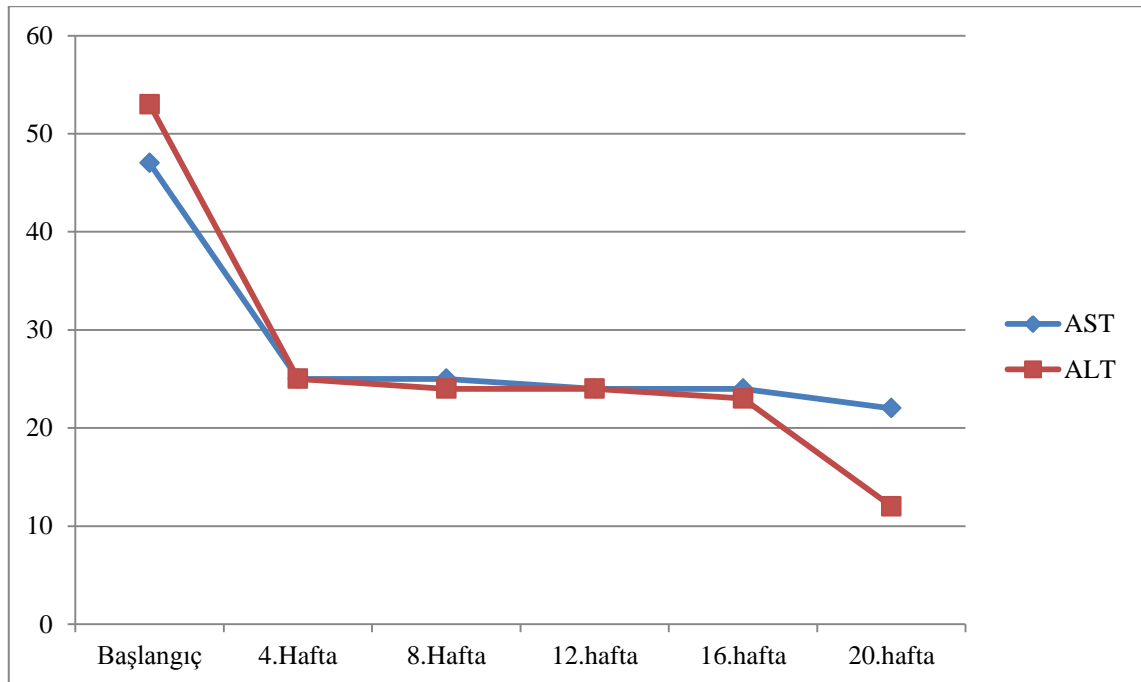
## Tedavi Öncesi, Tedavi Takibi ve Tedavi Sonundaki Laboratuvar Değerleri

Hastaların tedavi haftalarına göre AST-ALT ve platelet değerleri takip edildi. Tüm hasta grublarında tedavi sonunda AST-ALT değerlerinde düşme saptandı. Başlangıç ve tedavi sonu AST değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,00). Başlangıç ve tedavi sonu ALT değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,00).

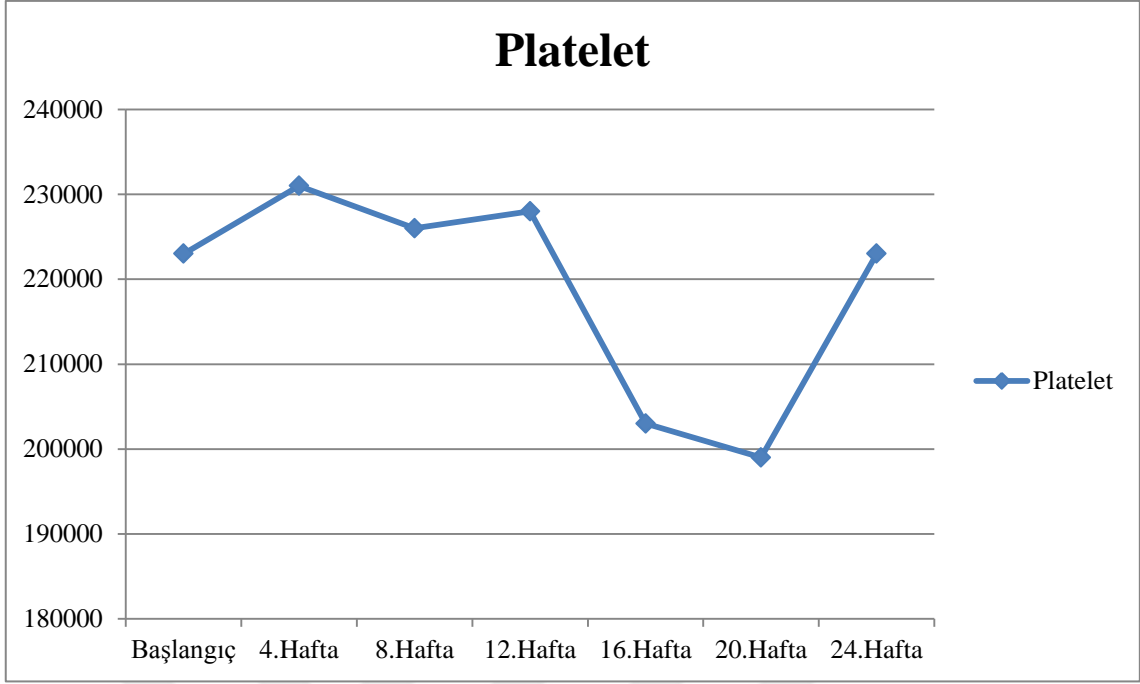
Hastaların başlangıç ve tedavi sonu platelet değerlerinde anlamlı değişim saptanmadı (p=0,51).

