



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK**  
**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE**  
**2016-2018 YILLARI ARASINDA**  
**DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN**  
**KRONİK HEPATİT C HASTALARININ**  
**RETROSPEKTİF İRDELENMESİ**

**Dr. Sümeyra ŞİMŞEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2019**



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK**  
**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE**  
**2016-2018 YILLARI ARASINDA**  
**DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN**  
**KRONİK HEPATİT C HASTALARININ**  
**RETROSPEKTİF İRDELENMESİ**

**Dr. Sümeyra ŞİMŞEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2019**



T.C.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NDE  
2016-2018 YILLARI ARASINDA  
DİREKT ETKİLİ ANTİVİRAL TEDAVİ ALAN  
KRONİK HEPATİT C HASTALARININ  
RETROSPEKTİF İRDELENMESİ**

**Dr. Sümeyra ŞİMŞEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Yasemin HEPER**

**Bursa-2019**



## İÇİNDEKİLER

Özet .....	vii
İngilizce Özet .....	ix
Giriş.....	1
1. KHC Enfeksiyonu ile İlgili Genel Özellikler.....	2
1.1. HCV'nin Virolojik ve Moleküler Özellikleri.....	2
1.2. Virüsün Replikasyonu .....	5
1.3. Genotip ve Subtipleri .....	6
2. Bulaş Yolları.....	8
3. Epidemiyoloji .....	10
4. Patogenez.....	12
5. Klinik .....	15
5.1. Akut Hepatit C.....	15
5.2. Kronik Hepatit C.....	16
5.3. Siroz ve Hepatoselüller Kanseri.....	16
5.4. Ekstrahepatik Bulgular.....	17
6. Tanı.....	18
7. Laboratuvar ve Radyoloji.....	19
8. Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	23
9. Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar.....	23
10. Erişkin Hastalarda Kronik Hepatit C Tedavisi.....	29
11. Akut Hepatit C Tedavisi.....	32
12. Tedaviye Yanıt Kavramları.....	33
Gereç ve Yöntem.....	34
Bulgular.....	37
1. Tüm Olgular.....	39
2. Genotip 1-1b Hasta Grubu.....	48
Tartışma ve Sonuç.....	52
Kaynaklar.....	65
Teşekkür.....	74
Özgeçmiş.....	76

## KISALTMALAR

- ABD** : Amerika Birleşik Devletleri  
**AFP** : Alfa-fetoprotein  
**ALP** : Alkalen fosfotaz  
**ALT** : Alanin Aminotranferaz  
**ART** : Anti-retroviral tedavi  
**AST** : Aspartat Aminotransferaz  
**BOC** : Bocepravir  
**DCV** : Daclatasvir  
**DEA** : Direkt Etkili Antiviral  
**DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü  
**EBR** : Elbasvir  
**EIA** : Enzim Immunoessay  
**GGT** : Gama glutemil transferaz  
**GLE** : Glecaprevir  
**GRZ** : Grazoprevir  
**HAI** : Histolojik Aktivite İndeksi  
**HBV** : Hepatit B Virüs  
**HCC** : Hepatosellüler Karsinom  
**HCV** : Hepatit C Virüs  
**HIV** : Human Immunodeficiency Virüs, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü  
**HLA** : Human Lökosit Antijen  
**HVR** : Hipervariable Region  
**IFN** : İnterferon  
**INR** : International normalized ratio  
**IRES** : Internal Ribosome Entry Site  
**IU** : İnternasyonal ünite  
**KHC** : Kronik Hepatit C  
**KVY** : Kalıcı Virolojik Yanıt  
**MELD**: Model for End-Stage Liver Disease

**mg** : Miligram  
**MHC** : Majör Histokompatibilite  
**ml** : Mililitre  
**mRNA** : Messenger RNA  
**MSM** : Erkekle seks yapan erkek  
**NNPI** : Nonnükleozid polimeraz inhibitörleri  
**NPI** : Nükleozid polimeraz inhibitörleri  
**NS** : Nonstructurel  
**NTR** : Nontranslated Regions  
**ORF** : Open Reading Frame  
**PCR** : Polimeraz Zincir Reaksiyonu  
**Peg-IFN** : Pegile interferon  
**PIB** : Pibrentasvir  
**PTV/RTV/OBV/DSV** : Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir  
**RBV** : Ribavirin  
**RIG-1** : Retinoik asit ile uyarılan ilir gen 1  
**RNA** : Ribonükleik Asit  
**SD** : Standart Deviasyon  
**SOF/LDP** : Sofosbuvir/Ledipasvir  
**SUT** : Sağlık Uygulama Tebliği  
**TLR** : Toll benzeri reseptör  
**TVR** : Telaprevir  
**VEL** : Velpatasvir  
**VHSD** : Viral Hepatit ile Savaşım Derneği  
**VOX** : Voxiloprevir

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil-1:** HCV'nin genomik organizasyonu

**Şekil-2:** HCV'nin replikasyonu

**Şekil-3:** HCV genotiplerinin global dağılımı

**Şekil-4:** HCV ve konağın doğal immün yanıt cevabı

**Şekil-5:** HCV enfeksiyonun seyri

**Şekil-6:** HCV enfeksiyonunun belirlenmesi için önerilen test sıralaması

**Şekil-7:** Hepatit C tedavisindeki gelişmeler

**Şekil-8:** Hepatit C tedavisinde kullanılan DEA ajanlar

**Şekil-9:** Tüm olgularda başlangıca göre tedavi sırasında ve sonrasında HCV-RNA yanıtlarının genotipe göre karşılaştırılması

**Şekil-10:** Tedaviye yanıtın genotiplere göre dağılımı

**Şekil-11:** Tüm olguların DEA tedavisi ile AST-ALT değişimi

**Şekil-12:** Tüm olguların HCV-RNA'nın tedavi ile logaritmik değişimi

**Şekil-13:** Genotip 1-1b olguların aldıkları tedavi rejimine göre tedavi sırasında ve sonrasındaki HCV-RNA yanıt yüzdeleri

**Şekil-14:** Genotip 1-1b olguların aldıkları tedavi rejimine göre HCV-RNA'daki logaritmik değişim



## TABLÖLAR LİSTESİ

- Tablo-1:** Bursa UÜTF Kan Merkezi'nde anti-HCV pozitifliği
- Tablo-2:** KHC'nin ekstrahepatik bulguları
- Tablo-3:** Karaciğer fibrozisinin patolojik değerlendirmesi
- Tablo-4:** Karaciğer fibrozisini değerlendiren noninvazif metodlar
- Tablo-5:** Child-Pugh skorum sistemi
- Tablo-6:** Etki grubuna göre DEA ajanlarının farkları
- Tablo-7:** EASL 2018 rehberine göre tedavi önerileri
- Tablo-8:** Ocak 2017 itibariyle Hepatit C tedavisinde önerilen kombinasyonlar
- Tablo-9:** SUT'a göre naif olgularda geri ödeme kapsamında olan DEA'ler
- Tablo-10:** SUT'a göre tedavi deneyimli olgularda geri ödeme kapsamında olan DEA'ler
- Tablo-11:** Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri
- Tablo-12:** Tüm olguların başlangıç laboratuvar değerleri
- Tablo-13:** Olguların tedavi sırasında ve sonrasında HCV-RNA yanıtlarının genotiplere göre dağılımı
- Tablo-14:** Genotip, verilen tedavi rejimi ve süresine göre KVV
- Tablo-15:** Genotip 1-1b olan olgularla diğer genotiplerin KVV12 oranları
- Tablo-16:** Tüm olguların DEA tedavisi ile laboratuvar değerleri değişimi
- Tablo-17:** Olguların DEA tedavisi altındaki olası yan etkileri
- Tablo-18:** PTV/RTV/OBV±DSV veya SOF/LDP bazlı rejimi alan genotip 1-1b olguların demografik, klinik özellikleri ve tedavi süreci
- Tablo-19:** Genotip 1-1b olgulara verilen tedavi rejimine göre başlangıç laboratuvar değerleri
- Tablo-20:** Genotip 1-1b olan olguların aldıkları tedavi rejimine göre tedavi sırasında ve sonrasındaki HCV RNA yanıtları
- Tablo-21:** Genotip 1-1b olguların tedavi sonundaki laboratuvar değerlendirmenin başlangıç değerlerine göre yüzde değişimi
- Tablo-22:** Gerçek yaşam çalışmalarında SOF/LDP±RBV rejiminin etkinliği

**Tablo-23:** Gerçek yaşam çalışmalarında genotip 1 ve 4 ile enfekte olgularda PTV/RTV/OBV±DSV±RBV rejiminin etkinliği



## ÖZET

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunun tedavisinde uzun yıllar pegile interferon (Peg-IFN) ve ribavirin (RBV) kullanılmıştır. Günümüzde yeni geliştirilen direkt etkili antiviral (DEA) ajanlar ile KHC tedavisinde %95'i aşan kalıcı virolojik yanıt oranlarına ulaşılmıştır. Bu çalışma ile, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir±dasabuvir (PTV/RTV/OBV±DSV) veya sofosbuvir±ledipasvir (SOF±LDP)'in RBV'le veya RBV'siz verilen tedavi kombinasyonlarını alan olgularda tedavi etkinliği ve güvenliğinin saptanması amaçlanmıştır.

2016-2018 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda KHC tanısı ile takip edilen, PTV/RTV/OBV±DSV veya SOF±LDP'in RBV'le veya RBV'siz verilen tedavi kombinasyonlarını alan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik verileri; tedavi öncesi, sırasında ve sonrasında biyokimyasal ve moleküler parametreleri ile ilaç yan etkilerine bakıldı. Tedavi rejimleri ve hasta genotiplerine göre tedavi bitiminden 12 hafta sonraki HCV-RNA yanıtları (KVY12) ile 24 hafta sonraki HCV-RNA yanıtları (KVY24) karşılaştırıldı.

Çalışmaya toplam 223 olgu (94 kadın, 129 erkek) dahil edildi. Olguların yaşlarının median değeri 62±14 (20-84) yıl idi. Hepatosellüler kanseri olan 19, karaciğer nakli olan 14, kronik böbrek yetmezliği olan 18, böbrek nakli olan 3 olgu mevcut idi. Olguların 173'ü (%77,6) genotip 1-1b, 19'u (%8,5) genotip 1, 17'si (%7,6) genotip 3, 9'u (%4) genotip 1-1a, 4'ü (%1,8) genotip 4 ve 1'i (0,4) genotip 2 idi. DEA tedavi öncesinde Peg-IFN±RBV±Proteaz inhibitörü deneyimi olan 103 (%46) olgu mevcutken, 120 (%54) olgu naif idi. Olguların 63'ü (%28) sirotik, 160'ı (%72) ise nonsirotik idi. 116 (%52) olguya SOF±LDP±RBV rejimi; 107 (%48) olguya PTV/RTV/OBV±DSV±RBV rejimi verildiği saptandı. KVY12, 161 olgunun 153'ünde (%94,4) elde edildi. Sekiz (%4,9) olguda KVY12 saptanmadı. Tedavi sırasında genotip 1-1b, naif kompanse sirotik olan bir olguda PTV/RTV/OBV±DSV rejimi ile alevlenme

görülürken, tedavisini düzenli kullanmayan, genotip 1-1b, naif nonsirotik olan bir olguda ise SOF/LDP rejimi ile tedaviye yanıtızsızlık görüldü. Genotip 1-1b, naif nonsirotik olan bir olguda ise PTV/RTV/OBV±DSV rejimi ile KVV12 mevcut iken 24. haftada bakılan HCV-RNA pozitif olarak saptandı. Genotip 1-1b olan olgularda diğer genotiplere göre KVV daha yüksek saptandı (p=0,009). Tüm genotip ve tedavi gruplarında cinsiyet, yaş, siroz ve tedavi deneyimi ile KVV12 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,486; p=0,985; p=0,232; p=0,737). Olguların 34'ünde (%15) yan etki gözlemlendi. En sık görülen yan etki halsizlik (%8), ikinci sıklıkta kaşıntı ve karın ağrısı (%2) idi. Yan etkiler nedeniyle sadece %1,3 olguda tedavinin kesildiği görüldü.

KHC'de yeni geliştirilen DEA tedavileriyle özellikle genotip 1-1b hastalarda diğer genotiplere göre KVV12 oranlarının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Tedavide kullanılan PTV/RTV/OBV±DSV ve SOF±LDP etkin ve güvenilir olup yüksek KVV oranlarına sahiptir.

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

## SUMMARY

### **Retrospective Analysis of Direct Acting Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C at Bursa Uludağ University Medical Faculty Between in The Years of 2016-2018**

Pegylated interferon (Peg-IFN) and ribavirin (RBV) have been used for many years in the treatment of chronic hepatitis C (CHC) infection. Recently, CHC 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 the treatment regimens for CHC with paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir±dasabuvir (PTV/RTV/OBV±DSV) and sofosbuvir±ledipasvir (SOF±LDP) with or without RBV, in our clinic.

Patients who get PTV/RTV/OBV±DSV or SOF±LDP treatments in the Department of Infectious Diseases and Gastroenterology of Bursa Uludağ University Medical Faculty between in the years of 2016-2018 were included in our study. Demographic datas of the cases; biochemical and molecular parameters before, during and after the treatment and drug side effects were examined. 12 and 24 weeks after the treatments finalized, treatment responses were compared according to treatment regimens and HCV genotypes.

A total of 223 cases (94 female, 129 male) were included in the study. The median age of the patients was 62±14 (20-84) years. There were 19 patients with hepatocellular cancer, 14 patients with liver transplantation, 18 patients with chronic renal failure and 3 patients with kidney transplantation. 173 (77,6%) of the cases were genotype 1-1b, 19 (8,5%) genotype 1, 17 (7,6%) genotype 3, 9 (4%) genotype 1-1a, 4 (1,8%) were genotype 4 and 1 (0,4) were genotype 2. There were 103 (46%) cases with Peg-IFN±RBV±Protease Inhibitor experiences prior to DAA treatment and 120

(54%) cases were naive. 63 (28%) of the cases were cirrhotic and 160 (72%) were nonsirotic. 116 (52%) cases got SOF±LDP±RBV regimen; PTV/RTV/OBV±DSV±RBV regimen was given to 107 (48%) patients. 12 weeks after treatment HCV-RNA was negative in 153 (94,4%) of 161 patients. In 8 (4,9%) patients, there was no sustained virologic response (SVR12) on the 12th week. One naive patient with genotype 1-1b which also had compensated cirrhosis showed exacerbation with PTV/RTV/OBV±DSV regimen during the treatment, also, there was no respond to treatment in a naive, genotype 1-1b patient who didn't use the medications regularly. One naive, nonsirotic patient with genotype 1-1b was HCV-RNA positive at the 24th week with PTV/RTV/OBV±DSV regimen. Patients with genotype 1-1b were found to have higher SVR12 rates than the other genotypes ( $p = 0,009$ ). There was no significant correlations for SVR12 between sex, age, cirrhosis, treatment experience in all genotypes and treatment groups ( $p = 0,486$ ;  $p = 0,985$ ;  $p = 0,232$ ;  $p = 0,737$  respectively). Side effects were seen in 34 (15%) of the cases. The most common side effect was weakness (8%), secondly itchiness and abdominal pain (2%). Only 1,3% patients were discontinued the treatment because of the side effects.

We find that SVR12 rates were higher in patients with genotype 1-1b than other genotypes with DAA treatments for CHC. PTV/RTV/OBV±DSV and SOF±LDP are effective and reliable, and have high rates of SVR12.

**Key words:** chronic hepatitis C, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir, ledipasvir/sofosbuvir, sustained virologic respons.

## GİRİŞ

Hepatit C Virüsü (HCV), karaciğer parankim hasarına sebep olan, *Flaviviridae* ailesine ait hepatotropik bir virüstür. Akut ve kronik hepatite neden olur. KHC enfeksiyonu, son dönem karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinom (HCC) ve karaciğer hastalığı ile ilişkili ölümlerin önde gelen sebebidir (1). Tüm dünyada yaklaşık 71 milyon kişi (Dünya nüfusunun yaklaşık %1'i) HCV ile enfektedir (2). Ülkemizde sıklığı %0,5-1 arasında değişmekle birlikte özellikle Güneydoğu Anadolu bölgemizde %1,9'a ulaşmaktadır.

HCV genellikle yavaş progrese olan ve persistan hepatik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. HCV ile enfekte hastaların yaklaşık %10-20'sinde 20-30 yıl içerisinde siroz gelişir. Siroz gelişen hastaların %3-6'sında dekompanseasyon ve %1-5'inde HCC gelişir. Dekompansasyon gelişen hastalarda ilk yılda ölüm riski %15-20 arasındadır (1). Dünyada sirozun %27'si, HCC'un ise %25'i HCV enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır (3). Batı toplumunda KHC enfeksiyonu karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir. Ayrıca KHC'nin; miks kriyoglobulinemi, kutanöz vaskülit, non-Hodgkin lenfoma, kronik yorgunluk, insülin direnci gibi ekstrahepatik bulguları da mevcuttur (4). Henüz aşısı olmadığı için ilerleyen yıllar için de önemli kronik hepatit etkenlerinden biri olmaya devam edeceği düşünülmektedir.

KHC'li tüm hastalar antiviral tedavi için adaydır ve tedavi için kontrendikasyon olmayan tüm hastalar tedavi edilmelidir (5). Tedavinin amacı HCV'nin eradike edilerek komplikasyonların önlenmesidir.

KHC'de ilk tedavi 1991'de standart alfa IFN monoterapisi ile başlamıştır. 24 haftalık tedavi ile KVV oranları yaklaşık %6, 48 haftalık tedavi ile %16 olarak gözlenmiştir. IFN tedavisine 1997 yılında RBV eklenmiş olup 24 haftalık tedavide KVV oranları %34'e, 48 haftalık tedavide ise %42'ye yükselmiştir (6). 2001 yılında IFN'nun pegilasyonu ile yarı ömürü uzatılarak virolojik yanıt oranları arttırılmaya çalışılmıştır. Peg-IFN+RBV'nin 48 haftalık tedavisi ile KVV oranları %56'ya yükselmesine rağmen yeterli tedavi oranına

ulaşılamamış ve yan etki oranları azaltılamamıştır (7). Gün geçtikçe HCV'nin yaşam döngüsü ve patogenezi daha iyi anlaşılmiş ve direkt olarak virüsü hedefe alan tedaviler geliştirilmeye çalışılmıştır. İlk direk etkili antiviral (DEA) ajanlar olan NS3/4A proteazı inhibe ederek HCV-RNA sentezini bloke eden telaprevir (TVR) ve boceprevir (BOC) olup, bunlarla yapılan monoterapilerde direnç gelişimi gözlenmiştir. Bu nedenle proteaz inhibitörleri, Peg-IFN ve RBV ile birlikte kullanılmak üzere 2011'de onay almıştır. Bu tedavilerle KVY oranları %80'lere yükselmiştir (8). Genotip 1 hastalarda kullanılmak üzere 2014 yılında, üç yeni DEA ilaç lisans almıştır. Bunlar proteaz inhibitörü olan simeprevir (SIM), RNA polimeraz inhibitörü olan SOF ve NS5A inhibitörü olan daclatasvir (DCV). 2015 yılında yeni DEA ilaçların tedavide kullanılması ile önemli değişiklikler olmuş ve KVY oranı yaklaşık %99'lara ulaşmıştır (9). Yeni geliştirilen DEA'ler ile hem IFN ve RBV ile tedavi süresince ortaya çıkan yan etkiler azalmış ve hastaların tedavi süresince ve sonrasındaki yaşam kaliteleri artmış, hem de KVY oranlarında belirgin düzelme görülmüştür (10).