**Tablo 12.** Tüm Hasta Gruplarında Tedavi Haftalarına Göre AST-ALT-Platelet Değerleri (ortalama±standart sapma)

	AST IU/ml (ortalama±standart sapma)	ALT IU/ml (ortalama±standart sapma)	PLATELET $10^3/\mu\text{l}$ (ortalama±standart sapma)
Başlangıç	46.7±29.6	52.8±35.8	$223 \times 10^3 \pm 74 \times 10^3$
4.Hafta	24.8 ±13.2	25.3±23.4	$231 \times 10^3 \pm 68 \times 10^3$
8.Hafta	25.1±14.3	24.3±15.5	$226 \times 10^3 \pm 81 \times 10^3$
12.Hafta	24.4±11.8	23.5±11.1	$228 \times 10^3 \pm 76 \times 10^3$
16.Hafta	24±6.9	22.6±12.9	$203 \times 10^3 \pm 57 \times 10^3$
20.Hafta	21.9±7.9	12.1±12.6	$199 \times 10^3 \pm 66 \times 10^3$
24.Hafta	11.9±11.3	12.1±12.6	$211 \times 10^3 \pm 62 \times 10^3$



**Şekil 16.** Tüm Hasta Gruplarında Tedavi Haftalarına Göre AST-ALT Değişimi



**Şekil 17.** Tüm Hasta Gruplarında Tedavi Haftalarına Göre Platelet Değişimi (10<sup>3</sup>/μl)

## YAN ETKİLER

Çalışmaya toplam 129 hasta dahil edildi. Üç hasta ciddi yan etkiler nedeniyle 4. haftadan sonra tedaviye devam edemediği için çalışmadan çıkarıldı. Bu hastaların üçü de PTV/RTV/OBV içeren tedavi rejimleri almaktaydı. Üç hastanın da takibinde bilirubin yüksekliği gelişti. Bu hastaların ikisi genotip 1, diğeri genotip 4 idi. Genotip 4 hastanın tedavisinin 1. haftasında, genotip 1 hastalarında 3. ve 4. haftalarda tedavi kesilmesini gerektirecek, ileri derecede bilirubin yüksekliği gelişti (%2,3). SOF/LDP alan grupta ciddi yan etki görülmedi.

Hastaların %10 unda tolere edilebilen yan etkiler görüldü. SOF/LDP +RBV alan 10 hastanın üçünde halsizlik, ikisinde anemi gelişti. RBV'siz SOF/LDP alan 54 hastadan sadece bir hastada halsizlik gelişti (%1,8). PTV/RTV/OBV + DSV + RBV alan sekiz hastanın birinde halsizlik ve anemi, birinde de ağızda aftöz lezyonlar görüldü (%25). Bu lezyonlar semptomatik tedavi ile geriledi. RBV'siz PTV/RTV/OBV + DSV rejimi alan 39 hastanın ikisinde bulantı görüldü (%5,1). PTV/RTV/OBV + RBV alan 15 hastanın üçünde halsizlik, birinde anemi gözlemlendi (%26). RBV alan hastalarda hemoglobin değerlerinde düşme mevcut olup ilaç dozlarında değişim gereksinimi olmadı.

**Tablo 13.** Tedavi Rejimleri ve Yan Etkiler n(%)

	<b>SOF/LDP</b> n=54 n(%)	<b>SOF/LDP+RBV</b> n=10 n(%)	<b>PTV/RTV/OBV</b> + DSV n=41 n(%)	<b>PTV/RTV/OBV</b> + DSV +RBV n=8 n(%)	<b>PTV/RTV/OBV</b> +RBV n=16 n(%)
<b>Yan Etki</b>					
<b>Gelişmeyen</b>	53(%98)	5(%50)	37(%90)	6(%75)	11(%69)
<b>Halsizlik</b>	1(%1,8)	3(%30)	-	1(%12,5)	3 (%19)
<b>Bulantı</b>	-	-	2(%4,8)	-	-
<b>Anemi</b>	-	2(%20)	-	1(%12,5)	18(%6)
<b>Dermatolojik</b>	-	-	-	1(%12,5)	-
<b>Yan Etki</b>					
<b>CİDDİ YAN ETKİ</b>					
<b>Grade 3-4</b>					
<b>Bilürubin</b>	-	-	2(%4,8)	-	1(%6)
<b>Yükseklığı</b>					
<b>AST/ALT nin</b>	-	-	-	-	-
<b>5 kat artışı</b>					

## 5. TARTIŞMA

Tüm dünyada yaklaşık 200 milyon kişi HCV ile enfektedir. Bu hastaların %30' unda dekompanzasyon veya HCC gelişmektedir. Sonuçta kronik HCV hepatiti olan hastaların %25'inde siroz oluşur ve bunların da önemli bir kısmında HSK gelişir (1).

Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin primer amacı; hepatit C virüsünü eradike ederek, karaciğer nekroinflamasyonu, fibrozis, siroz, HCC ve nihayetinde ölüm gibi, HCV ile ilişkili hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonların önlenmesidir. Tedavinin hedefleri arasında serum aminotransferazlarının normalizasyonu, HCV RNA' nın serumda saptanamaması, karaciğerdeki histolojik bulguların iyileşmesi yer almaktadır. Günlük pratikte KVV bu hedeflerin indirekt değerlendirilmesinde kullanılır. KVV sağlanan hastalarda, yanıtın hastaların büyük bir kısmında sürekli olduğu, klinik iyileşme ve hastalığın durması ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli izlem çalışmaları KVV'ye ulaşılmasının hastaların %99' undan fazlasında HCV enfeksiyonunun kürüne tekabül ettiğini göstermiştir. Sirozlu hastalarda ise HCV eradikasyonu dekompanzasyon oranını azaltmakta, ayrıca HCC riskini de tam olarak ortadan kaldırmaya da azaltmaktadır (81).

Günümüzde KHC tedavisinde yeni DEA ajanlar kullanılmaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde takip ve tedavi edilen KHC hastalarında SOF/LDP ve PTV/RTV/OBV ± DSV rejimlerinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirildi. Hastaların takibinde; HCV RNA' da azalma ve negatifleşme oranları, tedavi öncesi ve sonrası ALT-AST değerleri, platelet değerlerindeki değişim, ilaç yan etkileri karşılaştırmalı olarak izlendi.

Dünya genelinde en sık görülen HCV alt tipi genotip 1'dir (23). Bir çalışmada Dünya'da genotip dağılımları ortalaması genotip 1; %46, G3; %22, G2; 13%, ve G4; %13 saptanmış (123). Ülkemizde HCV genotiplendirme ile ilgili yapılan çalışmalarda dünya genelinde olduğu gibi genotip 1b en sık görülen tip olarak saptanmış ve genotip 1b'nin görülme sıklığı %60-100 Aralığında bildirilmiştir (31, 32). Bizim hastalarımızda en sık görülen HCV genotipi 1b olup Dünya'dan ve ülkemizden bildirilen sonuçlarla benzer bulunmuştur. Ancak hastalarımızın %25 i genotip 4 enfeksiyonu olup; genotip 4

enfeksiyonu dünya geneline göre daha sık görülmektedir. HCV genotip 4 hastalarında IFN / RBV tedavisiyle kalıcı virolojik yanıt ortalama %35'tir. Bu düşük oran nedeniyle genotip 4 tedavisi güçlük arzeden genotiplerden biri olarak kabul edilmektedir (124).

Yapılan çalışmalarda yeni DEA'ler ile genotip 4 enfeksiyonu tedavisinde KVV yanıtları oldukça yüksektir. Naif ya da deneyimli nonsirotik genotip 4 ile enfekte 135 hastanın dahil edildiği Pearl 1 çalışmasında PTV/RTV/OBV + RBV 12 hafta alan grupta KVV:%100, RBV siz PTV/RTV/OBV 12 hafta alan grupta KVV:%90 olarak rapor edilmiştir (125).

AGATE-II çalışmasında da kompanse sirotik ve nonsirotik genotip 4 hastalarda PTV/RTV/OBV + RBV rejimi 12 hafta kullanılmış ve etkinliği değerlendirilmiştir. KVV 12, sirotik ve nonsirotiklerde sırasıyla %97 ve %94 olarak bildirilmiştir. Hastalarda tedavi sırasında tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki gelişmemiştir. NIAID SYNERGY GT4 çalışmasında daha önceki tedavi durumu ve sirozdan bağımsız olarak 21 hastada SOF/LDP 12 hafta süreyle kullanılmış ve KVV oranının %100 olduğu bildirilmiştir. Tüm hastalarda tedavinin 4. haftasında HCV RNA negatifleşmesi rapor edilmiştir (126).

Genotip 1 ve 4, naif sirotik ve nonsirotik hastalara SOF/LDP rejiminin verildiği bir çalışmada; KVV genotip 1'de %99; genotip 4'de %100 olarak bildirilmiştir (127). Bizim çalışmamızda tüm genotip 4 hastalarda HCV RNA 4. haftadan itibaren negatifleşmiş olup %100 oranında KVV saptandı. Tedavi iyi tolere edilmiştir.

SAPHIRE 1 çalışmasına, genotip 1 naif nonsirotik 631 hasta dahil edilmiş ve hastalara PTV/RTV/OBV + DSV + RBV tedavi rejimi 12 hafta verilmiştir. Genotip 1a hasta grubunda KVV %95,7; genotip 1b hasta grubunda %98 olarak rapor edilmiştir (115).

Gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği çok merkezli gözlemsel bir çalışmada GT1 ve 4 hastalarda PTV/RTV/OBV ± DSV± RBV tedavisinin etkinliği analiz edilmiş; genotip 1 hasta grubunda KVV %96, genotip 4' de KVV % 100 rapor edilmiştir (128).

Genotip 1b kompanse sirotik hastalarda PTV/RTV/OBV ± DSV ± RBV tedavisinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği gözlemsel bir çalışmada KVV oranları %96.1 olarak bildirilmiştir (129).

ION-1 çalışmasında naif, genotip 1 hastalarda SOF/LDP 12 haftalık tedavi etkili bulunmuş ve 24 haftalık tedaviye RBV eklenmesinin KVV'ye katkı sağlamadığı bildirilmiştir. Virolojik başarısızlık ise %0,3 olarak rapor edilmiştir (130). Bizim çalışmamızda naif, genotip 1 hastalarda SOF/LDP ve PTV/RTV/OBV + DSV ± RBV rejimleri ile KVV %100 saptanmış olup literatürle uyumlu yanıtlar elde edilmiştir.

Genotip 4 hastalarda SOF/LDP rejiminin etkinliğinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada KVV oranları % 99 olarak rapor edilmiştir (131).