Ülkemizde yeni geliştirilen DEA'ler ilk olarak 18.06.2016 tarihinde Sağlık Uygulama Tebliği'nde (SUT) yer almış ve o günden itibaren hastanemizde de kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızın amacı ülkemizde bu tarihten itibaren onay alarak kullanılmaya başlanan PTV / RTV / OBV ± DSV ile SOF ± LDP'in RBV'li veya RBV'siz 12 veya 24 haftalık kombinasyon tedavisi ile tedavi öncesi, tedavi sırasında ve sonrasındaki izlemi ile DEA'lerin etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koymaktır.

## **1. KHC Enfeksiyonu ile İlgili Genel Özellikler**

### **1.1. HCV'nin Virolojik ve Moleküler Özellikleri**

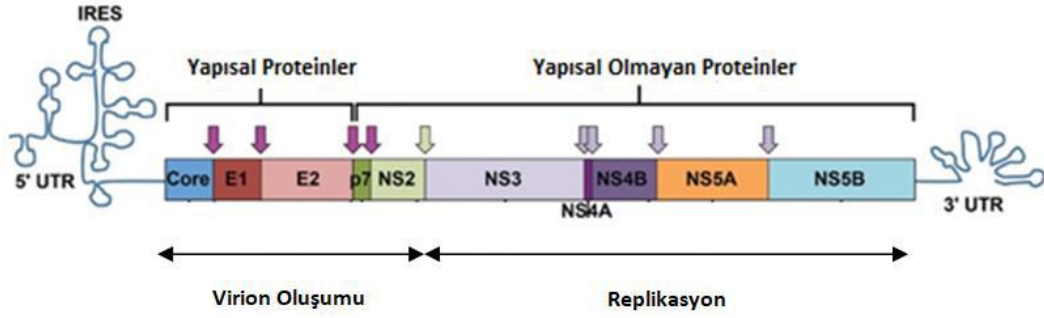
HCV; ilk olarak 1989 yılında non-A non-B hepatitli insanların kanları ile enfekte edilen şempanzelerin plazmalarından klonlanarak ortaya konmuştur (11). Sferik, zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli bir RNA virüsüdür. 50 nm çapında, 9,6 kilobaz uzunluğundadır. *Flaviviridae* ailesi, *Hepacivirus* genusuna mensuptur. Replikasyon hızının  $10^{11-12}$  viryon/gün gibi çok yüksek olması, yarı ömrünün 2-3 saat sürmesi, polimeraz ile hata düzeltme



(proofreading) özelliğinin olmaması nedeniyle genetik çeşitlilik yüksektir (12). Birkaç nükleotidlik fark dışında birbirine benzer özellikler taşıyan mutantlara türümsü (quasispecies) denilir. Türümsüler insan immün sisteminden kaçışın ve etkili aşı geliştirilmesindeki başarısızlığın ana nedenidir.

HCV hepatotropik bir virüs olduğundan insana bulaştığında direkt hepatosit üzerindeki reseptöre yapışır. Hepatosit içerisinde zarfından ayrılarak RNA genomu haline döner. Tek bir “open reading frame” (ORF) içeren yaklaşık 3020 aminoasitli poliproteini kodlar. ORF'nin 5' ve 3' uçlarında 230 ve 341 nükleotidlerinde “nontranslated regions” (NTR) vardır. Virüsün 5' ucunda bulunan NTR, tüm dünyadaki genotipler arasında çok fazla benzerlik gösteren bir bölgedir. I'den IV'e kadar yapısal domainler içerir. Domain III “psödoknot” içerirken, domain IV'te ORF'nin translasyon başlangıç kodunu bulunur. Domain II, III, IV ve kor bölgesini kodlayan bölgenin nükleotidleri ribozomlara doğrudan bağlanmayı sağlayan “internal ribosome entry site” (IRES)'i oluşturur. AUG kodunu, 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 bir bölge ile beraber değişmez ana bağlanma yapısını da içeren, HCV genotipi içinde korunan internal poli/poliprimidin bölgesini içerir. Bu bölge viral replikasyonun başlamasında rol oynar. HCV'nin farklı genotiplerine göre değişmek üzere “poly U” veya “poly A” ile sonlanır. “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 (13).

HCV ORF'sinin kodladığı poliprotein, virüs ve konağın proteaz enzimleriyle yapısal (Kor, E1, E2) ve yapısal olmayan (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B ) on ayrı proteine dönüşerek birbirinden ayrılır (Şekil-1). Bunların bir kısmı virüsün enfeksiyöz ve dış ortamda bütünlüğünü korumasını sağlayan yapısal proteinlerken, yapısal olmayan proteinler başlıca genomun enfekte hücreler içinde replikasyonunu düzenler (13).



**Şekil-1:** HCV'nin genomik organizasyonu ((14) nolu kaynaktan alınmıştır.)

Genomdaki yapısal proteinlerden E2, HVR-1 (high variable region) olarak adlandırılan zarf proteininin en değişken bölgesini içerir ve türümsü (quasispecies) oluşumundan sorumludur. Virüsün yapısal proteinleri sinyal peptidaz, yapısal olmayan (non-structural) proteinleri ise proteaz enzimi ile poliproteinden ayrıştırılır. mRNA'lar kalıp görevi yaparak bu proteinlerin kopyalanmasını ve virüsün replikasyonunu sağlarlar. Üretilen bu proteinler toplanıp yeni virüsler oluşuktan sonra hücreden dışarıya ekzositoz yoluyla atılırlar. Virüs günde yaklaşık  $10^{12}$  adet çoğalır. Bu çoğalma esnasında oluşan hatalar genotip ve subtiplerin oluşmasına neden olur (15, 16).

Core proteini virüsün nükleokapsidini oluşturur. Hücresel protoonkogenlerle transkripsiyonel düzeyde etkileşerek hücre proliferasyonunu artırdığı ve bunun da hepatoselüler karsinom patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.

E1/E2 heterodimerleri zarf glikoproteinleri olup dolaşımda LDL ve VLDL gibi betalipoproteinlere bağlanırlar. HCV'nin bu lipoproteinler aracılığı ile LDL reseptörlerine tutunduğu ve hücre içine alındığı düşünülmektedir. Ayrıca virüs hücreye girerken tetraspanin CD81, tight-junction proteinleri claudin-1 (CLDN1) ve occludin (OCLN) ile insan çöpçü (scavenger) reseptör sınıfı tip B (SRB1) gibi reseptörlerle de etkileşime girmektedir (15).

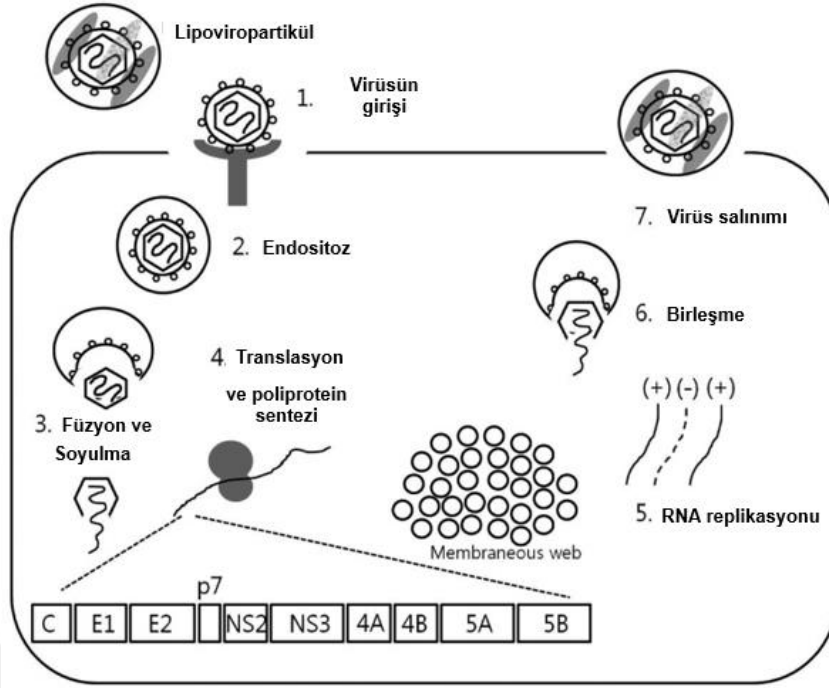
NS2 ise bir transmembran polipeptididir. Zarf glikoproteinleri ile nükleokapsidi birbirine bağlar. NS3 proteini; serin proteaz, NTPaz ve RNA/DNA helikaz olmak üzere üç ayrı enzim aktivitesine sahiptir. NS3/4A

proteolitik etkinliği sayesinde interferon yanıtını bozar. NS5A proteinin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu proteinin 2209 ile 2248. aminoasitleri arasında kalan interferon sensitivity determining region (ISDR) olarak adlandırılan bölgenin interferon tedavisine yanıt ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. NS5B proteinin ise bir RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi olduğu düşünölmektedir (17, 18).

Diğer RNA virüslerinde olduğu gibi farklı HCV kökenlerinde de genomda önemli ölçüde dizi değişikliği görülür. En fazla değişkenlik zarf proteinlerini (özellikle E2) kodlayan genlerde mevcuttur. Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde virüsün genomu boyunca protein dizisi benzerlikleri olduğu görölmüş ve bunları grup ile alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul edilen sınıflandırmaya göre genotiplerin ana tipleri rakamlar ile (1, 2, 3, ... gibi), subtipler ise küçük Latin harfleri (a, b, c, ... gibi) ile adlandırılmaktadır. Günümüzde HCV genotipleri altı grupta sınıflandırılmıştır (19).

## **1.2. Virüsün Replikasyonu**

HCV enfeksiyonu konağa parenteral yoldan girer. Karaciğerin yanısıra periferik kan mononökleer hücreleri, lenfoid foliküller ve kemik iliğinde de replike olur. Reseptör aracılı endositozla hedef hücreye girer ve RNA genomunu sitoplazmaya salar. Pozitif iplikçikli HCV RNA şablon olarak kullanılır ve 5'NTR'deki IRES aracılığıyla HCV poliproteini traslasyonu başlar. HCV traslasyonu sonucunda, yaklaşık 3020 amino asit uzunluğunda tek bir poliprotein prekürsörü ortaya çıkar. Bu poliprotein; hücresel (örn. sinyal peptidazlar) ve viral proteazlar (NS2, NS3 / 4A) ile çekirdek ve zarf glikoproteinleri, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B de dahil olmak üzere 10 ayrı viral protein üretmek üzere işlenir (Şekil-2).



**Şekil-2:** HCV'nin replikasyonu ((20) nolu kaynaktan alınmıştır.)

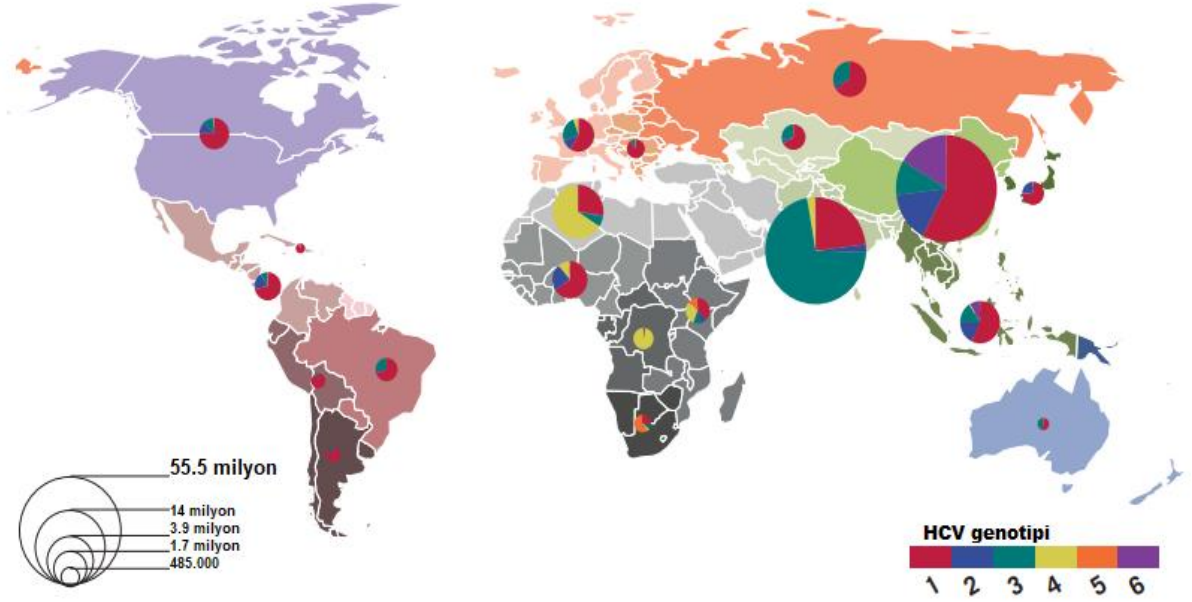
HCV replikasyonunda, siklofilin A ve fosfatidilinositol 4 kinaz IIIa (PI4KIIIa) dahil olmak üzere çeşitli hücrel faktörler yer alır. Siklofilin A, NS5B polimerazının RNA bağlama kapasitesini düzenleyebilir ve NS5A ile etkileşime girebilir (15, 20). Bu nedenle, siklofilin inhibitörleri ilaç olarak geliştirilebilirse HCV'ye karşı antiviral etkiye sahip olabilir (21). PI4KIIIa ise bir lipid kinazdır. NS5A tarafından membranöz ağa alınır, HCV replikasyonu için gereklidir ve membranöz viral replikasyon kompleksinin bütünlüğünün korumasını sağlar (15, 20).

HCV ile enfekte olmuş bir kişinin vücudunda her 24 saatte, bir milyar HCV ürer ve yok edilir (22). Hızlı ve mutasyona açık HCV replikasyonu vücuttaki virüs popülasyonunda antiviral ajanlara karşı dirençli varyantlar oluşmasına yol açabilir (19).

### 1.3. Genotip ve Subtipleri

Mevcut DEA tedaviler, bazı genotipler üzerinde diğerlerinden önemli ölçüde daha etkilidir; bu nedenle, tedaviye başlamadan önce genotipi bilmek önemlidir. Maliyet ve karmaşıklık göz önüne alındığında, genotiplendirme

gereksinimi, HCV tedavisinin arttırılmasında önemli bir engel teşkil eder. HCV genotiplerinin ve alt genotiplerinin dağılımı, dünyanın farklı bölgelerinde büyük ölçüde değişir (Şekil-3).



**Şekil-3:** HCV genotiplerinin global dağılımı ((23) nolu kaynaktan alınmıştır.)

Son bir incelemeye göre, genotip 1 tüm dünyada en yaygın genotip olup, tüm HCV enfeksiyonlarının %46,2'sini oluşturur. Ardından genotip 3 (%30,1) gelir (24). Genotiplerin çeşitliliği de ülkeler arasında değişkendir. En fazla çeşitlilik Çin ve Güneydoğu Asya'da gözlenirken, Mısır ve Moğolistan gibi bazı ülkelerde neredeyse tüm HCV enfeksiyonları tek bir genotipten kaynaklanmaktadır (24). Epidemiyolojik profilin sadece tek bir HCV genotipinin varlığını gösterdiği ülkelerde genotipleme gerekli olmayabilir. Yakın gelecekte, pan-genotipik DEA rejimleri, HCV tedavisinin genişlemesini kolaylaştıracak genotipleme ihtiyacını ortadan kaldırabilir.

## **2. Bulaş Yolları**

### **2.1. Sağlık Bakımıyla İlişkili Bulaş**

HCV enfeksiyonu ile sağlık bakımı arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde HCV ile enfeksiyon, en sık güvenli olmayan enjeksiyon uygulamaları, renal diyaliz ve kan transfüzyonu gibi prosedürlerle ilişkilidir (23).

Dünyada her yıl 16 milyardan fazla enjeksiyon yapılmaktadır ve bunların %40'ının güvensiz olduğu düşünülmektedir (özellikle Sahra altı Afrika ve Asya'da). DSÖ'nün 2011 yılında yayınladığı kan güvenliği raporuna göre, 39 ülke rutin olarak kan transfüzyonu ile bulaşan virüsler için tarama yapmamaktadır. Mısır'da, güvensiz enjeksiyon uygulamalarının yapıldığı bazı bölgelerde, 2015 yılında ortaya çıkan HCV enfeksiyonu salgınında HCV-RNA prevalansı %7,7 ulaşmıştır. Bu, sağlık bakımıyla ilişkili bulaşın en açık örneğidir (23).

### **2.2. Damar İçi Uyuşturucu Kullanımı**

Orta ve yüksek gelirli ülkelerde çoğu HCV enfeksiyonu kontamine ekipman ve ilaç çözeltileri kullanarak damar içi uyuşturucu uygulayan insanlar arasında görülür. 148 ülkede, damar içi uyuşturucu kullanan tahmini 16 milyon kişiden 10 milyonunun HCV enfeksiyonunu desteleyecek serolojik kanıtları mevcuttur (25). İntranazal kokain kullananlarda HCV enfeksiyonun bulaşının kanla enfekte kamışların paylaşımı ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (26).

### **2.3. Kan Transfüzyonu**

1990'da anti-HCV antikorları ile donör taramasının başlamasının ardından, transfüzyon sonrası akut HCV enfeksiyonu riskini neredeyse ortadan kaldırmıştır. Buna rağmen talasemi veya hemofili hastaları gibi sık transfüzyon yapılan hastalar HCV enfeksiyonu açısından risk altındadırlar. Ülkemizde ise HCV'nin tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski

1/100.000'dir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikorları oluşmadan kan alınmasıdır.

#### **2.4. Hemodiyaliz**

HCV enfeksiyonu diyaliz hastalarında genel popülasyona göre daha sık görülür. Diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu, kan transfüzyonu ihtiyacı, diyaliz ihtiyacı olan sürenin uzunluğu, diyaliz türü (risk hastanede yapılan hemodiyalizde en yüksek ve periton diyalizinde en düşüktür) ve diyaliz ünitesinde HCV enfeksiyonu prevalansı ile ilişkilidir. Ülkemizde böbrek hastalarında (hemodiyaliz, periton diyalizi, transplantasyon yapılan hastalar) hepatit serolojisi ile ilgili olarak 2014 yılı sonunda yapılan bir değerlendirmede anti-HCV pozitiflikleri hemodiyaliz hastalarında %6,6; periton diyalizi hastalarında %2,69, böbrek transplantasyon hastalarında ise %2,16 olarak bildirilmiştir (27).

#### **2.5. Transplantasyon**

HCV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığı riskinin HCV pozitif donörlerden nakil yapılan transplant alıcılarında yüksek olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, anti-HCV pozitif olan 13 donörden 29 organ (19 böbrek, 6 kalp, 4 karaciğer) nakledildiği, alıcıların %75'inde anti-HCV veya HCV-RNA'nın pozitif olarak saptandığı bildirilmiştir (28).