Genotip 1, P/R deneyimli, nonsirotik 394 hastanın dâhil edildiği SAPHIRE 2 çalışmasında PTV/RTV/OBV + DSV + RBV tedavi rejimi 12 hafta verilmiş ve KVV oranları genotip 1a için %96, genotip 1b için %96,7 olarak bildirilmiştir. Tedavinin iyi tolere edildiği belirtilmiştir (132). Bizim çalışmamızda genotip 1, tedavi deneyimli hastalarda PTV/RTV/OBV + DSV ± RBV ve SOF/LDP tedavi rejimleri arasında KVV'ye ulaşma açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

SIRIUS çalışmasına PI deneyimli, yanıtsız, sirotik genotip 1 hastalar dâhil edilmiş ve SOF/LDP ± RBV rejiminin etkinliği araştırılmıştır. SOF/LDP + RBV 12 hafta verilen 78 hastada KVV %96,1, SOF/LDP 24 hafta verilen 77 hastada KVV %97,4 bildirilmiştir. KVV açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığı rapor edilmiştir (133).

Bizim çalışmamızda da SOF/LDP + RBV 12 ve SOF/LDP 24 hafta hafta verilen gruplar arasında etkinlik açısından fark gözlenmedi.

ION 2 çalışmasında HCV genotip 1 enfeksiyonu olan, proteaz inhibitörü de içeren tedavi deneyimli ancak SVR elde edilememiş hastalarda SOF/LDP tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. KVV oranları; 12 ve 24 haftalık tedavilerde sırasıyla %94-%99 bildirilmiştir. Sirotik olanlarda, nonsirotik olanlara göre KVV oranları daha düşük rapor edilmiştir (134).

Bizim çalışmamızda sirotik ve nonsirotik hastalarda tedavi yanıtları açısından fark saptanmadı. Nonsirotik hasta sayımız 96 (%77), sirotik hasta sayımız 30 (%23) olup nonsirotik hasta sayımız daha fazla idi. Bu nedenle kıyaslama için yeterli hasta sayısına ulaşamadığı kanısına varılmıştır.

2D Phase IIa çalışmasında; genotip 1 hastalara PTV/RTV/OBV + DSV + RBV rejimi verilmiştir. Naif olanlarda; deneyimli yanıtız veya kısmi yanıtılı olanlara göre KVV' nin daha iyi olduğu bildirilmiştir (135).

TURQUOISE-II çalışmasında genotip 1, naif ve deneyimli, sirotik KHC hastalarında PTV/RTV/OBV + DSV +RBV tedavi rejimi kullanılmıştır. Naif hasta grubunda, 12 haftalık tedavi alanlarda KVV: %91,8; 24 haftalık tedavi alanlarda KVV: %95 bildirilmiştir. Deneyimli yanıtız hastalarda 12 ve 24 haftalık KVV tedavilerle sırasıyla %86,7 ve %95,2 rapor edilmiştir. Genotip 1a,daha önce tedavi yanıtız hastalarda 12 ve 24 haftalık tedavilerle KVV oranları sırasıyla %80 ve %92,9 olarak bildirilmiştir. Genotip 1a deneyimli veya naif tüm hastalarda 12 ve 24 haftalık tedavilerle KVV oranları sırasıyla %92 ve %100 olarak bildirilmiştir. Genotip 1b enfeksiyonu olan, daha önceki tedavi rejimine yanıtız hastalarda KVV oranları %100 olarak rapor edilmiştir (132).

TURQUOISE-III çalışmasında genotip 1b, sirotik, deneyimli veya naif hasta grubuna RBV'siz PTV/RTV/OBV + DSV rejimi 12 hafta verilmiş ve KVV %100 bildirilmiştir (136).

Bizim çalışmamızda naif, deneyimli ve parsiyal yanıtılı hastalarda KVV açısından fark saptanmadı. Genotip 1a ve 1b hastalarında tedavi etkinliği açısından fark saptanmadı. Her iki rejim arasında hastaların demografik verilerine göre KVV açısından anlamlı fark saptanmadı.

Khan ve arkadaşlarının 219 hastayı incelediği retrospektif bir çalışmada DEA verilen hastalarda KVV elde edilmesinin ALT düzeylerinin hızlı normalleşmesiyle ilişkisi yüksek bulunmuş; ALT normalleşmesinin KVV için HCV RNA' ya alternatif olabileceği öngörölmüştür. AST-ALT seviyelerinin tedaviyle anlamlı derecede düştüğü bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda da AST-ALT seviyeleri tedavi ile anlamlı derecede gerilemiştir. Platelet seviyelerinde anlamlı değişim saptanmamıştır. Platelet seviyelerinde değişim olmaması; sirotik hasta sayımızın az olmasına, hastalarımızın çoğunluğunun bazal platelet değerlerinin normal düzeylerde olmasına bağlanmıştır.

SAPHIRE 1 çalışmasında tedavinin iyi tolere edildiği, hastaların sadece %0,6'sında ciddi yan etki nedeniyle tedaviye devam edilemediği belirtilmiştir. Bulantı, kaşıntı, ishal kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü bildirilmiş ve grade 3-4 bilirubin yüksekliğinin ise nadir olarak saptandığı rapor edilmiştir (118).

SOF/LDP tedavi rejimi alan Genotip 4 hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ciddi yan etki bildirilmemiş; %20 sıklıkla en sık yan etki olarak baş ağrısı rapor edilmiştir (131).

SAPHIRE 2 çalışmasında kaşıntı, anemi ve kusma gibi yan etkiler kontrol grubuna göre daha sık bildirilmiştir. Grade 3-4 bilirubin yüksekliği nadir görülmüştür. Ciddi yan etki %2 oranında rapor edilmiştir (140).

Genotip 1 b kompanse sirotik hastalarda PTV/RTV/OBV ± DSV ± RBV tedavisinin güvenilirliğinin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada yan etki görülme oranı %78 olarak bildirilmiş ancak ciddi yan etki 78 hastadan sadece birinde rapor edilmiştir (129).

Pearl 1 çalışmasında tedavinin iyi tolere edildiği, tedavi kesmeyi gerektirecek ciddi yan etki oranının %1,7 olduğu rapor edilmiştir (125).

ION 2 çalışmasında da tedavi esnasında ciddi yan etki bildirilmemiştir. Tedaviye RBV eklenenlerde iştahsızlık, bulantı, uykusuzluk, eklem ağrısı, öksürük, döküntü, nefes darlığı ve anemi daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. Bu yan etkiler RBV' ne atfedilmiştir. Ayrıca 12 haftalık tedavi alanlarda yan etkiler daha az bildirilmiştir (134).

SIRIUS çalışmasında sadece SOF/LDP alanlarda baş ağrısı ve iştahsızlık kontrol grubu ve SOF/LDP + RBV alan gruba göre daha sık görülmüştür. RBV alan 4 hastada ilaç modifikasyonu gerektiren anemi bildirilmiştir. %5-15 hastada mide bulantısı, öksürük, ishal, sinirlilik, miyalji, kuru cilt, sırt ağrısı, uyku bozukluğu, nefes darlığı gibi tolere edilebilen yan etkiler rapor edilmiştir (133).

TURQUOISE-II çalışmasında 12 haftalık tedavi alanların %1,9 unda; 24 haftalık tedavi alanların %2,3 ünde ciddi etki nedeniyle tedavi kesildiği bildirilmiştir. Ciddi yan etki olarak akut hepatit, bilinç durumu değişikliği, ekstradural hematoma, anemi, intihar girişimi, genel durum bozukluğu rapor edilmiştir (132).

TURQUOISE-III çalışmasında hastanın %10' unda hafif yan etkiler görülmüş; tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki bildirilmemiştir (145).

Başka bir çalışmada tedavinin genel olarak iyi tolere edildiği, ciddi yan etki nedeniyle ilaç kesilme gereksiniminin %1,5 olduğu bildirilmiştir (128).

Bizim çalışmamızda genotip 1 KHC enfeksiyonu olan PTV/RTV/OBV + DSV rejimi alan iki hastada; tedavilerin 3 ve 4. haftalarında grade 3-4 bilirubin yüksekliği nedeniyle tedavi kesildi. Bu iki hasta tedaviye devam edemediğinden çalışmadan çıkarıldı. Genotip 4 enfeksiyonu olan sadece bir hastamızda tedavinin ilk haftasında tedaviyi kesmemize neden olan bilirubin yüksekliği gelişti. Hasta tedaviye devam edemediği için çalışmadan çıkarıldı. Ciddi yan etki %2,3 oranında görüldü. Ciddi yan etki gelişen tüm hastalar PTV/RTV/OBV + DSV rejimi ile tedavi edilmekteydi. SOF/LDP alan grupta ciddi yan etki görülmedi. Ciddi olmayan yan etkiler %10 oranında görüldü. En sık görülen yan etkiler anemi, halsizlik, bulantı, cilt lezyonları idi.

## 6. SONUÇLAR

Genotip 1 ve 4, sirotik ve nonsirotik, naif ve deneyimli, SOF/LDP ve PTV/RTV/OBV ±DSV rejimleri alan bütün hastalarda KVV elde edildi. Her iki tedavi rejimi arasında etkinlik açısından anlamlı fark izlenmedi.

Genotip 1 ve 4 hastalarda tedavi yanıtı açısından fark izlenmedi.

Sirotik ve nonsirotik hastalarda tedavi yanıtı açısından fark izlenmedi.

Her iki tedavi rejimi arasında etkinlik açısından fark izlenmedi.

Yeni DEA tedaviler ile KHC tedavisinde AST-ALT değerlerinde başlangıç verilerine göre düşme saptandı. DEA' ler biyokimyasal yanıt elde edilmesine anlamlı katkı sağladı.

Tedavi ile hastalarımızın platelet değerlerinde anlamlı artış izlenmedi. Bu sonuç hastalarımızın çoğunluğunun bazal platelet değerlerinin normal olmasına bağlandı.

Yeni DEA tedavi altında ciddi yan etki %2,3 oranında görüldü. Ciddi yan etki gelişen tüm hastalar PTV/RTV/OBV + DSV rejimi ile tedavi edilmekteydi. SOF/LDP alan grupta ciddi yan etki görülmedi. Ciddi olmayan yan etkiler %10 oranında görüldü. En sık görülen yan etkiler anemi, halsizlik, bulantı, cilt lezyonları idi. Tedaviye RBV eklenenlerde anemi daha sık görülmekle beraber ilaç dozu modifikasyonu gerekmedi.

Nonsirotik hasta grubunda siroza ilerleyiş gözlenmedi. Tedavi esnasında ve takibinde dekompanse bulgusu gelişen hasta olmadı. Hastaların takibinde karaciğer transplantasyonu gereksinimi olmadı.