#### **2.6. Cinsel Yolla Bulaşma**

HCV heteroseksüel çiftlerde cinsel yolla nadiren bulaşabilir. Özellikle İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile yaşayan erkeklerle seks yapan erkek (MSM) popülasyonunda cinsel yolla bulaş daha yaygındır (23). Avrupa, Avustralya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), MSM'lerde ortaya çıkan bazı HCV salgınlarında, bulaşın, cinsel olarak maruz kalmanın yanı sıra parenteral olmayan bağımlılık yapıcı ilaç ekipmanının ortak kullanımıyla da ilişkili olduğu düşünülmüştür (29, 30). HCV'nin cinsel temasla bulaş riski çok düşük olmasına rağmen, semen ve tükürkte HCV-RNA pozitifliği saptanabilir. Tükürkte saptanan HCV partiküllerinin infektivite yeteneği şu ana kadar

gösterilememiştir (31). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerine göre tüm HCV'li olguların ancak %5'inde bulaştan cinsel yol sorumludur. Karaca ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı bir çalışmada ise Türkiye'de riskli cinsel öykü ile bulaş oranı %1,5 bulunmuştur (32).

### **2.7. Perinatal Bulaş**

HCV'nin anneden bebeğe geçişi, HCV ile enfekte olan anne doğumlarının %4-8'inde, HIV ve HCV koinfeksiyonu olan anne doğumlarında ise %10,8-25'inde görülür (33-35). Bu bulaş riskini azaltmak için kanıtlanmış bir yol yoktur. Yalnızca HCV-RNA pozitif olan annelerin bebeğine bulaş olur. Anti-HCV pozitif fakat HCV-RNA negatif annelerin bebeklerine bu risk yoktur (36).

### **2.8. Diğer**

Alternatif tıp (akapunktur, hacemat, sülük vb. uygulamalar), dövme, pirsing ve ticari berberlikle ilgili prosedürler de nadiren HCV bulaşından sorumlu olabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 dövme yaptıran kişinin %12,6'sında anti-HCV pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran %2,4 olarak saptanmıştır (37).

## **3. Epidemiyoloji**

HCV, tüm dünyada yaygındır. HCV enfeksiyonunun yaygınlığı daha çok kan donörlerinde ve toplum taramaları ile araştırılmaktadır. DSÖ'nün 2017 raporuna göre 2015 yılında 1,75 milyon yeni HCV enfeksiyonu mevcut olup dünya nüfusunun yaklaşık %1'ü virüs ile enfektedir ve 71 milyondan fazla insan kronik taşıyıcıdır (23). Bölgesel risk faktörleri ve HCV'nin genomik farklılıklarından dolayı her coğrafyada prevalansı farklıdır, aynı ülkede farklı bölgelerdeki prevalansı da aynı değildir. DSÖ'ne göre HCV'nin yüksek prevalansta görüldüğü bölgeler Doğu Akdeniz (%2,3) ve Avrupa (%1,5)'dir. Doğu Akdeniz bölgesinde en sık bulaş yolu uygun olmayan koşullarda



uygulanan enjeksiyon iken Akdeniz bölgesinde en sık bulaş yolu intravenöz uyuşturucu kullanımınıdır.

Tedavi edilmezse, hepatit B virüs (HBV) ve HCV enfeksiyonu siroz (720.000 ölüm) ve HCC (470.000 ölüm) ile sonuçlanabilir. Bu uzun vadeli komplikasyonlar, viral hepatit nedeniyle ölümlerin %96'sını oluşturur. 2015 yılında HCV enfeksiyonuna bağlı görülen ölüm sayısı 399.000 iken, kür olanların sayısı 843.000'dir (23). DSÖ verilerine göre viral hepatit kaynaklı ölümler 2000 yılından itibaren %22 artmıştır (23). HBV veya HCV ile enfekte kişiler teşhis ve tedavi edilmediği sürece, ölümlerin sayısı artmaya devam edeceği tahmin edilmektedir.

Türk Kızılayı verilerine göre 2008-2012 yılları arasında ülkemizde kan bağışçılarındaki anti-HCV pozitifliğinin toplam 4.510.207 bağışçıda %0,03-0,04 arasında olduğu görülmüştür. Ülkemizde kan bağışçılarında anti-HCV pozitifliğinin bölgelere göre %0,22 ile %0,54 arasında değiştiği ve ortalama %0,3 olduğu gözlenmiştir. Ülke genelindeki epidemiyolojik çalışmalar açısından ise Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada 5.471 kişide anti-HCV pozitifliği %0,95 olarak saptanmıştır. Viral Hepatit ile Savaşım Derneği (VHSD) saha çalışmasında anti-HCV pozitiflikleri 2008 yılında 41.006 kişide %0,5; 2009 yılında 46.471 kişide %0,4; 2010 yılında 40.954 kişide %0,4; 2011 yılında da 21.785 kişide %0,7 olarak saptanmıştır. VHSD Otobüs Projesi'nde ise toplam 36.554 kişide anti-HCV pozitifliği %0,9 bulunmuştur (38).

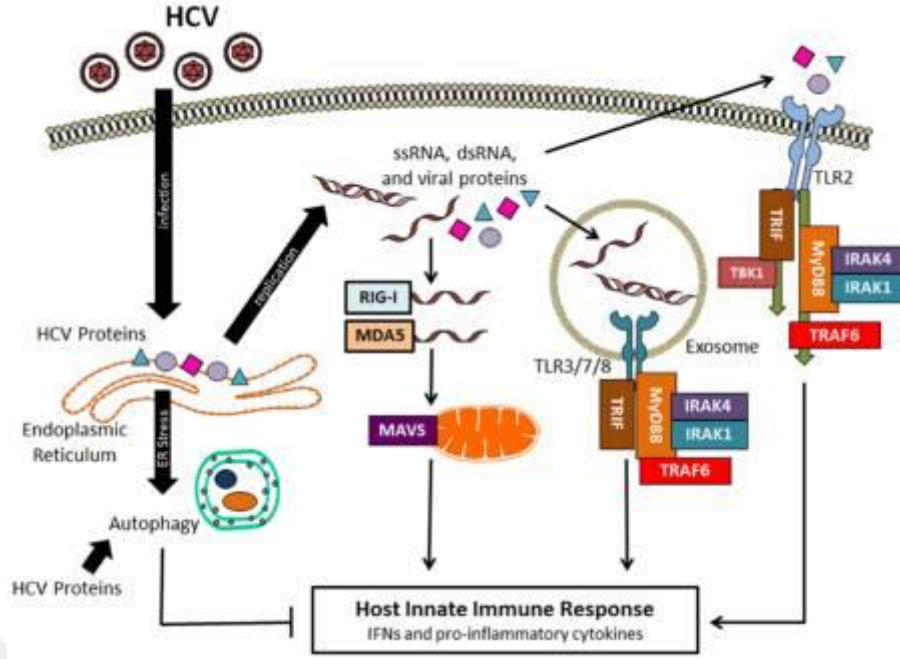
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Raşit Durusoy Kan Merkezi'nde 1998-2015 yılları arasında yapılan bir incelemede anti-HCV pozitifliğinde yıllar içerisinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo-1).

**Tablo-1:** Bursa ÜÜTF Kan Merkezi'nde anti-HCV pozitifliği

Year	Blood donors (n)	Anti-HCV positive* (%)
1998	11.201	0,74
1999	22.020	0,72
2000	23.832	0,71
2001	27.466	0,8
2002	22.169	0,65
2003	17.090	0,8
2004	18.810	0,7
2005	21.285	0,77
2006	18.528	0,62
2007	16.351	0,43
2008	17.390	0,60
2009	17.651	0,64
2010	20.635	0,42
2011	24.112	0,50
2012	26.397	0,49
2013	24.359	0,35
2014	25.203	0,35
2015	24.526	0,35
<b>Total</b>	<b>379.025</b>	

#### 4. Patogenez

Doğal immünite, viral enfeksiyonlara konağın erken ve özgül olmayan birinci basamak yanıtıdır. Başlıca mekanizma, IFN'ların ve inflamatuvar sitokinlerin üretilmesidir. HCV enfeksiyonu çeşitli patern tanıma reseptörlerini (PRRs) aktive eder ve sinyal yollarını tetikler. Retinoik asitle uyarılabilir gen I (RIG-I) ve Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) içeren PRR'ler, patojene bağımlı moleküler kalıpları (PAMP'ler) tanır. HCV genomunun 3' ucundaki NTR olan "Poly U" bölgesinin RIG-I'i aktive ettiği bilinmektedir. Aktivasyonu üzerine, RIG-I yapısal değişikliğe uğrar ve 'caspase recruitment domain' (CARD) ortaya çıkar. Bu CARD domaini mitokondriyal antiviral sinyal proteinine (MAVS) bağlanır. MAVS proteini, VISA, IPS-1 veya Cardif şeklinde de adlandırılmaktadır.



**Şekil-4:** HCV ve konağın doğal immün yanıt cevabı ((39) nolu kaynaktan alınmıştır.)

MAVS daha sonra Tank-binding kinaz-1'i (TBK1) ve I $\kappa$  kinaz  $\epsilon$ 'u (IKK $\epsilon$ ) aktive eder. Bunlar da interferon düzenleyici faktör 3'ün (IRF3)'ün fosforilasyonu ve dimerizasyonu indükler. Dimerleşmiş IRF3 daha sonra IFN'lerin ekspresyonunu uyarmak için çekirdeğe taşınır. MAVS aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indüklemek için nükleer faktör- $\kappa$ B'nin (NF- $\kappa$ B) aktivasyonuna da yol açabilir. Melanom farklılaşması ile ilişkili protein 5 (MDA5) ve RIG-1 benzer sinyal yollarını tetiklemek için HCV tarafından aktive edilebilir. HCV replikasyonunda ortaya çıkan diğer bazı viral ürünler, TLR'ler vasıtasıyla konakçı yanıtlarını da aktive edebilir (Şekil-4)

Endozomdaki TLR3, HCV çift sarmallı RNA'yı (dsRNA) tanır ve kemokinlerin ve sitokinlerin salınmasına neden olur. TLR2, HCV core antijenini ve NS3 proteinini algılar ve inflamatuvar yanıtları aktive eder. Ayrıca TLR7 ve TLR8 de HCV genomik RNA'sını algılar ve pro-inflamatuvar sitokin olan tümör nekroz faktörü- $\alpha$ 'nın (TNF- $\alpha$ ) üretimi tetikleyebilir. TLR sinyal yolları; miyeloid farklılaşma primer cevap proteini 88 (MYD88), Toll interlökin-1 reseptörü (TIR) etki alanı içeren bağdaştırıcı protein içeren IFN- $\beta$  (TRIF), IL-1 reseptör ilişkili kinazları (IRAK) ve TNF reseptör ilişkili faktörler

(TRAFs) içerir ve NF- $\kappa$ B ve IRF'lerin aktivasyonuna yol açar (Şekil-4). NF- $\kappa$ B ve IRF'ler transkripsiyon faktörleridir ve aktive olduklarında, IFN'ların ve pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu indüklemek üzere çekirdeğe girerler. dsRNA'ya bağımlı bir protein kinaz olan protein kinaz R (PKR), HCV tarafından aktive edilebilen başka bir PRR'dir. Aktive edilmiş PKR, protein translasyonunu baskılamak için translasyon başlatma faktörü eIF2 $\alpha$ 'yı fosforile ederek inaktive eder. PKR, HCV genomik RNA'sının 5'inci ucunda bulunan IRES'ı tanır. İlk çalışmalar, PKR'nin HCV replikasyonunu baskılayabileceğini öne sürse de, sonraki çalışmalar, PKR'nin HCV üzerinde etkisinin olmadığını ve PKR tarafından eIF2 $\alpha$ 'nın etkisizleştirilmesinin, IFN'ların ve interferon stimüle genlerin (ISGs) ekspresyonunu baskıladığından, aslında HCV için faydalı olduğunu göstermektedir. HCV NS5B, viral RNA polimeraz, hücrel RNA şablonlarını kullanarak nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi içeren protein 1 (NOD1) ekspresyonunu uyarır ve onu aktifleştirir. Böylece, dsRNA'ları sentezlendiği gösterilmiştir. HCV NS5B'nin NOD1'i aktive etmesi ile IFN'ların ve proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonu uyarılır. Bir kez IFN'lar üretilip salgılandığında IFN reseptörleri aktive olur. Viral replikasyonu baskılamak için 300'den fazla ISG'nin ekspresyonu indüklenir. Her ne kadar HCV, konakçı doğal immün yanıtları indüklemek için çeşitli sinyal yollarını tetikleyebilse de, bu yolları önleyen mekanizmalar da geliştirmiştir. İyi belgelenmiş bir mekanizma, MAVS ve TRIF'in NS3 proteaz tarafından parçalanmasıdır; bu da RIG-I ve TLR3 sinyal yollarını bozar. HCV, doğal immün yanıtları baskılamak için otofaji de kullanabilir (39).

Diğer hepatit virüsleri gibi HCV sitopatik değildir. Virüsle enfekte hepatositler konağın immün yanıtını başlatır, hepatosit hasarından immün yanıt sorumludur. Hastalığın kronikleşmesi HCV'ye yönelik T hücre cevabının az olması ya da hiç olmaması ile yakından ilişkilidir. Güçlü hücrel immün yanıt olması iyileşmeyi sağlamaktadır. İyileşen hastalarda periferik kanda saptanabilir ölçüde CD4+ T hücre cevabı bulunurken, CD8+ T hücre cevabı yoktur. Kronikleşmiş enfeksiyonu olanlarda ise CD8+ T hücre cevabı var, CD4+ T hücre cevabı yoktur. Thimme ve ark. (40); HCV'ye özgül CD38+

CD8+ T lenfositlerin karaciğer hücrelerinin parçalanmasına ve hepatite yol açtığını, CD38- CD8+ T lenfositlerin ise IFN-γ üreterek enfeksiyonu sitolitik olmayan yollarla temizlediklerini göstermiştir. Karaciğerde ve periferik kanda poliklonal sitotoksik T lenfosit cevabı ne kadar kuvvetli ise, sirküle eden HCV-RNA düzeyi o kadar düşük olmaktadır (41).

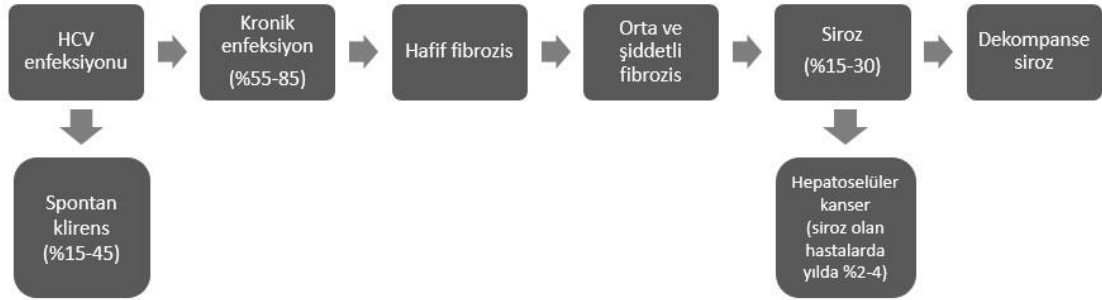
## **5. Klinik**

### **5.1. Akut Hepatit C**

Akut HCV enfeksiyonu, HCV maruziyetinden sonraki ilk altı ayda ortaya çıkan HCV enfeksiyonunu ifade eder (42). ABD'de HCV enfeksiyonunun semptomatik akut hepatit vakalarının %15'ini oluşturduğu tahmin edilmekle birlikte, akut HCV'li hastaların çoğunluğu tespit edilememiştir (43, 44). Bunun nedeni akut HCV ile enfekte olan hastaların çoğunun asemptomatik olmasıdır. Semptomatik hastalarda sarılık, bulantı, koyu renkli idrar ve sağ üst kadranda ağrısı olabilir. Semptomatik olan hastalarda semptomlar tipik olarak, HCV'ye maruz kaldıktan 2-26 hafta sonra gelişir, ortalama 7-8 haftada başlar (45). Akut hastalık genellikle 2-12 hafta sürer. Semptomatik akut HCV enfeksiyonu olan hastalarda sarılık sıklıkla mevcuttur. Semptomatik akut HCV'si olan 51 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların %68'inde sarılık, %39'unda koyu renkli idrar ve akolik dışkı, %34'ünde bulantı ve %25'inde karın ağrısı (özellikle sağ üst kadranda ağrısı) bildirilmiştir (46). Bildirilen ek semptomlar arasında yorgunluk, düşük dereceli ateş ve üşüme, iştahsızlık, kaşıntı, kas ağrıları, duygudurum bozuklukları, eklem ağrısı, dispepsi ve konfüzyon vardır (47). Akut HCV enfeksiyonuna bağlı fulminan karaciğer yetmezliği çok nadirdir, ancak altta yatan kronik hepatit B virüs enfeksiyonu varsa daha yaygın görülebilir (48, 49). Akut HCV enfeksiyonu olan hastaların serum aminotransferazları tipik olarak orta-yüksek düzeylerde dir.

## 5.2. Kronik Hepatit C

KHC enfeksiyonu olan birçok hasta semptomatik olmasına rağmen, semptomların çoğu nonspesifiktir. Siroz gelişen hastalarda dahi semptomlar nonspesifiktir. Bazı hastalar, HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik bulguları (kriyoglobülinemi, böbrek hastalığı veya spesifik dermatolojik bozukluklar vb.) ile tanı alırlar. KHC enfeksiyonunda en sık görülen semptomlar yorgunluk ve uyku bozukluğudur, diğer semptomlar arasında mide bulantısı, diyare, karın ağrısı, anoreksi, miyalji, eklem ağrısı, halsizlik ve kilo kaybı mevcuttur (50). Nöropsikiyatrik semptomlar (depresyon ve anksiyete) da yaygındır. Non-sirotik KHC enfeksiyonu olan 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, yorgunluk en sık bildirilen şikayetken, HCV enfeksiyonu olmayan 100 sağlıklı kan donöründe de benzer sıklıkta yorgunluk şikayeti mevcut olduğu bildirilmiştir (%70 vs %62) (51).



**Şekil-5:** HCV enfeksiyonunun seyri ((23) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)

## 5.3. Siroz ve hepatoselüller kanser

Siroz, kompanse veya dekompanse olarak sınıflandırılabilir. KHC'de siroza gidiş klinik olarak sessizdir. Bazı hastaların son dönem karaciğer hastalığı veya HCC'nin komplikasyonları ortaya çıkana kadar hepatit C olduğu bilinmemektedir. Dekompanse sirozun özellikleri arasında assit, varislere sekonder üst gastrointestinal kanama veya portal hipertansif gastropati, hepatorenal sendrom ve hepatik ensefalopati bulunur. Çalışmalar, kompanse sirozun 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla %96, %91 ve %79 olduğunu tahmin etmektedir. Dekompanse siroz oluştuğunda, 5 yıllık

sağkalım oranı %50'ye düşer (52). HCV ile ilişkili HCC, yüksek oranda sirozlu hastalar arasında ortaya çıkar.

Çocuklarda ve adölesan dönemde enfeksiyonun spontan iyileşme oranı yaklaşık %40-45 iken bu olguların %2-4'ünde 20 yıl sonra siroz gelişir. Erişkinlerde ise kronikleşme daha sıktır ve 20 yıl veya daha uzun sürede siroza ilerleme oranı %10-15'tir. Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanseasyon oranı yılda %4-5 ve HCV ilişkili HCC insidansı yılda %1-5'tir (53). Doğal seyir sürecinde hastaların çoğunda ilerleyici karaciğer hasarı sinsiye 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. Alanin aminotransferaz (ALT) normal seyreden olgularda hastalığın ilerleme hızı yavaştır. İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden faktörler; enfeksiyonun ileri yaşta alınması (>40 yaş), kronik alkol kullanımı (erkeklerde >30 g/gün, kadınlarda >20 g/gün), hepatosteatozun eşlik etmesi, HIV veya HBV koenfeksiyonu, erkek cinsiyet, ırk, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin derecesi, diyabet ve immün yetmezliktir (53). Serumdaki viral yük, genotip 3 dışı genotiplerle olan enfeksiyonlar, etkeninin bulaş yolu ve karaciğerdeki viral yük fibrozis üzerine etkili değildir.

#### **5.4. Ekstrahepatik bulgular**

Bir dizi ekstrahepatik hastalık kronik HCV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Çoğu, doğrudan viral enfeksiyon ile ilişkili görünmektedir. Hematolojik hastalıklardan esansiyel miks kriyoglobulinemi ve lenfoma, böbrek hastalıkları (özellikle membranoproliferatif glomerülonefrit), otoimmün bozukluklar (tiroidit vb.), dermatolojik hastalıklardan porfiry kutanea tarda ve liken planus, hatta diabetes mellitus gibi hastalıklar KHC ile ilişkilendirilmiştir. HCV ile ilişkili ekstrahepatik hastalıklar Tablo-2'de verilmiştir.

**Tablo-2:** KHC'nin ekstrahepatik bulguları\*

<b><u>A. Yüksek prevalansta ilişkili olan</u></b> Miks kriyoglobulinemi/kriyoglobulinemik vaskülit B hücreli non-Hodgkin lenfoma	<b><u>B. Kontrol grubuna göre yüksek prevalansta</u></b> Tip 2 diyabetes mellitus İnsülin direnci Glomerulonefrit Böbrek yetmezliği Yorgunluk Kognitif bozukluk Depresyon Bozulmuş yaşam kalitesi Kardiyovasküler hastalıklar (inme, iskemik kalp hastalığı vb.) Sikka sendromu Eklem ağrısı / miyalji Oto-antikör üretimi (kriyoglobülinler, romatoid faktör ve antinükleer, antikardiolipin, anti-tiroid ve anti-düz kas antikorlar vb.) Monoklonal gamopatiler İmmün trombositopeni Porphyria cutanea tarda Liken planus
<b><u>C. Muhtemel ilişkili</u></b> Poliartrit Kaşıntı Fibromiyalji Kronik poliradikülönöropati Akciğer alveolitler	
<b><u>D. İlişkili olabileceği düşünülen</u></b> Polimiyozit Dermatomiyoit Poliarteritis nodosa Psöriazis Mooren kornea ülseri Eritema nodozum	

\*(54) nolu kaynaktan alınmıştır.

## 6.Tanı

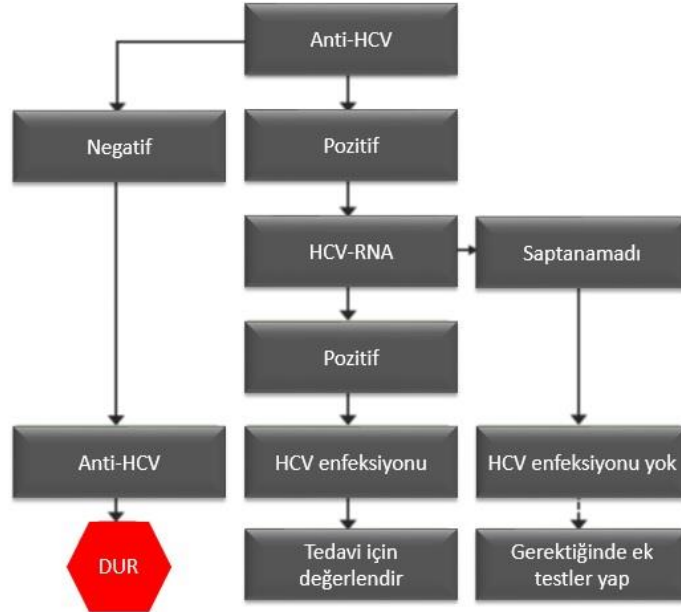
### 6.1. Akut hepatit C Tanısı

Daha önceden Anti-HCV negatif olan ve son altı ay içerisinde semptomlu veya semptomsuz anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda HCV-RNA bakılır ve pozitif olanlarda akut hepatit C tanısı konulur. Anti-HCV pozitif olduğu halde HCV-RNA negatif ise üç ay sonra HCV-RNA tekrarlanır. Maruziyet durumunda ilk iki hafta içerisinde anti-HCV negatif saptanabileceğinden en geç 12. haftada anti-HCV ve HCV-RNA bakılmalıdır. Daha önce Anti-HCV pozitifliği bilinmeyen ancak akut hepatit tablosunda olan hastalara (ALT normalin 10 katı yükseklikte ve sarılık), diğer akut hepatit nedenleri dışlandıktan sonra HCV-RNA pozitif ise akut hepatit C tanısı konulur. Anti-HCV negatif veya pozitif olabilir.



## 6.2. Kronik Hepatit C Tanısı

En az 6 aydır anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği olan kişilerde KHC tanısı konulur. Bazı KHC olgularında tek başına HCV-RNA pozitifliği olabilir. Tedavi öncesi hastalığın şiddeti invaziv veya non-invaziv yöntemlerle belirlenir.



**Şekil-6:** HCV enfeksiyonunun belirlenmesi için önerilen test sıralaması (CDC'den uyarlanmıştır, 2013)

## 7. Laboratuvar ve Radyoloji

### 7.1. Biyokimyasal ve Hematolojik Testler

Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir. Biyokimyasal testlerden aspartat aminotransferaz (AST), ALT, gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), albumin, globulin, total bilirubin düzeylerinin serumda ölçümü, hematolojik testlerden ise tam kan sayımı, 'international normalized ratio' (INR) karaciğer hasarını ve sentez fonksiyonlarını değerlendirmede önemlidir. Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla birlikte, normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez.

## **7.2. Seroloji**

### **7.2.1. Anti-HCV**

Anti-HCV tarama testi olarak kullanılır. Bu test için üçüncü veya dördüncü kuşak “Enzyme Immunoassay” (EIA) testleri kullanılmalıdır. Test virüs alındıktan sonra ilk 3-4 haftada ve immün sistemi baskılanmış olanlarda negatif bulunabilir. Bu nedenle belli hasta popülasyonlarında HCV enfeksiyonunu göstermek için HCV-RNA testinin çalışılması gerekebilir. Spontan olarak veya tedaviye bağlı viral klirens gerçekleştikten sonra da anti-HCV pozitifliği devam eder. Ancak bazı hastalarda kaybolabilir. Anti-HCV taranması, tanımlanmış risk faktörü saptanan olgularda yapılmalıdır (55).

### **7.2.2. HCV kor antijeni**

Özgül monoklonal antikolar yardımıyla HCV kor antijenlerin saptanması temeline dayanır. HCV replikasyonunun bir belirteçidir. Akut veya kronik HCV enfeksiyonunu teşhis etmek için HCV-RNA tespiti yerine kor antijen tespiti kullanılabilir. HCV kor antijen analizleri, HCV-RNA analizlerine göre daha az duyarlıdır. Akut hepatit C hastalarında HCV-RNA'dan birkaç gün sonra serumda veya plazmada saptanabilir (5).

## **7.3. Nükleik Asit Testleri**

Virolojik testler HCV-RNA (RT-PCR) kantitatif ölçümü ve viral genotip tayinidir.

### **7.3.1. HCV-RNA**

Genellikle virüs alındıktan sonra 1-2 hafta içinde saptanabilir. Kalitatif RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla birlikte, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif olarak belirlenmelidir. Kantitatif HCV-RNA testleri için alt sınır < 15 IU/mL olmalıdır (55).

### 7.3.2 Genotip Tayini

Hepatit C enfeksiyonunda tedavi süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için tedaviden önce genotip ve subtip tayini yapılmalıdır.

### 7.4. Ultrasonografi

Ultrasonografi ile karaciğerin parankimi, nodülaritesi, büyüklüğü ve kontürleri, dalak büyüklüğü, assit değerlendirilerek karaciğer sirozu hakkında bilgi edinebilir.

### 7.5. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer biyopsisi ile karaciğerdeki nekroz ve inflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi, diğer karaciğer patolojilerinin dışlanması, tedavi seçenekleri ve süresinin belirlenmesi gereklidir (46). Karaciğer fibrozisinin patolojik değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Tablo-3). Ancak 01.02.2019 tarihinde tebliğ edilen SUT'a göre tedavi başlanması için karaciğer biyopsisi yapılma koşulu yoktur.

**Tablo-3:** Karaciğer fibrozisinin patolojik değerlendirmesi

EVRE	IASL SKORU	BATS-LUDWIG SCORE	METAVİR	ISHAK SKORU
0	Fibrosis yok	Fibrosis yok	Fibrosis yok	Fibrosis yok
1	Hafif fibrosis	Portal alanlarda fibrz genişleme	Periportal fibrotik genişleme	Bazı portal alanlarda fibröz genişleme
2	Orta fibrosis	Nadir köprüleşme ya da septalar	Periportal septa 1	Portal alanların çoğunda fibröz genişleme
3	Şiddetli fibrosis	Sık köprüleşme veya septa	Porta-santral septa	Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve nadir köprüleşme
4	Siroz	Siroz	Siroz	Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve sık köprüleşme
5				Şiddetli köprüleşme ve nadir nodül
6				Siroz

\*(56) nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

## 7.6. Noninvazif Testler

Başlangıçta fibrosis derecesi Fibroscan (Elastografi) gibi noninvazif metodlarla veya APRI, Fibrotest, Actitest gibi biyobelirteçlerle saptanabilir (Tablo-4). Ancak, fibrosis derecesi noninvaziv yöntemlerle saptanamayan, uyumsuz sonuçlanan veya ilave fibrosis etiyojileri olan hastalarda karaciğer biyopsisi yapılması önerilir. Sirozun klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda fibrosis derecesinin saptanması gerekmez.

**Tablo-4:** Karaciğer fibrosisini değerlendiren noninvazif metodlar

Test adı	Kullanılan parametreler
APRI	(AST'de yükselme/trombosit) x 100
Fibrotest®	-Alfa 2-makroglobulin -Haptogloblin -Apolipoprotein A1 -GGT -Total bilirubin
Actitest®	-Alfa 2-makroglobulin -Haptogloblin -Apolipoprotein A1 -GGT -Total bilirubin -ALT

Aynı zamanda karaciğer hastalığının derecesini değerlendirmek için Child-Pugh skoru ve MELD skoru (Model for End-Stage Liver Disease) oluşturulmuştur. Child-Pugh skorunda hasta, klinik ve laboratuvar kriterlerine göre A, B veya C olarak sınıflandırılır. C sınıfı olanlar en şiddetli karaciğer hasarına sahiptir (Tablo-5). MELD skorunda, son iki günde diyalize girme öyküsü, kreatinin, bilirubin, INR ve sodyum değerlerine göre hesaplama yapılır. MELD skoru >20 ise mortalite %20'den fazladır.

**Tablo-5:** Child-Pugh skorumlama sistemi

	1	2	3
<b>Asit</b>	Yok	Hafif	Şiddetli
<b>Bilirubin (mg/dL)</b>	<2	2-3	>3
<b>Albumin (g/dL)</b>	>3,5	2,8-3,5	<2,8
<b>Protrombin zamanında uzama (sn) veya INR</b>	<4 veya <1,7	4-6 veya 1,7-2,3	<6 veya <2,3
<b>Ensefalopati</b>	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4

Child-Pugh A: 5-6 puan, Child-Pugh B: 7-9 puan, Child-Pugh C: 10-15 puan

## 8. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tedavi öncesi değerlendirme tüm hastalara yapılmalıdır. Bu değerlendirme sırasında şu noktalar detaylı olarak aydınlatılmalıdır:

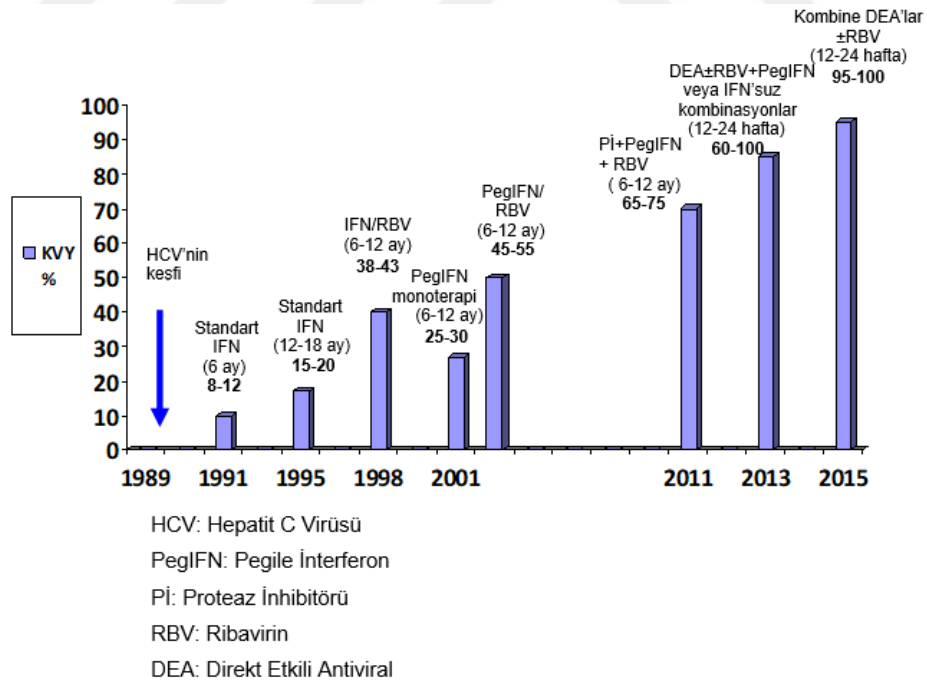
- Gebelik testi (doğurganlık çağındaki kadınlara)
- Hepatit A ve B aşılması
- Sirozlu hastalarda pnömokok aşısı
- Sirozlu hastaların HCC yönünden taranması
- Renal fonksiyonların durumu
- İlaç etkileşimleri
- Genotip tayini
- HCV bulaşı konusunda eğitimi

HCV ile infekte olan her hasta hepatit C tedavisi yönünden değerlendirilmelidir. Karaciğer dışı sebeplerle veya nakil dışı HCC nedeniyle yaşam beklentisi 1 seneden az olan hastalar dışındaki bütün hastaların tedavi edilmemesinin haklı bir gerekçesi yoktur. MELD  $\geq$ 18 ve karaciğer nakli 6 aydan kısa sürede yapılabilecek hastaların tedavisi nakil sonrasına ertelenebilir.

## 9. Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Antiviral İlaçlar

KHC'li tüm hastalar antiviral tedavi için adaydır ve tedavi için kontrendikasyon olmayan tüm hastalar tedavi edilmelidir (5). Tedavinin amacı HCV'nin eradike edilerek komplikasyonların önlenmesidir. KHC'de ilk tedavi 1991'de standart alfa IFN monoterapisi ile başlamıştır. 24 haftalık tedavi ile KVV oranları yaklaşık %6, 48 haftalık tedavi ile %16 olarak gözlenmiştir. IFN tedavisine 1997 yılında RBV eklenmiş olup 24 haftalık tedavide KVV oranları %34'e, 48 haftalık tedavide ise %42'ye yükselmiştir (6). 2001 yılında IFN'nun pegilasyonu ile yarı ömrü uzatılarak virolojik yanıt oranları arttırılmaya çalışılmıştır. Peg-IFN+RBV'nin 48 haftalık tedavisi ile KVV oranları %56'ya yükselmesine rağmen yeterli tedavi oranına ulaşamamış ve yan etki oranları azaltılamamıştır (7). Gün geçtikçe HCV'nin yaşam döngüsü ve patogenezi

daha iyi anlaşılmiş ve direkt olarak virüsü hedefe alan tedaviler geliştirilmeye çalışılmıştır. İlk DEA ajanlar; NS3/4A proteazını inhibe ederek HCV-RNA sentezini bloke eden TVR ve BOC olup, bunlarla yapılan monoterapilerde direnç gelişimi gözlenmiştir. Bu nedenle proteaz inhibitörleri Peg-IFN ve RBV ile birlikte kullanılmak üzere 2011'de onay almıştır. Bu tedavilerle KVY oranları %80'lere yükselmiştir (8). Genotip 1 hastalarda kullanılmak üzere 2014 yılında, 3 yeni DEA ilaç lisans almıştır. Bunlar proteaz inhibitörü olan SIM, RNA polimeraz inhibitörü olan SOF ve NS5A inhibitörü olan DCV'dir. 2015 yılında yeni DEA ilaçların kombine olarak tedavide kullanılması ile önemli değişiklikler yaşanmış olup KVY oranı yaklaşık %99'lara ulaşmıştır (9) (Şekil-7). Yeni geliştirilen DEA ile hem IFN ve RBV ile ortaya çıkan yan etkiler azalmış ve hastaların tedavi süresince ve sonrasındaki yaşam kaliteleri artmış, hem de KVY oranlarında belirgin düzelmeye görülmüştür (10). Ülkemizde yeni geliştirilen DEA ilk olarak 18.06.2016 tarihinde SUT'ta yer almış ve o günden itibaren hastanemizde de kullanılmaya başlanmıştır.



**Şekil-7:** Hepatit C tedavisindeki gelişmeler

### **9.1. Interferon**

IFN'lar, patojen varlığında konak hücreleri tarafından salınan sitokinlerdir. 1991 yılından beri KHC tedavisinde kullanılmaktadır. Peg-IFN ise, bir makromolekül olan polietilen glikolün, klasik IFN molekülüne bağlanmasıyla ortaya çıkan Peg-IFN alfa 2a ve alfa 2b'dir. Peg-IFN alfa 2a, 40 kilo dalton büyüklüğünde, vücut sıvılarına sızmadığından sabit dozda kullanılan bir interferondur. 180 mikrogram/hafta, subkutan kullanılır. Peg-IFN alfa 2b, 12 kilo dalton büyüklüğünde olup vücut sıvılarına sızabilmektedir. Bu nedenle kiloya ayarlı olarak 1,5 mikrogram/kg/hafta kullanılır (57). IFN tedavisi yan etkileri fazla olduğu için genellikle zor tolere edilmektedir. Hastaların üçte birinden fazlasında doz azaltımı, yaklaşık %10'unda ise tedavinin kesilmesi gerekmektedir (58, 59).