SOF/LDV ve PTV/RTV/OBV ± DSV tedavi rejimleri; genotip 1 ve 4 ile enfekte KHC hastalarında güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir.

DEA tedavi rejimleri 2015 yılından beri KHC tedavisinde kullanılmakta olup; indekslerle taranan ve taranmayan yayınlar yönünden ülkemizde bu rejimlerin klinik sonuçlarının değerlendirildiği çalışma yoktur. Bu çalışma; KHC tedavisinde DEA'lerin etkinliğini değerlendiren gerçek yaşam verileri olup literatüre katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Liver EAfSo. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):199.
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology*. 2007;13(17):2436-41.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(11):1020-6.
4. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*. 2009;29:74-81.
5. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clinical infectious diseases*. 2012;55(2):279-90.
6. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The Lancet*. 1997;349(9055):825-32.
7. Borba HH, Wiens A, Steimbach LM, Tonin FS, Pedroso ML, Ivantes CA, et al. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of hCV genotype 1 patients: a multicenter longitudinal study. *Therapeutics and clinical risk management*. 2017;13:59.
8. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, Jacobson I, Zeuzem S, Sulkowski M, et al. Superiority of interferon-free regimens for chronic hepatitis C: the effect on health-related quality of life and work productivity. *Medicine*. 2017;96(7).
9. Wasley A, Alter MJ, editors. *Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends*. Seminars in liver disease; 2000: Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4663.
10. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology journal*. 2011;8:161.

11. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Kobayashi Y, Konishi M, et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *Journal of General Virology*. 1994;75(7):1755-60.
12. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004;39(1):5-19.
13. Cox AL, Mosbrugger T, Mao Q, Liu Z, Wang X-H, Yang H-C, et al. Cellular immune selection with hepatitis C virus persistence in humans. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;201(11):1741-52.
14. Roccasecca R, Ansuini H, Vitelli A, Meola A, Scarselli E, Acali S, et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *Journal of virology*. 2003;77(3):1856-67.
15. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(2):77-82.
16. Moradpour D, Blum HE. A primer on the molecular virology of hepatitis C. *Liver International*. 2004;24(6):519-25.
17. Abdel-Hakeem MS, Shoukry NH. Protective immunity against hepatitis C: many shades of gray. *Frontiers in immunology*. 2014;5.
18. Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular immunology*. 2001;38(2):133-49.
19. Matsushita M, Hijikata M, Ohta Y, Iwata K, Matsumoto M, Nakao K, et al. Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL. *Archives of virology*. 1998;143(4):645-51.
20. . Available from: <https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/52881.pdf>.

21. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  therapy. *Science*. 1998;282(5386):103-7.
22. Wyles DL. Antiviral resistance and the future landscape of hepatitis C virus infection therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207(suppl\_1):S33-S9.
23. Nakano T, Lau GM, Lau GM, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver international*. 2012;32(2):339-45.
24. GÃ³mez J, Martell M, Quer J, Cabot B, Esteban J. Hepatitis C viral quasispecies. *Journal of viral hepatitis*. 1999;6(1):3-16.
25. Salmerón J, Casado J, de Rueda PM, Lafuente V, Diago M, Romero-Gómez M, et al. Quasispecies as predictive factor of rapid, early and sustained virological responses in chronic hepatitis C, genotype 1, treated with peginterferon-ribavirin. *Journal of Clinical Virology*. 2008;41(4):264-9.
26. Virusu ÖTHB. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2008:1882-905.
27. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clinical microbiology reviews*. 2000;13(2):223-35.
28. Jimenez-Mendez R, Uribe-Salas F, Lopez-Guillen P, Cisneros-Garza L, Castaneda-Hernandez G. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. *Annals of hepatology*. 2010;9(1):33-9.
29. Kuntzen T, Bercial A, Ndjomou J, Bennett P, Schneidewind A, Lennon N, et al. A set of reference sequences for the hepatitis C genotypes 4d, 4f, and 4k covering the full open reading frame. *Journal of medical virology*. 2008;80(8):1370-8.
30. Inamullah I, Idrees M, Ahmed H, Ali M, Ali L, Ahmed A. Hepatitis C virus genotypes circulating in district Swat of Khyber Pakhtoonkhaw, Pakistan. *Virology journal*. 2011;8(1):16.

31. Abacioglu Y, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *Journal of viral hepatitis*. 1995;2(6):297-301.
32. Kendal Y, Degertekin H, Akkiz H. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Turkish J Gastroenterol*. 1999;10:249-52.
33. Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. Kayseri bölgesinde Hepatit C virüs enfeksiyonunun genotip dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2012;42(1):21-6.
34. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus A, Moreno C, Brandao Mello C, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21(s1):5-33.
35. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(9):558-67.
36. Organization WH. Hepatitis C—global prevalence (update)= Hépatite C—prévalence mondiale (mise à jour). *Wkly Epidemiol Rec*. 2000;75(03):18-9.
37. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi yayınların irdelenmesi. *Viral hepatit*. 2007;1:10-50.
38. Yildirim B, Barut S, Bulut Y, Yenişehirli G, Ozdemir M, Cetin I, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2009;20(1):27-30.
39. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver International*. 2012;32(s1):2-8.
40. Di Stefano R, Stroffolini T, Ferraro D, Usticano A, Valenza LM, Montalbano L, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *Journal of medical virology*. 2002;67(3):339-44.