### **9.2. Ribavirin**

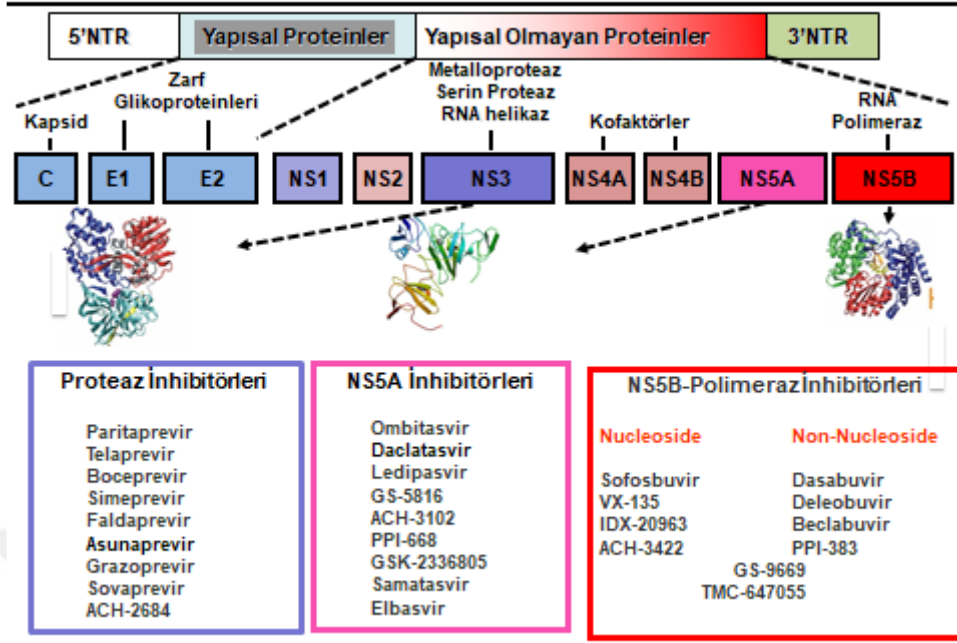
RBV, 1970 yılında geliştirilmiş bir guanozin analogudur ve geniş antiviral spektrumu ile IFN'nun sağladığı kalıcı virolojik yanıtı artırır. İmmünmodülasyon, viral replikasyonu engelleme, NS5B RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe etme gibi etkileri de mevcuttur. RBV kiloya göre oral yolla verilir. 75 kilogram ve üzeri hastalarda 1200 mg/gün; 75 kilogramın altındaki hastalarda 1000 mg/gün sabah-akşam ikiye bölünerek kullanılır (60). RBV metaboliti olan ribavirin trifosfat, eritrositlerde plazma konsantrasyonunun 60 katı oranında birikir; hemolize ve hemolitik anemiye yol açabilir (61).

### **9.3. Direkt Etkili Antiviraller**

DEA ajanlar HCV yaşam döngüsü içerisinde belirli aşamaları hedef alan doğrudan etkili antivirallerdir. Etki mekanizmaları ve hedef bölgelerine göre tanımlanan dört DEA sınıfı vardır (Şekil-8);

1. NS3/4A proteaz inhibitörleri (PI'lar)
2. NS5A inhibitörleri
3. NS5B nükleosid polimeraz inhibitörleri (NPI'ler)
4. NS5B nonnükleosid polimeraz inhibitörleri (NNPI'ler)

Etki grubuna göre DEA ajanların farkları Tablo-6'da sunulmuştur.



**Şekil-8:** Hepatit C tedavisinde kullanılan DEA ajanlar

**Tablo-6:** Etki grubana göre DEA ajanların farkları

	<i>Proteaz inhibitörleri</i>	<i>NS5A inhibitörleri</i>	<i>Nükleos(t)id polimeraz inhibitörleri</i>	<i>Non-Nükleosid polimeraz inhibitörleri</i>
<b>Potens</b>	Yüksek	Yüksek	Orta-yüksek	Genotipe göre değişken
<b>Direnç bariyeri</b>	Düşük	Düşük	Yüksek	Çok düşük
<b>Potansiyel ilaç etkileşimi</b>	Yüksek	Değişken	Düşük	Değişken
<b>Toksosite</b>	Kızarıklık, anemi, bilirubin yüksekliği	Değişken	Mitokondriyal toksisite, ART ve RBV ile etkileşim	Değişken
<b>Doz</b>	1x1, 2x1, 3x1	1x1	1x1, 2x1	1x1, 2x1, 3x1

ART, antiretroviral tedavi; RBV, ribavirin

### 9.3.1. NS3/4A Proteaz İnhibitörleri

NS3/4A proteaz inhibitörleri post-translasyonel yollarda ve replikasyonda görevli NS3/4A serin proteaz enzimi inhibe eder. Aynı zamanda TRIF aracılı TLR sinyal yolunu ve Cardif-aracılı RIG-1 sinyal yolunu bloke ederler ve IFN üretimini indüklenmesini sağlarlar.



**9.3.1.1. Telaprevir ve Boseprevir (TVR ve BOC):** Birinci jenerasyon proteaz inhibitörleri TVR ve BOC'dur. Hepatit C tedavisinde kullanılabilen ilk doğrudan etkili antivirallerdir. Genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için Peg-IFN ve RBV ile birlikte kullanılmıştır. Diğer güçlü ve daha iyi tolere edilebilen DEA'lerin kullanılmasının ardından, daha yavaş etkili olmasından, ciddi yan etkilerden, ilaç-ilaç etkileşimlerinden ve direnç için düşük bariyeri olmasından dolayı TVR ve BOC kullanımı büyük ölçüde azalmıştır.

**9.3.1.2. Glecaprevir (GLE):** NS5A inhibitörü pibrentasvir ile kombinasyon halinde mevcut olan güçlü, pangenetipik bir proteaz inhibitörüdür.

**9.3.1.3. Grazoprevir (GZR):** NS5A inhibitörü elbasvir ile kombinasyon halinde mevcut olan güçlü, pangenetipik bir proteaz inhibitörüdür.

**9.3.1.4. Paritaprevir (PTV):** Farmakolojik destekleyici etki için düşük dozda ritonavir (HCV'ye aktivitesi olmayan bir proteaz inhibitörü) ile verilen bir HCV proteaz inhibitörüdür. Paritaprevir ve ritonavir, ombitasvir (NS5A inhibitörü) ile sabit dozlu bir kombinasyon halinde mevcuttur ve genellikle non-nükleozid NS5B inhibitörü dasabuvir ile birlikte verilir.

**9.3.1.5. Simeprevir (SIM):** İlk kullanılan ikinci kuşak proteaz inhibitörüdür. Genotip 1 enfeksiyonu için Peg-IFN ve RBV ile birlikte veya SOF±RBV ile birlikte kullanılır. Günde bir kez yemekle birlikte 150 mg kullanılır.

**9.3.1.6. Voxilaprevir (VOX):** NS5B inhibitörü SOF ve NS5A inhibitörü velpatasvir ile kombinasyon halinde mevcut olan güçlü, pangenetipik bir proteaz inhibitörüdür.

### 9.3.2. NS5A İnhibitörleri

NS5A proteini, hem viral replikasyonda hem de virüsün bir araya gelmesinde rol oynar. Ancak bu görevleri hangi moleküler mekanizmalarla yerine getirdiği belirsizdir. Buna bağlı olarak NS5A inhibitörlerinin tam etki mekanizması da belirsizdir. NS5A'yı inhibe eden ajanlar genel olarak oldukça güçlü ve tüm genotiplerde etkili ajanlardır. Ancak direnç bariyerleri düşüktür ve değişken oranda toksisiteleri mevcuttur. Genotip 1 ile enfekte hastalarda diğer DEA'lerle kombinasyon halinde verildiğinde çok yüksek KVV oranları sağlarlar.

**9.3.2.1. Daclatasvir (DCV):** Esas olarak SOF ile birlikte kullanılan bir NS5A inhibitörüdür. Günde bir kez, yemekle veya yemekten bağımsız olarak, 60 mg'lık oral doz halinde verilir. Yalnızca diğer DEA ajanlar ile kombinasyon halinde kullanılır. Böbrek veya karaciğer yetmezliği için doz ayarlaması gerekmez.

**9.3.2.2. Elbasvir (EBR):** NS5A inhibitörü EBR, sadece proteaz inhibitörü grazoprevir ile sabit dozlu bir kombinasyon halinde kullanılabilir.

**9.3.2.3. Ledipasvir (LDP):** ABD'de sunulan ilk NS5A inhibitörüdür. SOF ile sabit doz kombinasyonu mevcuttur.

**9.3.2.4. Ombitasvir (OBV):** Sadece proteaz inhibitörleri paritaprevir ve ritonavir ile sabit dozlu bir kombinasyon halinde mevcuttur. Genellikle non-nükleotid NS5B inhibitörü dasabuvir ile kombine edilir.

**9.3.2.5. Pibrentasvir (PIB):** Pangenotipik NS5A inhibitörü PIB, sadece proteaz inhibitörü glaprevir ile sabit dozlu bir kombinasyon halinde kullanılabilir.

**9.3.2.6. Velpatasvir (VEL):** Pangenotipik NS5A inhibitörü VEL, yalnızca NS5B inhibitörü SOF ile sabit dozlu bir kombinasyon halinde kullanılabilir.

### **9.3.3. NS5B RNA Bağımlı RNA Polimeraz İnhibitörleri**

NS5B, post-translasyonel işleme sonrası HCV'nin replikasyonu için gerekli olan RNA bağımlı RNA polimerazdır. İki polimeraz inhibitör sınıfı vardır: nükleozid/nükleotit analogları (NPI'ler) ve non-nükleozid analoglar (NNPI'ler). NPI'ler NS5B'nin katalitik bölgesini hedefler ve zincir sonlandırmasına neden olurlar, NNPI'ler ise allosterik inhibitörler olarak işlev görür.

#### **9.3.3.1. Nükleot(z)id Polimeraz İnhibitörleri (NPI'ler)**

**Sofosbuvir (SOF):** ABD'de sunulan ilk NS5B NPI'dür. SOF, farklı endikasyonlar için diğer antivirallerle çeşitli kombinasyonlarda kullanılır. Günde bir kez 400 mg yemekle veya yemekten bağımsız alınır. Renal klirens, en önemli eliminasyon şeklidir. Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR>30 mL/dk) ve orta (Child-Pugh B) veya şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

#### **9.3.3.2. Non-nükleozid Polimeraz İnhibitörleri (NNPI'ler)**

**Dasabuvir:** Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir ile birlikte kullanılan NNPI'dir.

## **10. Erişkin Hastalarda Kronik Hepatit C Tedavisi**

Erişkinde KHC tedavisinde EASL 2018 rehberine göre, seçilecek rejimler Tablo-7'de gösterilmiştir. Ancak ülkemizde önerilen tedavi rejimlerinden bazıları bulunmamaktadır.

VHSD'nin 2017 rehberine göre önerilen tedavi kombinasyonları Tablo-8'de gösterilmiştir.

**Tablo-7: EASL 2018 rehberine göre tedavi önerileri**

Genotip	Pangenotipik rejimler			Genotip spesifik rejimler		
	SOF/ VEL	GLE/ PIB	SOF/ VEL/ VOX	SOF/ LDP	GZR/ EBR	OBV/ PTV/r+ DSV
<b>Genotip 1a</b>	Evet	Evet	<b>Hayır</b>	Evet	Evet	<b>Hayır</b>
<b>Genotip 1b</b>	Evet	Evet	<b>Hayır</b>	Evet	Evet	Evet
<b>Genotip 2</b>	Evet	Evet	<b>Hayır</b>	<b>Hayır</b>	<b>Hayır</b>	<b>Hayır</b>
<b>Genotip 3</b>	Evet	Evet	Evet	<b>Hayır</b>	<b>Hayır</b>	<b>Hayır</b>
<b>Genotip 4</b>	Evet	Evet	<b>Hayır</b>	Evet	Evet	<b>Hayır</b>
<b>Genotip 5</b>	Evet	Evet	<b>Hayır</b>	Evet	<b>Hayır</b>	<b>Hayır</b>
<b>Genotip 6</b>	Evet	Evet	<b>Hayır</b>	Evet	<b>Hayır</b>	<b>Hayır</b>

DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; IFN, interferon; LDP, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

(5) nolu kaynaktan alınmıştır.

**Tablo-8: Ocak 2017 itibarıyla Hepatit C tedavisinde önerilen kombinasyonlar**

		S+L 12	S+L 24	PrOD 12	PrOD 24	S+D 12	S+D 24	S+Sp 12	S+Sp 24	G+E 12	G+E 16-24	S+V 12	S+V 24	D+A 24	S+R
Naive	G1a siroz değil	• <sup>a</sup>		•+R		•		• <sup>b</sup>			• <sup>c</sup>	•			
	G1a siroz	•			•+R		•±R		• <sup>b±R</sup>		• <sup>c</sup>	•			
	G1b siroz değil	• <sup>a</sup>		• <sup>d</sup>		•		•		•		•		• <sup>e</sup>	
	G1b siroz	•		•			•±R		•±R	•		•		• <sup>e</sup>	
PR deneyimli	G1a siroz değil	•		•+R		•		• <sup>b</sup>			• <sup>c</sup>	•			
	G1a siroz	•+R	•		•+R		•+R		• <sup>b</sup>		• <sup>c</sup>	•			
	G1b siroz değil	•		•		•		•		•		•			
	G1b siroz	•+R	•	•			•±R		•±R	•		•			
S+R+P deneyimli	G1 siroz değil	•													
	G1 siroz	•	•												
PI+PR deneyimli	G1 siroz değil	•				•				• <sup>f</sup>		•			
	G1 siroz	•+R	•				•±R			• <sup>f</sup>		•			
Dekompan-se siroz	G1 (PR deneyimli olsun olmasın)	•+R <sup>g</sup>	•			•+R <sup>g</sup>	•					•+R <sup>g</sup>	•		
Naive veya PR deneyimli	G2 siroz değil					•						•			12 hf
	G2 siroz						•					•			24 hf
Naive	G3 siroz değil					•						•			24 hf
	G3 siroz						•±R					•+R			
PR deneyimli	G3 siroz değil					•+R						•+R			
	G3 siroz						•+R					•+R			
Naive	G4 siroz±	•		• <sup>b</sup>		•		•		•		•			
PR deneyimli	G4 siroz±	•+R	•	• <sup>b</sup>		•+R	•	•+R		•+R <sup>i</sup>		•			
Naive	G5/6 siroz±	•				•						•			
PR deneyimli	G5/6 siroz±	•+R	•			•+R	•					•			
Karaciğer transplant sonrası	G1, 4, 5, 6	•+R	•			•+R	•					•+R	•		
	G2					•+R	•					•+R	•		
	G3					•+R	•					•+R <sup>i</sup>	•		
GFR<30 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> Hemodi-yalız hastası <sup>j</sup>	G1a			•+R						•					
	G1b			•						•				•	
	G4			• <sup>h</sup> +R						•					
	G2					• <sup>k</sup>						• <sup>k</sup>			
Böbrek nakilli	G1, 4, 5, 6	•				•						• <sup>h</sup> +R			
	G2, 3					•						•			
Akut C <sup>m</sup>	G1-6	•				•					•				

a:HCV-RNA <6 milyon IU/ml ise 8 hafta tedavi verilebilir. b:Q80K negatif olma şartıyla verilebilir. c: Bazal NS5A mutasyonlarına bakılabiliyor ve negatif bulunuyorsa 12 hafta ribavirinsiz tedavi verilebilir. d:<F3 olanlarda 8 hafta verilebilir. e: Bazal NS5A mutasyonları yoksa tedavi verilir. f: G1a ise NS5A mutasyonu bakılmıyorsa 16-24 hafta verilmelidir. g: Ribavirin 600 mg/gün başlanıp hastanın toleransına göre doz ayarlaması yapılmalıdır. h: Dasabuvir. i: HCV-RNA >800.000 IU/ml ise 16 hafta j: Dekompanse ise 24 hafta. k: Peginterferon+ribavirin kullanılmadığı durumda çok ihtiyatla ve böbrek fonksiyonlarında yakın takiple kullanılabilir. l: Ribavirin kullanılacaksa 200 mg/gün'den başlanır. Hb <10 g/dl ise başlanmaz. Hb <8.5 g/dl olursa kesilir. Hb uygun olursa yukarı doza çıkılabilir. Eritropoetin ile hastalar desteklenebilir. m: Tedavi süresi 8 hafta

Kısaltmalar: S: Sofosbuvir; L: Ledipasvir; PrOD: Paritaprevir+Ritonavir+ Ombitasvir+Dasabuvir; V: Velpatasvir; D: Daclatasvir; Sp: Simeprevir; G: Grazoprevir; E: Elbasvir; A: Asunaprevir; R: Ribavirin

Dünyada ve ülkemizdeki rehberlerin önerileri çeşitli olmasına rağmen ülkemizde geri ödeme sorunu olması nedeniyle SUT'a uygun olarak tedavi rejimleri düzenlenmektedir. İlk olarak 18.06.2016'da DEA ajanlar onay almış olup 01.02.2019'da güncellenen tebliğe göre tedavi rejimleri şu şekildedir.

### 10.1. Naif Hastalarda

SUT'a göre genotip 1 ve genotip 4, nonsirotik veya kompanse sirotik olgularda PTV/RTV/OBV±DSV±RBV kombinasyonu, dekompanse sirotik olgulara ise SOF/LDP+RBV kombinasyonu geri ödeme kapsamındadır.

Genotip 2 ve genotip 3 olgularda siroz durumuna bakılmaksızın GLE+PIB kombinasyonunun geri ödemesi mevcuttur.

Nonsirotik veya kompanse sirotik, genotip 5 ve genotip 6 olgularda GLE+PIB, dekompanse sirotik olgularda ise SOF/LDP+RBV geri ödemesi mevcuttur (Tablo-9).

**Tablo-9:** SUT'a göre naif olgularda geri ödeme kapsamında olan DEA'ler

<b>Genotip</b>	<b>Karaciğer hasarı</b>	<b>Tedavi</b>	<b>Süre</b>
<b><u>Genotip 1</u></b>			
<i>Genotip 1a</i>	<i>Nonsirotik</i>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin	12 hafta
<i>Genotip 1b</i>	<i>Nonsirotik</i>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir	8 veya 12 hafta
<i>Genotip 1a</i>	<i>Sirotik (Child-Pugh A)</i>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin	24 hafta
<i>Genotip 1b</i>	<i>Sirotik(Child-Pugh A)</i>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir	8 veya 12 hafta
<i>Genotip 1a</i>	<i>Sirotik (Child-Pugh B veya Child-Pugh C)</i>	(Sofosbuvir+Ledipasvir)+Ribavirin	12 hafta
<i>veya Genotip 1b</i>			
<b><u>Genotip 2</u></b>	<i>Nonsirotik</i>	Glekaprevir+Pibrentasvir	8 hafta
	<i>Sirotik (Child-Pugh A)</i>	Glekaprevir+Pibrentasvir	12 hafta
<b><u>Genotip 3</u></b>	<i>Nonsirotik</i>	Glekaprevir+Pibrentasvir	8 hafta
	<i>Sirotik (Child-Pugh A)</i>	Glekaprevir+Pibrentasvir	12 hafta
<b><u>Genotip 4</u></b>	<i>Nonsirotik</i>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Ribavirin	12 hafta
	<i>Sirotik (Child-Pugh A)</i>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Ribavirin	12 hafta
	<i>Sirotik (Child-Pugh B veya Child-Pugh C)</i>	(Sofosbuvir+Ledipasvir)+Ribavirin	12 hafta
<b><u>Genotip 5</u></b>	<i>Nonsirotik</i>	Glekaprevir+Pibrentasvir	8 hafta
	<i>Sirotik (Child-Pugh A)</i>	Glekaprevir+Pibrentasvir	12 hafta
	<i>Sirotik (Child-Pugh B veya Child-Pugh C)</i>	(Sofosbuvir+ Ledipasvir) +Ribavirin	12 hafta
<b><u>Genotip 6</u></b>	<i>Nonsirotik</i>	Glekaprevir+Pibrentasvir	8 hafta
	<i>Sirotik (Child-Pugh A)</i>	Glekaprevir+Pibrentasvir	12 hafta
	<i>Sirotik (Child-Pugh B veya Child-Pugh C)</i>	(Sofosbuvir+ Ledipasvir) +Ribavirin	12 hafta

## 10.2 Tedavi Deneyimli Hastalarda

Tedavi deneyimli olgularda da naif olgulara benzer şekilde tedavi şemaları geri ödeme kapsamındadır (Tablo-10). Tek fark NS5A inhibitörü deneyimli olgularda GLE+PIB'in 16 hafta süre ile geri ödemesi mevcuttur.