41. Okayama A, Stuver S, Tabor E, Tachibana N, Kohara M, Mueller N, et al. Incident hepatitis C virus infection in a community-based population in Japan. *Journal of viral hepatitis*. 2002;9(1):43-51.
42. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi*. 2003;8(2):88-96.
43. Karaca Ç, Çakaloğlu Y, Demir K, Özdil S, Kaymakoğlu S, Badur S, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Digestive diseases and sciences*. 2006;51(2):365-9.
44. BARUT Ş, ERKORKMAZ Ü, YÜCE S, ÜYETÜRK Ü. Tokat Gaziosmanpaşaa Üniversitesi Hastanesinde Anti-HCV pozitif hastalarda risk faktörlerinin analizi. *Mikrobiyol Bul*. 2008;42:675-80.
45. Lo Re V, 3rd, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Postgraduate medical journal*. 2005;81(956):376-82.
46. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. *Viral Hepatit*. 2007;1:208-19.
47. Kan AB. kan ürünleri ile bulaşan enfeksiyonlar. *Hastane İnfeksiyonları Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi*. 2003:855-74.
48. AKDEMİR N, AKKUŞ AGY, KAPUCU ÖGDSS, KARACAN HY. Hemodiyaliz Ünitelerinde Durum Saptama Çalışması. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2006;13(1):035-45.
49. Moreira RC, Lemos MF, Longui CA, Granato C. Hepatitis C and hemodialysis: a review. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2005;9(4):269-75.
50. Walsh K, Alexander G. Update on chronic viral hepatitis. *Postgraduate medical journal*. 2001;77(910):498-505.
51. Kaldor J, Archer GT, Buring M, Ismay SL, Kenrick KG, Lien A, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case-control study. *The Medical Journal of Australia*. 1992;157(4):227-30.

52. Leao J, Teo C, Porter S. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;35(4):295-300.
53. Sartori M, Terra GL, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1993;25(2):270-1.
54. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002;17(4):476-81.
55. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S99-105.
56. Ferreiro MC, Dios PD, Scully C. Transmission of hepatitis C virus by saliva? *Oral diseases*. 2005;11(4):230-5.
57. Riestra Menendez S, Rodríguez García R, Suárez González A, Alvarez Navascués C, Pérez Alvarez R, Rodrigo Sáez L, et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection*. 1991;19(6):431-3.
58. Hafta A, Çolakoğlu S, Akkız H. Çukurova bölgesinde çeşitli risk gruplarında AntiHCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*. 1996;1:46-9.
59. Saltoğlu N, Taşova Y, Burgut R, Dündar I. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: intrafamilial transmission of HCV. *European journal of epidemiology*. 1998;14(3):225-8.
60. Polat SA. Yatarak tedavi gören psikiyatri hastalarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı.
61. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, De Virgilis S, Balestrieri A, Purcell RH, et al. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8894):388-90.
62. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han J-H, Hanson HL, Ghayeb J, et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science*. 2003;302(5645):659-62.

63. Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immune system: a concise review. *Reviews in medical virology*. 2005;15(4):235-68.
64. Thimme R, Oldach D, Chang K-M, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *Journal of Experimental Medicine*. 2001;194(10):1395-406.
65. Wedemeyer H, He X-S, Nascimbeni M, Davis AR, Greenberg HB, Hoofnagle JH, et al. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells in chronic hepatitis C virus infection. *The Journal of Immunology*. 2002;169(6):3447-58.
66. Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, Chien DY, Ghayeb J, Reimann KA, et al. Memory CD8<sup>+</sup> T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. *Journal of Experimental Medicine*. 2003;197(12):1645-55.
67. Zoulim F, Chevallier M, Maynard M, Trepo C. Clinical consequences of hepatitis C virus infection. *Reviews in medical virology*. 2003;13(1):57-68.
68. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, La Monica N, Heim MH. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology*. 2004;126(1):263-77.
69. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*. 2006;3(2):47.
70. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *Journal of Hepatology*. 2002;37(1):117-23.
71. Kalayci R, Altindiş M, Gülamber C, Demirtürk N, Akcan Y, Demirdal T. Kronik Hepatit B ve Hepatit C'li Hastalarda Genotip Dağılımı ve Hepatit B Olgularında Direnç Paterninin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2010;44:237-43.
72. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153-94.

73. Liver EAfSo. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014;60(2):392.
74. Caruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2006;15(3):249-56.
75. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
76. Mandell G. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (7th edn). *JOP J Pancreas*. 2011;12.
77. Hadziyannis E, Minopetrou M, Georgiou A, Spanou F, Koskinas J. Is HCV core antigen a reliable marker of viral load? An evaluation of HCV core antigen automated immunoassay. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(2):146.
78. Lorenzo J, Castro A, Aguilera A, Prieto E, López-Calvo S, Regueiro B, et al. Total HCV core antigen assay: A new marker of HCV viremia and its application during treatment of chronic hepatitis C. *Journal of virological methods*. 2004;120(2):173-7.
79. 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.
80. Taneja S, Tohra S, Duseja A, Dhiman RK, Chawla YK. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis By Transient Elastography and FIB4/APRI for Prediction of Treatment Response in Chronic Hepatitis C—An Experience from a Tertiary Care Hospital. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2016;6(4):282-90.
81. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, 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.

82. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of Observational Studies. *Annals of internal medicine*. 2013;158(5\_Part\_1):329-37.
83. Strader DB, Seeff LB. Hepatitis C: a brief clinical overview. *ILAR journal*. 2001;42(2):107-16.
84. Strader DB, Seeff LB. A brief history of the treatment of viral hepatitis C. *Clinical Liver Disease*. 2012;1(1):6-11.
85. Liang TJ, Ghany MG. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. 2013;368(20):1907-17.
86. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(21):1485-92.
87. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):975-82.
88. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(20):1452-7.
89. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of internal medicine*. 2004;140(5):346-55.
90. Yamamoto M, Fukuda C, Takasaki K. [Hepatocellular carcinoma in patients who has survived more than 10 years without recurrence after surgery]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2001;59 Suppl 6:427-9.
91. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):714-25.

92. Gish R, Chang TT, Lai CL, De Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Journal of viral hepatitis*. 2010;17(1):16-22.
93. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology*. 2011;141(3):881-9. e1.
94. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(20):1878-87.
95. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
96. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967-72.
97. Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment—finding the right path. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007;6(12):991-1000.
98. Aspinall R, Pockros P. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(9):917-29.
99. Sulkowski MS. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy. *Clinics in liver disease*. 2005;9(4):601-16.
100. Khuroo MS, Khuroo MS, Dahab ST. Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(9):931-8.
101. Kamal S, El Tawil A, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam S, et al. Peginterferon  $\alpha$ -2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment

- duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut*. 2005;54(6):858-66.
102. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, 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.
  103. Reiser M, Hinrichsen H, Benhamou Y, Reesink HW, Wedemeyer H, Avendano C, et al. Antiviral efficacy of NS3-serine protease inhibitor BILN-2061 in patients with chronic genotype 2 and 3 hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(4):832-5.
  104. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, Chandorkar G, Chaturvedi PR, Courtney LF, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(3):899-909.
  105. Gottwein JM, Scheel TK, Jensen TB, Ghanem L, Bukh J. Differential efficacy of protease inhibitors against HCV genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A protease recombinant viruses. *Gastroenterology*. 2011;141(3):1067-79.
  106. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2417-28.
  107. DURSUN ZB, Celik I. Telaprevir-based Triple Therapy for Retreatment of Chronic Hepatitis C Patients with Genotype Four Followed in Our Clinic. *Viral Hepatit Dergisi*. 2016;22(2).
  108. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014;147(1):132-42.e4.
  109. Walker MP, Hong Z. HCV RNA-dependent RNA polymerase as a target for antiviral development. *Current opinion in pharmacology*. 2002;2(5):534-40.

110. McCown MF, Rajyaguru S, Le Pogam S, Ali S, Jiang W-R, Kang H, et al. The hepatitis C virus replicon presents a higher barrier to resistance to nucleoside analogs than to nonnucleoside polymerase or protease inhibitors. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(5):1604-12.
111. Carrier P, Essig M, Debette-Gratien M, Sautereau D, Rousseau A, Marquet P, et al. Anti-hepatitis C virus drugs and kidney. *World journal of hepatology*. 2016;8(32):1343-53.
112. Chung RT, Davis GL, Jensen DM, Masur H, Saag MS, Thomas DL, et al. Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932-54.
113. Aasld I. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 2017.
114. Smolders E, de Kanter C, de Knecht R, van der Valk M, Drenth J, Burger D. Drug–Drug Interactions Between Direct-Acting Antivirals and Psychoactive Medications. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55(12):1471-94.
115. Jensen CM, Holle LM. Ledipasvir–Sofosbuvir: A Once-Daily Oral Treatment Option for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;36(5):562-74.
116. Suda G, Ogawa K, Kimura M, Nakai M, Sho T, Morikawa K, et al. Novel treatment of hepatitis C virus infection for patients with renal impairment. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016;4(4):320.
117. Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(5):566-81.
118. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r–ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(17):1594-603.
119. Liver EAftSot. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of hepatology*. 2017;66(1):153.

120. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63(5):1430-41.
121. Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. *CHEST Journal*. 2016;149(3):e69-e73.
122. Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *Journal of hepatology*. 2010;52(6):832-8.
123. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;61(1):S45-S57.
124. Kamal SM. Hepatitis C virus genotype 4 therapy: progress and challenges. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31 Suppl 1:45-52.
125. Lawitz E, Makara M, Akarca US, Thuluvath PJ, Preotescu LL, Varunok P, et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir in an open-label study of patients with genotype 1b chronic hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015;149(4):971-80. e1.
126. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(9):1049-54.
127. Hill A, Khwairakpam G, Wang J, Golovin S, Dragunova J, Smith R, et al. High sustained virological response rates using imported generic direct acting antiviral treatment for hepatitis C. *Journal of virus eradication*. 2017;3(4):200.
128. Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, Buggisch P, Baumgarten A, Christensen S, et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of

- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. 2017;24(10):840-9.
129. Chamorro-de-Vega E, Gimenez-Manzorro A. Twelve weeks of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir without ribavirin is effective and safe in the treatment of patients with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis: results from a real-world cohort study. 2018:1-7.
  130. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1889-98.
  131. El-Khayat HR, Kamal EM. The effectiveness and safety of ledipasvir plus sofosbuvir in adolescents with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection: a real-world experience. 2018.
  132. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r–ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(17):1604-14.
  133. Bourlière M, Bronowicki J-P, De Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *The Lancet infectious diseases*. 2015;15(4):397-404.
  134. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(16):1483-93.
  135. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(3):222-32.
  136. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):301-7.

137. Khan ST, McGuinty M, Corsi DJ, Cooper CL. Liver enzyme normalization predicts success of Hepatitis C oral direct-acting antiviral treatment. *Clinical & Investigative Medicine*. 2017;40(2):73-80.