**Tablo-10:** SUT'a göre tedavi deneyimli olgularda geri ödeme kapsamında olan DEA'ler

<b>Genotip</b>	<b>Karaciğer durumu</b>	<b>Tedavi</b>	<b>Süre</b>	
<b>Genotip 1</b>	<b>Genotip 1a</b>	<b>Nonsirotik</b>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin	12 hafta
	<b>Genotip 1b</b>	<b>Nonsirotik</b>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir	12 hafta
	<b>Genotip 1a</b>	<b>Sirotik (Child-Pugh A)</b>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir+Ribavirin	24 hafta
	<b>Genotip 1b</b>	<b>Sirotik (Child-Pugh A)</b>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Dasabuvir	12 hafta
	<b>Genotip 1a</b>	<b>Sirotik (Child-Pugh B veya Child-Pugh C)</b>	(Sofosbuvir+Ledipasvir)+Ribavirin	12 hafta
	<b>veya Genotip 1b</b>			
<b>Genotip 2</b>	<b>Nonsirotik</b>	<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>		8 hafta
				16 hafta*
	<b>Sirotik (Child-Pugh A)</b>	<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>		12 hafta
				16 hafta*
<b>Genotip 3</b>	<b>Nonsirotik</b>	<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>		16 hafta
	<b>Sirotik (Child-Pugh A)</b>	<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>		16 hafta
<b>Genotip 4</b>	<b>Nonsirotik</b>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Ribavirin		12 hafta
	<b>Sirotik (Child-Pugh A)</b>	(Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir)+Ribavirin		12 hafta
	<b>Sirotik (Child-Pugh B veya Child-Pugh C)</b>	(Sofosbuvir+Ledipasvir)+Ribavirin		12 hafta
<b>Genotip 5</b>	<b>Nonsirotik</b>	<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>		8 hafta
				16 hafta*
	<b>Sirotik (Child-Pugh A)</b>	<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>		12 hafta
				16 hafta*
	<b>Sirotik (Child-Pugh B veya Child-Pugh C)</b>	(Sofosbuvir+ Ledipasvir) +Ribavirin		12 hafta
<b>Genotip 6</b>	<b>Nonsirotik</b>	<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>		8 hafta
				16 hafta*
	<b>Sirotik (Child-Pugh A)</b>	<b>Glekaprevir+Pibrentasvir</b>		12 hafta
				16 hafta*
	<b>Sirotik (Child-Pugh B veya Child-Pugh C)</b>	(Sofosbuvir+ Ledipasvir) +Ribavirin		12 hafta

\* NS5A inhibitörü deneyimli ise tedavi süresi

## 11. Akut Hepatit C Tedavisi

Akut hepatit C hastalarında, 24 hafta süreyle interferon alfa veya pegile interferon alfa monoterapisi uygulanır. Bu hastalarda tedaviye ribavirin eklenemez.

VHSD tarafından SOF+LDP, SOF+DCV, SOF+VEL rejimlerinden biri 8 hafta süre ile önerilmektedir. Ancak tedaviye başlama konusunda bir fikir birliği yoktur.

EASL 2018 rehberinde ise temas sonrası profilaksiyi önermezken, akut hepatit C'nin DEA ajanlarla tedavisini önermektedir.

## 12. Tedaviye Yanıt Kavramları

Biyokimyasal yanıt: ALT düzeylerinin normal olmasıdır.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi sonlandığında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

Kalıcı virolojik yanıt: Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) serumda HCV-RNA'nın saptanamaması (<15 IU/ml).

Yanıtsızlık: Tedavi sonunda HCV-RNA'nın pozitif kalmasıdır.

Alevlenme (breakthrough): Tedavi devam ederken HCV-RNA negatifleşen hastada HCV-RNA'nın pozitifleşmesidir.

Relaps (nüks): Tedavi sonunda virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir (55).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ile Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 01.01.2016-31.12.2018 tarihleri arasında KHC hastalığı nedeniyle PTV/RTV/OBV±DSV veya SOF±LDP'in RBV'le veya RBV'siz verilen tedavi kombinasyonlarını alan olgular dahil edildi. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul (17 Eylül 2018 tarihi) 2018-15/18 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı.

### 1. Hasta Seçimi

Çalışmaya 223 olgu dahil edildi.

*Dahil edilme kriterleri:*

- >18 yaşında olmak
- Tanı anında HCV-RNA değerlerinin altı aydan uzun süredir saptanabilir olması
- Naif veya deneyimli olmak
- PTV/RTV/OBV±DSV±RBV veya SOF±LDP±RBV kombinasyon tedavilerinden birini almış olmak
- Genotip 1, 2, 3, 4 olmak

*Dışlama kriterleri*

- <18 yaşında olmak
- Başka bir merkezde tedavinin başlanmış olması
- Genotip 1, 2, 3, 4 dışında olmak

### 2. Verilerin Elde Edilmesi

Hastaların aşağıda sıralan parametreleri mevcut olan elektronik dosyalardan taranarak elde edildi.



- Yaş
- Cinsiyet
- Kronik hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kalp hastalığı, tiroid hastalığı, hepatoselüler kanser, karaciğer veya böbrek nakli olma)
- Hepatit B ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile koenfeksiyon
- KHC tanısı aldığı tarih
- Viral genotipi
- Önceki tedavi deneyimi ve proteaz inhibitörü alıp almadığı
- Deneyimli hastalarda HCV-RNA'nın tekrar ölçülebilir düzeyde olmasının nedeni (relaps, kısmi yanıt, yanıtızlık, alevlenme veya yan etki nedeni ile erken kesilmesi)
- Karaciğer biyopsisi yapıldı ise tarihi ve fibrozis ve histolojik aktivite indeksi değeri
- Sirotik olma durumu
- Sirotik ise kompanse veya dekompanse olup olmaması
- Sirotik hastalarda Child-Pugh skoru
- Hastaların PTV/RTV/OBV±DSV±RBV veya SOF±LDP±RBV kombinasyon tedavilerinden hangisini ne kadar süre ile aldığı
- DEA tedavisi öncesi, tedavinin 4. haftasında, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden sonra 12. ve 24. haftadaki viral yükleri AST, ALT, ALP, GGT, albümin, total bilirübin, INR, alfa-fetoprotein (AFP), üre-kreatinin, lökosit, hemoglobin, trombosit değerleri
- Tedavi sırasında gelişen yan etkiler ve doz atlama olup olmadığı

Hastaların tanı anındaki verileri ile DEA kullanımı sonrasındaki değerlendirmelerinde; virolojik cevap kriteri olarak HCV-RNA değerinin <15 IU/mL olması olarak kabul edildi (62). HCV-RNA saptanmasında gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (real-time PCR) platformu olan COBAS TaqMan HCV Test (Version 2.0, Roche Molecular Systems, ABD) kullanıldı.

## 2. İstatistiksel Analizler

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) ve ortalama  $\pm$  standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi ya da Fisher Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Başlangıç değerlerine göre, birinci ay, tedavi sonu, 12. ay ve 24. ay'a ait yüzde değişim değerleri hesaplanmıştır ve gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ile Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda KHC tanısı ile takip edilen toplam 223 olgu çalışmaya dahil edildi.

### 1. Tüm Olgular

#### 1.1. Tüm Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 223 olgunun %58'i (n=129) erkek, %42'si (n=94) kadın idi. Olguların yaşlarının median değeri 62±14 (20-84) olarak saptandı. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo-11'da sunulmuştur.

DEA tedavi öncesinde deneyimi olan 103 (%46) olgu mevcutken, 120 (%54) olgu naif idi. Deneyimli olan 103 olgudan 100'ünde önceki tedavi ile ilgili yeterli veri mevcuttu. Bunların 89'unun (%39,9) bir kez, 10'unun (%4,5) iki kez, 1'inin (%0,4) üçden fazla tedavi deneyimi vardı. Sadece Peg-IFN+RBV deneyimli 89 (%39,9) olgu mevcutken, Peg IFN+RBV+Proteaz inhibitörü deneyimi olan 8 (%3,5) olgu mevcut idi. 3 olgunun daha önce kullandığı rejim bilinmiyordu. Tedavi deneyimli olan olguların 56'sında relaps, 22'sinde yanıtızsızlık, 18'inde yan etki nedeni ile erken kesilme, 3'ünde alevlenme, 1'inde kısmi yanıt olması nedeni ile HCV-RNA'da tekrar yükseklik saptandı.

Karaciğer biyopsisinin 110 (%49,3) olguya yapıldığı saptandı. Karaciğerin histolojik değerlendirmesinde histolojik aktivite indeksi median değeri 9 (2-18) iken fibrozis median değeri 3 (0-6) idi.

**Tablo-11: Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri**

	N	%
<b><u>Cinsiyet</u></b>		
Erkek	129	58
Kadın	94	42
<b><u>Cezaevinde olan</u></b>	8	3,6
<b><u>Komorbiditeler</u></b>		
Kronik Hepatit B	12	5,4
Edinsel İmmün Yetmezlik (HIV)	1	0,4
Diabetes mellitus	44	19,7
Hipertansiyon	56	25,1
Koroner arter hastalığı	36	16,1
Tiroid hastalığı	27	12,1
Kronik böbrek yetmezliği	18	8,1
Diyaliz	9	4
Böbrek nakli	3	1,3
Karaciğer dışı malignite	17	7,6
Hepatoselüller kanser	19	8,5
Karaciğer nakli	14	6,3
<b><u>Genotip</u></b>		
Genotip 1	19	8,5
Genotip 1-1b	173	77,6
Genotip 1-1a	9	4,0
Genotip 2	1	0,4
Genotip 3	17	7,6
Genotip 4	4	1,8
<b><u>Tedavi deneyimi</u></b>		
<b>Naif</b>	120	54
<b>Deneyimli</b>	103	46
Peg-IFN+RBV	89	86
Peg-IFN+RBV+Proteaz inhibitörü	8	8
Eski tedavisi hakkında veriye ulaşılamayan	6	6
<b><u>Karaciğer durumu</u></b>		
<b>Non-sirotik</b>	160	72
<b>Sirotik</b>	63	28
Kompanse (Child-Pugh A)	39	61
Dekompanse (Child-Pugh B veya C)	24	39

## 1.2. Tüm Olguların Başlangıç Laboratuvar Parametreleri

Olguların başlangıçta HCV-RNA, ALT, AST, ALP, GGT, albumin, total bilirubin, INR, AFP, üre, kreatinin, trombosit, hemoglobin, lökosit değerlerine

bakılmıştır. Tüm olguların başlangıçtaki laboratuvar değerleri Tablo-12'de verilmiştir.

**Tablo-12:** Tüm olguların başlangıç laboratuvar değerleri

	n	Median (Min-Max)	Ortalama ± SD
HCV-RNA (IU/mL)	221	375.078 (271-67.012.299)	1.638.549 ± 5.744.949
ALT (IU/L)	215	40 (8-765)	57 ± 65
AST (IU/L)	214	40 (5-338)	53 ± 42
ALP (IU/L)	172	86 (16-375)	99 ± 46
GGT (IU/L)	169	43 (9-1303)	74 ± 120
Albumin (g/dL)	174	4,1 (2,1-4,9)	3,9 ± 0,5
Total bilirubin (mg/dL)	142	0,7 (0,28-5,5)	0,9 ± 0,8
INR	187	1,0 (0,79-2,8)	1,0 ± 0,2
AFP (µg/L)	186	4,1 (0,8-67700)	537 ± 5321
Üre (mg/dL)	179	32 (0,7-172)	36 ± 22
Kreatinin (mg/dL)	203	0,75 (0,5-9,7)	1,13 ± 1,55
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	209	193x10 <sup>3</sup> (14x10 <sup>3</sup> -462x10 <sup>3</sup> )	194x10 <sup>3</sup> ±77x10 <sup>3</sup>
Hemoglobin (g/dL)	208	13,5 (8,3-17,9)	13,4 ± 1,8
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	209	6800 (2700-15300)	6900 ± 2300

### 1.3. Tüm Olgularda Tedavinin Seçimi ve Tedaviye Yanıt

116 (%52) olguya SOF±LDP±RBV rejimi; 107 (%48) olguya PTV/RTV/OBV±DSV±RBV rejimi verildiği saptandı. Olguların 126'sına (%57) 12 hafta 97'sine (%43) 24 hafta tedavi verildi. Tedavi sırasında üçden fazla doz atlayan 28 (%12,5) olgu mevcut idi.

Tedavinin birinci ayının sonunda 105 olguya HCV RNA'ya bakıldığı saptandı. Genotip 1-1b olan 79 olgunun 26 'sında (%32,9), genotip 1-1a olan 5 olgunun 1'inde (%20), genotip 1 olan 11 olgunun 5'inde (%45,5) genotip 3 olan 6 olgunun 1'inde (%16,7) ve genotip 4 olan 4 olgunun 1'inde birinci ayın sonunda (%25) HCV RNA pozitif saptandı.

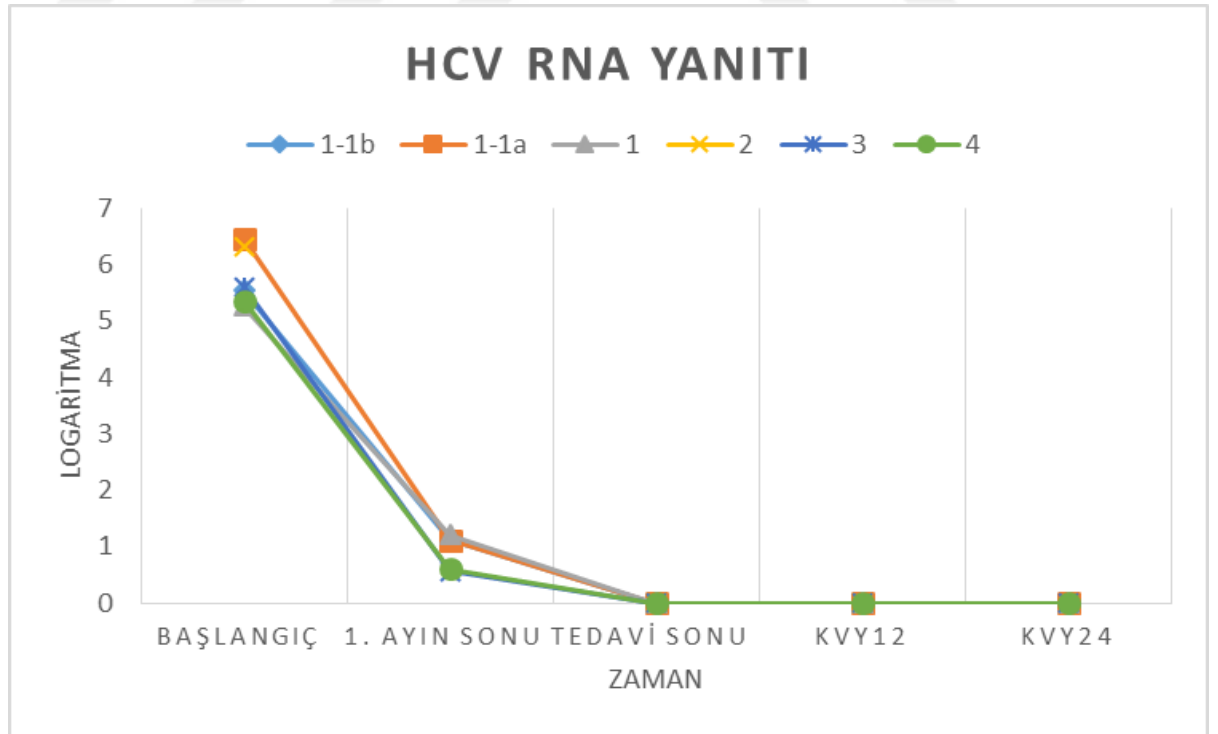
Tedavi sonunda HCV-RNA bakılan genotip 1-1a, 1, 2, 3, 4 olgularının hepsinde HCV-RNA negatif olarak saptanırken; genotip 1-1b olan 3 (%2, 3/137) olguda HCV-RNA pozitif idi. Tedavi bitiminden 12 hafta sonra HCV-RNA bakılan 161 olgunun 153'ünde (%95) HCV-RNA negatif idi. 8 (%5) olguda 12. haftada KVV saptanmadı. Bu olguların 3'ü genotip 1-1b, 3'ü genotip 1, 2'si genotip 3 idi. Tedavi bitiminden 24 hafta sonra HCV-RNA

pozitif saptanan 8 olgu mevcut idi (Tablo-13, Şekil-9). Bunların 4'ü genotip 1-1b, 2'si genotip 1, 2'si genotip 3 idi.

**Tablo-13:** Olguların tedavi sırasında ve sonrasında HCV-RNA yanıtlarının genotiplere göre dağılımı (HCV-RNA negatif olgu sayısı/toplam olgu sayısı)

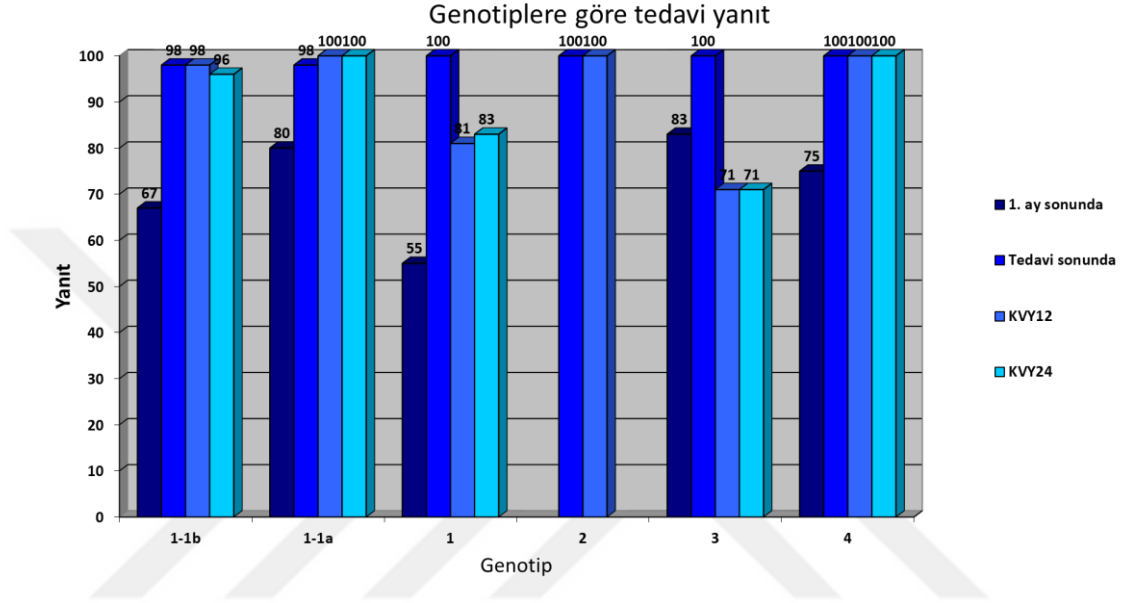
Genotipler	1-1b	1-1a	1	2	3	4	Toplam	p
Birinci ayın sonu	53/79	4/5	6/11	-	5/6	3/4	71/105	0,793
Tedavi sonu	134/137	7/7	16/16	1/1	12/12	4/4	174/177	1,0
KVY12	127/130	6/6	13/16	1/1	5/7	1/1	153/161	<b>0,009</b>
KVY24	89/93	5/5	10/12	-	5/7	1/1	110/118	0,073

Tedavi sırasında genotip 1-1b, naif kompanse sirotik olan bir olguda PTV/RTV/OBV±DSV rejimi ile alevlenme görülürken, tedavisini düzenli kullanmayan, genotip 1-1b, naif, nonsirotik olan bir olguda ise SOF/LDP rejimi ile tedaviye yanıtızsızlık görüldü. Genotip 1-1b, naif nonsirotik olan bir olguda ise PTV/RTV/OBV±DSV rejimi ile KVY12 mevcut iken 24. haftada bakılan HCV-RNA pozitif olarak saptandı.



**Şekil-9:** Tüm olgularda başlangıca göre tedavi sırasında ve sonrasında HCV RNA yanıtlarının genotipe göre karşılaştırılması

Tedavinin birinci ayının sonunda tüm genotiplerde %55 ile %80 arasında olan yanıt, tedavi sonunda >%98 iken, tedavi bitiminden 12 hafta sonra genotip 1-1b'de %98, diğer genotiplerde >%70 olarak saptandı (Şekil-10).



Şekil-10: Tedaviye yanıtın genotiplere göre dağılımı

**Tablo-14:** Genotip, verilen tedavi rejimi ve süresine göre KVV

Genotip	Rejim	Süre	n	KVV12		Toplam
				var	yok	
1-1b	PTV/RTV/OBV±DSV	12 hafta	95	74	3	77
	PTV/RTV/OBV±DSV+RBV	12 hafta	1	1	0	1
	SOF/LDP	12 hafta	5	4	0	4
	SOF/LDP	24 hafta	66	45	0	45
	SOF+RBV	12 hafta	4	2	0	2
	SOF+RBV	24 hafta	2	1	0	1
	<b>Toplam</b>		173	127	3	130
1-1a	PTV/RTV/OBV±DSV	12 hafta	1	-	-	-
	PTV/RTV/OBV±DSV+RBV	12 hafta	3	3	0	3
	SOF/LDP	24 hafta	5	3	0	3
	<b>Toplam</b>		9	6	0	6
1	PTV/RTV/OBV±DSV	12 hafta	2	2	0	2
	PTV/RTV/OBV±DSV+RBV	12 hafta	3	2	1	3
	SOF/LDP	12 hafta	3	3	0	3
	SOF/LDP	24 hafta	7	4	1	5
	SOF/LDP+RBV	12 hafta	3	2	0	2
	SOF+RBV	24 hafta	1	0	1	1
	<b>Toplam</b>		19	13	3	16
2	SOF+RBV	24 hafta	1	1	0	1
	<b>Toplam</b>		1	1	0	1
3	SOF/LDP+RBV	24 hafta	3	1	0	1
	SOF+RBV	12 hafta	4	1	0	1
	SOF+RBV	24 hafta	10	3	2	5
	<b>Toplam</b>		17	5	2	7
4	SOF/LDP	24 hafta	2	1	0	1
	PRO+RBV	12 hafta	2	-	-	-
	<b>Toplam</b>		4	1	0	1
	<b>TOPLAM</b>		223	153	8	161

Genotip 1-1b olan olgularda KVV12 diğer genotiplere göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (p=0,009) (Tablo-15). Tüm genotip ve tedavi gruplarında cinsiyet, yaş, sirotik veya nonsirotik olmak, naif veya tedavi deneyimli olmak ile KVV12 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla p=0,486; p=0,985; p=0,232; p=0,737).

**Tablo-15:** Genotip 1-1b olan olgularla diğer genotiplerin KVV12 oranları

	KVV12 olan	KVV12 olmayan	Toplam
<b>Genotip 1-1b olan</b>	127 (%83)	3 (%38)	130 (%81)
<b>Genotip 1-1b olmayan</b>	26 (%17)	5 (%62)	31 (%19)
<b>Toplam</b>	153 (%100)	8 (%100)	161 (%100)

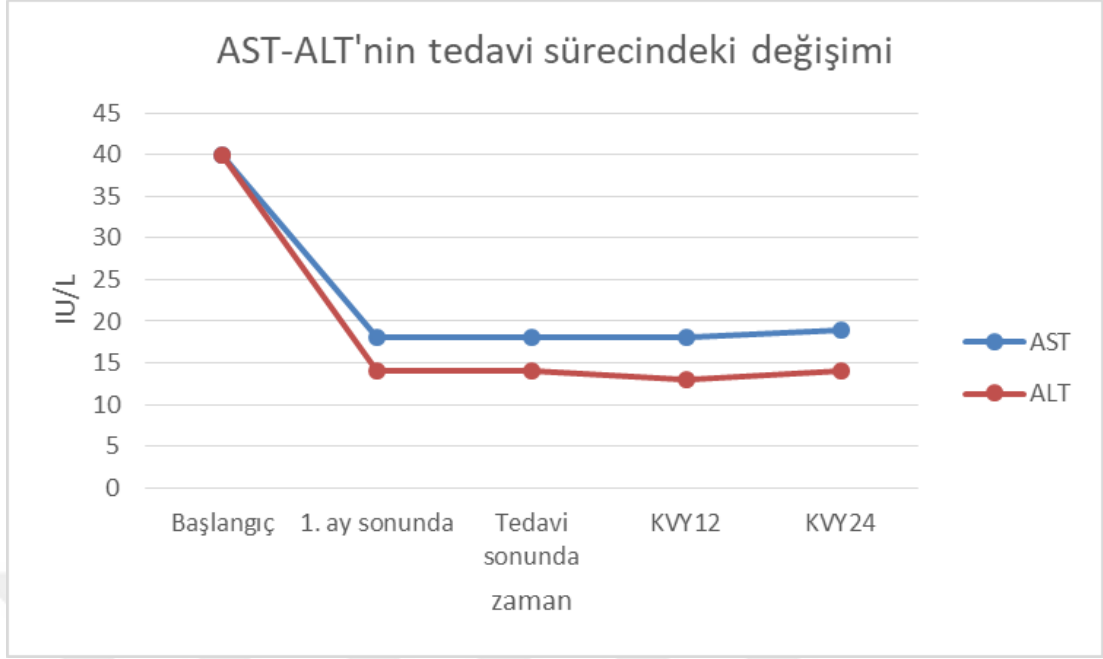


#### 1.4. Tüm Olguların Tedavi Sırasında ve Sonrasında Laboratuvar Parametrelerindeki Değişim

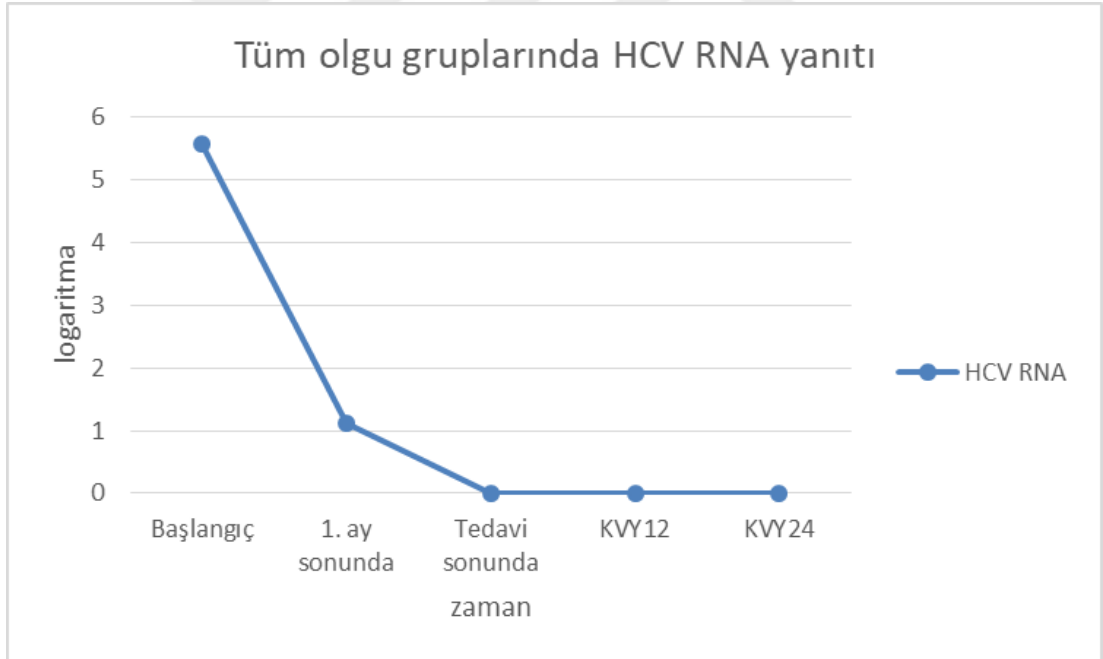
Olguların tedavi başlangıcında, tedavinin birinci ayının sonunda ve tedavi bitiminde ve tedavi bittikten 12 ve 24 hafta sonraki laboratuvar parametreleri takip edildi. SOF/LDP±RBV kullanan grupta başlangıç AST, ALT, AFP, INR, total bilirubin istatistiksel olarak anlamlı yüksekken (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,004$ ;  $p=0,003$ ;  $p=0,022$ ;  $p<0,001$ ); albumin ve trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (sırasıyla  $p=0,009$ ;  $p<0,001$ ). Verilen tedavi rejimine göre başlangıç ve tedavi sonu AST, ALT, AFP, total bilirubin, albumin ve trombosit değerlerindeki yüzde değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,44$ ;  $p=0,50$ ;  $p=0,46$ ;  $p=0,161$ ,  $p=0,10$ ;  $p=0,22$ ). Yalnızca INR'de başlangıç ve tedavi sonu yüzde değişimi SOF/LDP±RBV verilen grupta PTV/RTV/OBV±DSV±RBV verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ( $p=0,03$ ). (Tablo-16, Şekil-11, Şekil-12).

**Tablo-16:** Tüm olguların DEA tedavisi ile laboratuvar değerleri değişimi

	<i>zaman</i>	<i>n</i>	<i>Median (Min-Max)</i>	<i>Ortalama ± SD</i>
<b>HCV RNA IU/L</b>	Başlangıç	221	375.078 (271-67.012.299)	1.638.549 ± 5.744.949
	1.ay sonu	105	12 (0-253)	25 ± 44
	Tedavi sonu	177	0 (0-477.529)	2960 ± 36.041
	KVY12	160	0 (0-10.724.564)	73.290 ± 848.588
	KVY24	117	0 (0-488.459)	12,888 ± 62.593
<b>ALT IU/L</b>	Başlangıç	215	40 (8-765)	57 ± 65
	1.ay sonu	139	14 (10-149)	18 ± 17
	Tedavi sonu	174	14 (6-78)	16 ± 9
	KVY12	113	13 (6-90)	16 ± 13
	KVY24	112	14 (6-120)	18 ± 16
<b>AST IU/L</b>	Başlangıç	214	40 (5-338)	53 ± 42
	1.ay sonu	139	18 (8-73)	21 ± 10
	Tedavi sonu	172	18 (9-104)	21 ± 11
	KVY12	112	18 (6-106)	21 ± 13
	KVY24	111	19 (8-75)	22 ± 11
<b>Albumin (g/dL)</b>	Başlangıç	174	4,1 (2,1-4,9)	3,9 ± 0,5
	1.ay sonu	60	4,1 (2,0-4,7)	3,8 ± 0,7
	Tedavi sonu	83	4,1 (1,5-4,7)	3,8 ± 0,6
	KVY12	73	4,1 (2,1-4,7)	3,9 ± 0,7
	KVY24	72	4,2 (2,2-4,8)	4,0 ± 0,5
<b>Total bilirubin (mg/dL)</b>	Başlangıç	142	0,7 (0,28-5,5)	0,9 ± 0,8
	1.ay sonu	86	0,8 (0,28-5,3)	1,0 ± 0,7
	Tedavi sonu	100	0,6 (0,16-5,7)	0,9 ± 0,8
	KVY12	64	0,6 (0,2-3,6)	0,7 ± 0,5
	KVY24	58	0,7 (0,2-3,2)	0,8 ± 0,5
<b>INR</b>	Başlangıç	187	1,0 (0,79-2,8)	1,0 ± 0,2
	1.ay sonu	80	0,95 (0,09-1,97)	0,98 ± 0,2
	Tedavi sonu	92	0,95 (0,78-1,91)	1,0 ± 0,2
	KVY12	68	0,98 (0,02-3,90)	1,0 ± 0,4
	KVY24	72	0,99 (0,80-3,25)	1,0 ± 0,3
<b>AFP (µg/L)</b>	Başlangıç	186	4,1 (0,8-67700)	537 ± 5321
	1.ay sonu	21	4,6 (1,0-70)	9,6 ± 14
	Tedavi sonu	98	3,7 (0,7-1947)	33 ± 212
	KVY12	82	2,7 (0,7-14)	3,8 ± 3
	KVY24	80	3,1 (0,8-380)	9,4 ± 42
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	Başlangıç	203	0,75 (0,5-9,7)	1,13 ± 1,55
	1.ay sonu	133	0,80 (0,5-9,2)	1,11 ± 1,34
	Tedavi sonu	160	0,79 (0,5-7,7)	1,07 ± 1,17
	KVY12	100	0,79 (0,5-8,5)	1,10 ± 1,23
	KVY24	102	0,80 (0,5-7,4)	1,17 ± 1,22
<b>Trombosit (/mm<sup>3</sup>)</b>	Başlangıç	209	193x10 <sup>3</sup> (14x10 <sup>3</sup> -462x10 <sup>3</sup> )	194x10 <sup>3</sup> ±77x10 <sup>3</sup>
	1.ay sonu	136	203x10 <sup>3</sup> (39x10 <sup>3</sup> -386x10 <sup>3</sup> )	211x10 <sup>3</sup> ±74x10 <sup>3</sup>
	Tedavi sonu	168	195x10 <sup>3</sup> (25x10 <sup>3</sup> -382x10 <sup>3</sup> )	192x10 <sup>3</sup> ±76x10 <sup>3</sup>
	KVY12	110	180x10 <sup>3</sup> (40x10 <sup>3</sup> -487x10 <sup>3</sup> )	192x10 <sup>3</sup> ±83x10 <sup>3</sup>
	KVY24	110	186x10 <sup>3</sup> (33x10 <sup>3</sup> -428x10 <sup>3</sup> )	186x10 <sup>3</sup> ±77x10 <sup>3</sup>



**şekil-11:** Tüm olguların DEA tedavisi ile AST-ALT değişimi



**şekil-12:** Tüm olguların HCV-RNA'nın tedavi ile logaritmik değişimi

### 1.5. Tüm Olgularda Tedavi Sırasında Gözlenen Yan Etkiler

Çalışmaya dahil edilen 223 olgudan diyalize giren ikisinde tedavi altında fistül trombozu geliştiği ve bunun tedavi ile ilişkilendirilerek ilaçların kesildiği saptandı. PTV/RTV/OBV±DSV rejimi alan bir olgunun halsizlik ve

karın ağrısı nedeniyle tedaviyi bıraktığı görüldü. SOF/LDP rejimi alan genotip 1-1b üç olgu tedavi sırasında exitus oldu. Genotip 1-1b SOF/LDP alan dört olgu ile PTV/RTV/OBV±DSV rejimi alan dört olgu, genotip 3 SOF+RBV alan iki olgu ve genotip 1-1a olan SOF/LDP alan bir olgunun tedavilerinin ilaçla ilişkisiz olarak kesildiği saptandı.

Tüm olguların 34'ünde (%15) yan etki geliştiği gözlemlendi. En sık görülen yan etki halsizlik (%8), ikinci sıklıkta kaşıntı ve karın ağrısı (%2) idi (Tablo-17).

**Tablo-17:** Olguların DEA tedavisi altındaki olası yan etkileri

Yan etki	n (%)
Halsizlik	18 (% 81)
Kaşıntı	5 (% 2,2)
Karın ağrısı	5 (% 2,2)
Uyku bozukluğu	4 (% 1,8)
Baş ağrısı	3 (% 1,3)
Döküntü	2 (% 0,9)
İştahsızlık	2 (% 0,9)
Öksürük	2 (% 0,9)
Tromboz	2 (% 0,9)
Çarpıntı	1 (% 0,4)
Nefes darlığı	1 (% 0,4)
Kilo kaybı	1 (% 0,4)
Kilo alma	1 (% 0,4)
Unutkanlık	1 (% 0,4)

## 2. Genotip 1-1b hasta grubu

### 2.1. Genotip 1-1b Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Genotip 1-1b olan 173 olgudan 96'sına (%54; 68 kadın, 28 erkek) PTV/RTV/OBV±DSV±RBV, 77'sine (%46; 35 kadın, 42 erkek) SOF/LDP±RBV tedavisi verildiği saptandı. PTV/RTV/OBV±DSV bazlı rejim alan 14 olgunun böbrek yetmezliği varken, SOF/LDP bazlı rejim alan 1 olguda böbrek yetmezliği mevcut idi (p=0,002). Karaciğeri sirotik olan 41 olguya SOF/LDP bazlı tedavi verilmişken, 15 olguya ise PTV/RTV/OBV±DSV bazlı tedavi verildiği saptandı (p<0,001). Her iki grupta da tedavi sırasında doz atlama arasında bir fark saptanmadı (p=0,138). PTV/RTV/OBV±DSV

bazlı rejim alan 15 olguda yan etki görülmüşken, SOF/LDP bazlı rejim alan 9 hastada yan etki görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,677). Tablo-18 PTV/RTV/OBV±DSV ve SOF/LDP bazlı rejim alan olguların demografik, klinik özellikleri ve tedavi süreci sunulmuştur.

**Tablo-18:** PTV/RTV/OBV±DSV veya SOF/LDP bazlı rejimi alan genotip 1-1b olguların demografik, klinik özellikleri ve tedavi süreci

	PTV/RTV/OBV±DSV±RBV (n=96)	SOF/LDP±RBV (n=77)	Toplam (n=173)	p
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	68 (%71)	35 (%46)	103 (%60)	<b>0,001</b>
<b>Erkek</b>	28 (%29)	42 (%54)	70 (%40)	
<b>Yaş (median(min-max))</b>	62 (20-82)	67 (32-84)		<b>0,015</b>
<b>Böbrek yetmezliği</b>				
<b>Var</b>	14 (%15)	1 (%1)	15 (%9)	<b>0,002</b>
<b>Yok</b>	81 (%85)	75 (%99)	156 (%91)	
<b>Ek ilaç kullanımı</b>				
<b>Olan</b>	20 (%21)	15 (%20)	35 (%20)	0,826
<b>Olmayan</b>	76 (%79)	62 (%80)	138 (%80)	
<b>Karaciğerin durumu</b>				
<b>Nonsirotik</b>	81 (%84)	36 (%47)	117 (%68)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sirotik</b>	15 (%16)	41 (%53)	56 (%32)	
<b>Önceki tedavi durumu</b>				
<b>Naif</b>	58 (%60)	39 (%51)	97 (%56)	0,198
<b>Deneyimli</b>	38 (%40)	38 (%49)	76 (%44)	
<b>Tedavi süresi</b>				
<b>12 hafta</b>	96 (%100)	9 (%12)	105 (%61)	<b>&lt;0,001</b>
<b>24 hafta</b>	0 (%0)	68 (%88)	68 (%39)	
<b>Doz atlama</b>				
<b>Yok veya &lt;3 tablet</b>	88 (%92)	65 (%84)	153 (%88)	0,138
<b>≥3 tablet</b>	8 (%8)	12 (%16)	20 (%12)	
<b>Yan etki</b>				
<b>Var</b>	15 (%17)	9 (%12)	24 (%14)	0,677
<b>Yok veya sorgulanmamış</b>	81 (%83)	68 (%88)	149 (%86)	

## 2.2. Genotip 1-1b Olguların Başlangıç Laboratuvar Parametreleri

PTV/RTV/OBV±DSV±RBV alan olgularla SVF/LDP±RBV alan olguların başlangıç HCV-RNA, ALP, GGT, üre, kreatinin, periferik kan lökositleri, hemoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken; ALT, AST, total bilirubin, INR ve AFP SVF/LDP±RBV grupta daha yüksek, albümin ve trombosit değerleri daha düşük saptanmış, iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo-19).

**Tablo-19:** Genotip 1-1b olgulara verilen tedavi rejimine göre başlangıç laboratuvar değerleri

	n	PTV/RTV/OBV±DSV±RBV	n	SOF/LDP±RBV	p
HCV RNA IU/mL	94	350.757(271:67.012.299) 1.465.570±6.910.478	77	343.774(293:48.247.462) 1.833.536±5.815.216	0,626 <sup>a</sup>
ALT IU/L	92	34(9:206) 46,36±34,85	74	49,50(8:166) 57,45±38,43	<b>0,030<sup>a</sup></b>
AST IU/L	91	37(13:155) 43±25,24	74	47(5:248) 61,07±41,82	<b>0,002<sup>a</sup></b>
ALP IU/L	76	83,50(16:232) 91,63±39,05	62	91(43:375) 108,34±55,14	0,092 <sup>a</sup>
GGT IU/L	73	37(9:411) 62,53±68,53	62	49(14:1303) 85,47±166,33	0,098 <sup>a</sup>
Albumin g/dL	71	4,20(3:4,90) 4,11±0,39	65	4(2,10:33) 4,12±3,69	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Total bilirubin mg/dL	57	0,55(0,28:3,80) 0,72±0,58	55	0,77(0,29:5,56) 1,20±1,05	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
INR	81	0,99(0,79:12,6) 2,58±13,89	66	1,06(0,86:2,85) 1,12±0,29	<b>0,001<sup>a</sup></b>
AFP µg/L	81	3,50(0,86:26300) 3,29±2921,68	63	5,54(0,80:67700) 1156,33±8535,52	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Üre mg/dL	77	33(10:172) 40,58±29,38	61	34(0,77:61) 33,90±12,03	0,990 <sup>a</sup>
Kreatinin mg/dL	89	0,73(0,50:9,70) 1,42±2,07	70	0,77(0,50:1,70) 0,78±0,20	0,786 <sup>a</sup>
Lökosit /mm <sup>3</sup>	88	7070(3040:15300) 7267,95±2422,13	73	6640(2680:12900) 6733,29±2316,85	0,210 <sup>a</sup>
Trombosit /mm <sup>3</sup>	88	215000(26900:462000) 222262,50±81645,95	73	173000(14700:326000) 165910,96±70472,42	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Hemoglobin g/dL	88	13,309(8,30:16,40) 13,31±1,59	72	13,35(9,16:16,80) 13,19±1,91	0,792 <sup>a</sup>

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

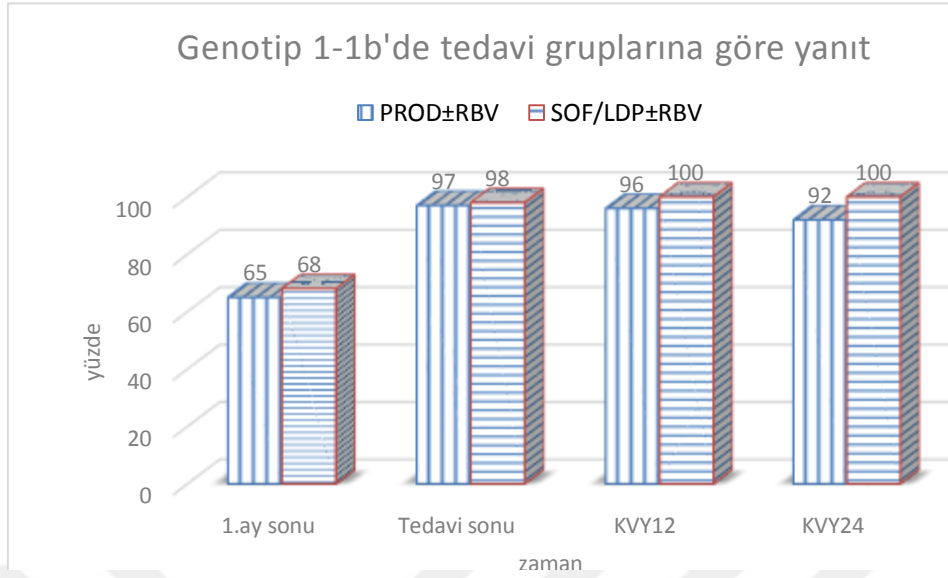
a : Mann-Whitney U testi

### 2.3. Genotip 1-1b Olgularda Tedavinin Seçimi ve Tedaviye Yanıt

PTV/RTV/OBV±DSV±RBV alan 96 olgudan birinci ayın sonunda HCV-RNA bakılan 47 olgu mevcuttu. Otuzbir (%65) olguda yanıt mevcut iken, tedavi sonunda 76 olgunun 74'ünde baskılanma sağlandığı saptandı. PTV/RTV/OBV±DSV±RBV rejimi ile üç olguda KVV12 ve dört olguda KVV24 değerlendirmelerinde yanıtızlık görüldü. SOF/LDP±RBV alan 77 olgunun 32'sine birinci ayın sonunda HCV-RNA bakıldığı saptandı. 22 (%68) olguda yanıt mevcut iken tedavi sonunda 61 olguya HCV RNA bakılmış olup sadece bir (%2) olguda tedaviye yanıt olmadığı görülmüştür. SOF/LDP±RBV rejimi alıp KVV12 ve KVV24 açısından HCV-RNA bakılan tüm olguların HCV-RNA'ları negatif saptandı. Ancak PTV/RTV/OBV±DSV±RBV ve SOF/LDP±RBV alan olguların tedavi sırasında ve sonrasında tedaviye yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo-20 Şekil-13).

**Tablo-20:** Genotip 1-1b olan olguların aldıkları tedavi rejimine göre tedavi sırasında ve sonrasındaki HCV RNA yanıtları

	PTV/RTV/OBV±DSV±RBV	SOF/LDP±RBV	p
<b>Birinci ayın sonu</b>	31/47 (%65)	22/32 (%68)	0,826
<b>Tedavi sonu</b>	74/76 (%97)	60/61 (%98)	1,000
<b>KVV12</b>	75/78 (%96)	52/52 (%100)	0,258
<b>KVV24</b>	47/51 (%92)	42/42 (%100)	0,271



**Şekil-13:** Genotip 1-1b olguların aldıkları tedavi rejimine göre tedavi sırasında ve sonrasındaki HCV-RNA yanıt yüzdeleri

#### 2.4. Genotip 1-1b Olguların Tedavi Sırasında ve Sonrasında Laboratuvar Parametrelerindeki Değişim

Genotip 1-1b olan olguların aldıkları tedavi rejimi ile başlangıçtaki ve tedavi sonundaki HCV-RNA, ALP, INR ve kreatinin değerlerindeki yüzde değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla  $p=0,001$ ;  $p=0,040$ ;  $p=0,037$ ;  $p=0,013$ ); ALT, AST, GGT, albümin, total bilirubin, AFP, üre, lökosit, trombosit ve hemoglobin değerlerinin yüzde değişiminde anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,251$ ;  $p=0,296$ ;  $p=0,076$ ;  $p=0,153$ ;  $p=0,566$ ;  $p=0,096$ ;  $p=0,577$ ;  $p=0,442$ ;  $p=0,346$ ;  $p=0,869$ ) (Tablo-21).

Her iki grupta tedavi sonunda, KVY12 ve KVY24'de HCV-RNA'da logaritmik olarak düşüş saptandı (Şekil-14).



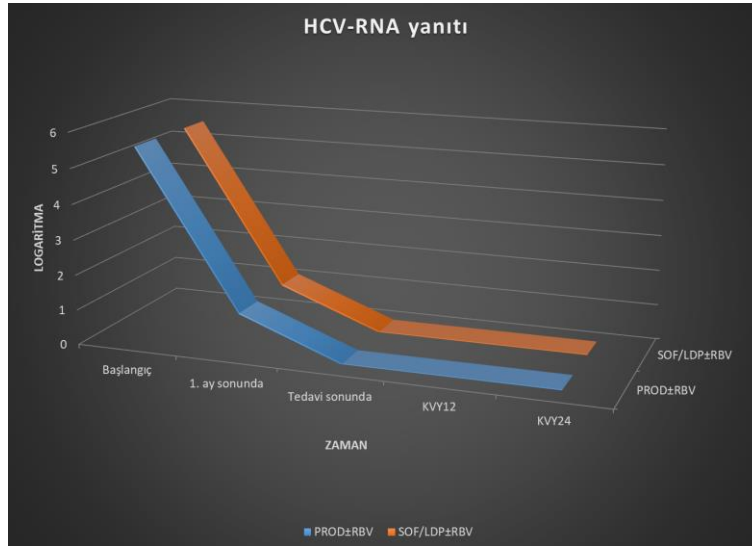
**Tablo-21:** Genotip 1-1b olguların tedavi sonundaki laboratuvar değerlendirmenin başlangıç değerlerine göre yüzde değişimi

	n	PTV/RTV/OBV±DSV ±RBV	n	SOF/LDP±RBV	p
HCV RNA* IU/mL	75	-100(-100:-62,18) -99,48±4,37	61	-100(-100:-46,41) -99,12±6,86	<b>0,001<sup>a</sup></b>
ALT* IU/L	73	-67,50(-94,17:83,33) -60,94±27,71	59	-64,06(-91,67:38,46) -53,22±33,41	0,296 <sup>a</sup>
AST* IU/L	72	-50,58(-89,03:46,94) -47,90±25,20	58	-57,28(-84,96:520) -40,38±81,07	0,251 <sup>a</sup>
ALP* IU/L	46	18,98(-23,27:131,58) 23,10±35,29	39	3,19(-52,63:121,43) 9,43±38,91	<b>0,040<sup>a</sup></b>
GGT* IU/L	45	-51,22(-85,71:31,58) -47,86±25,47	39	-43,40(-89,26:469,23) -8,33±113,54	0,076 <sup>a</sup>
Albumin* g/dL	25	0(-14,63:10) -0,62±6,14	32	4,88(-89,70:41,38) 2,37±21,69	0,096 <sup>a</sup>
Total bilirubin* mg/dL	34	-7,70(-88,16:569,70) 25,07±113,9	27	-1,41(-62,50:150) 0,66±48,97	0,566 <sup>a</sup>
INR*	30	-7,70(-28,08:47) 1,75±8,36	37	-2,83(45,71:30) -1,09±13,58	<b>0,037<sup>a</sup></b>
AFP* µg/l	33	-28,02(-72,84:29,85) -25,04±22,28	34	-31,82(-99,97:69,81) -36,68±40,11	0,153 <sup>a</sup>
Üre* mg/dL	43	12,90(-81,82:50) 6,59±30,58	43	3,03(-67,86:8341,56) 199,24±1271,51	0,577 <sup>a</sup>
Kreatinin* mg/dL	64	3,06(-61,68:80) 3,35±19,12	54	7,22(-24,14:86) 14,81±22,92	<b>0,013<sup>a</sup></b>
Lökosit* /mm <sup>3</sup>	64	6,34(-38,52:110,86) 9,13±29,90	56	-0,49(-53,31:91,34) 5,71±33,19	0,442 <sup>a</sup>
Trombosit* /mm <sup>3</sup>	64	-5,15(-39,03:51,71) -3,55±19,27	55	-7,72(-43,79:75,51) -2,95±25,45	0,869 <sup>a</sup>
Hemoglobin* g/dL	64	-3,43(-21,58:18,95) -3,07±7,06	54	-0,80(-25,68:21,87) -2,43±9,46	0,346 <sup>a</sup>

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> : Mann-Whitney U testi

\*Tedavi sonucunda elde edilen değerlerin başlangıç değerlerine göre hesaplanan yüzde değişimini ifade etmektedir



**Şekil-14:** Genotip 1-1b olguların aldıkları tedavi rejimine göre HCV-RNA'daki logaritmik değişim

## TARTIŞMA ve SONUÇ

KHC tedavi edilmezse siroz, hepatosellüler karsinom ve ölümlerle sonuçlanabilir (53). DEA'ler, HCV enfeksiyonu için geleneksel tedavi seçeneklerini değiştirmiştir. DEA'ler IFN bazlı tedavilerle karşılaştırıldığında daha yüksek KVY oranı, daha iyi tolere edilebilirlik ve genellikle daha kısa tedavi süresine sahiptir ve 'European Association for the Study of the Liver' (EASL) 'Asian Pacific Association for the Study of the Liver' (APASL) ve 'American Association for the Study of Liver Diseases' (AASLD) tedavi kılavuzları tarafından da önerilmektedir.

DEA ajanlar ile KVY sağlanan olgularda, yanıtın olguların büyük bir kısmında sürekli olduğu, klinik iyileşme ve hastalığın durmasını sağladığına dair çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli izlem çalışmaları KVY'ye ulaşılmasının hastaların %99'undan fazlasında HCV enfeksiyonunun kürüne tekabül ettiğini göstermiştir. Sirozlu olgularda ise HCV eradikasyonu dekompanseman oranını azaltmakta, ayrıca HCC riskini de tam olarak ortadan kaldırmaya da azaltmaktadır (63).

İlk IFN içermeyen kombinasyon 2014 yılında tescil edilmesine rağmen çoğu ülkede bu son derece etkili tedavi 2015 yılında uygulamaya konulmuştur. Böylece, gerçek yaşamdaki deneyimlerden elde edilen veriler oldukça yakın zamanda elde edilmiştir. Gerçek yaşam verilerinde, tedavi etkinliği, dahil edilen hastaların çeşitli olması nedeni ile genellikle klinik çalışmalarından daha düşük saptanmasına rağmen bunun DEA tedaviler için geçerli olmadığı görülmüştür.

Genotip, KHC tedavisinde tedavi seçimini ve süresini belirleyen ana etkenlerden biridir. Dünya genelinde en sık görülen HCV alt tipi, genotip 1'dir (64). 2014 yılında Gower ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada, dünyadaki genotip dağılımı sıklık sıralamasına göre genotip 1, genotip 3, genotip 2 ve genotip 4 olarak saptamıştır (sırasıyla; %46, %22, %13 ve %13) (65). Ülkemizde HCV genotiplendirmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda, dünya genelinde olduğu gibi genotip 1-1b (%75-87) en sık görülen genotip olarak

saptanmıştır (66, 67). Çalışmamızda da genotip 1, alt grupları ile beraber toplam 201 (%90) olguda saptanmıştır. Olgularımızın 173'ü genotip 1-1b, 19'u genotip 1 ve 9'u genotip 1-1a'dır. İkinci sıklıkta görülen genotip dünyadakine benzer olarak genotip 3 (n=17, %7,6) olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, genotip 1 ile enfekte olgularda, DEA tedavilerle kür şansının daha yüksek olduğu, genotip 3 ile enfekte olgularda ise diğer genotiplere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, irdelendiğimiz olgular KVY açısından şanslı grupta yer almaktadır.

EASL genotip 1-1b olgularda genotip spesifik ajanlardan SOF/LDP, GZR/EBR ve PTV/RTV/OBV±DSV kombinasyonlarını veya pan-genotipik ajanlardan SOF/VEL ve GLE/PIB'i önermektedir. PTV/RTV/OBV±DSV kombinasyonu genotip 1-1a olgulara önerilmemektedir (5). Ülkemizde çalışmamız yürütüldüğü sırada SUT tarafından onaylanan rejimlerin SOF±LDP ve PTV/RTV/OBV±DSV olması nedeni ile ancak bu ajanlarla tedavi edilen olguların verileri elde edilebilmiştir. SUT'a göre çalışmanın yapıldığı sırada genotip 1-1b naif olgularda biyosi ile karaciğer fibrozisi  $\geq 1$  ise PTV/RTV/OBV±DSV rejimi,  $\geq 3$  ise SOF/LDP rejimi önerilmekte idi. Deneyimli olgularda ise her iki kombinasyon da seçilebilmekte idi.

SOF, FDA (Food and Drug Administration) tarafından 06.12.2013 tarihinde, SOF/LDP kombinasyonu ise 10.10.2014 tarihinde onay almıştır. İlaç piyasaya çıkmadan önce yapılan faz çalışmalarında yüksek etkinlik saptandığı bildirilmiştir. Gerçek yaşam verilerine bakıldığında da benzer sonuçlar mevcuttur.

Shin ve ark. genotip 1 olgularda, SOF/LDV tedavisi ile KVY oranını %92,2 olarak saptamışlardır (68).

SOF/LDP tedavisi alan genotip 1 ile enfekte 5.390 olguyu içeren bir çalışmada, KVY'nin tüm olgularda %91, sirozu olan olgularda ise %88 oranında olduğu bildirilmiştir (69). Yaş, cinsiyet, genotip alt tipi, HIV ile koenfeksiyon, tedaviye RBV eklenmesi, dekompanseman veya tedavi deneyimi ile KVY arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. RBV içeren rejim verildiğinde, ileri karaciğer fibrozu olan olgularda ve proton pompa

inhibitörü (PPI) alan olgularda tedavide düşük etkinlik saptandığı bildirilmiştir (sırasıyla %87,5 vs %92,7; %86,5 vs %91,9) (69).

Rodrigues ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, SOF/LDP tedavisiyle KVY oranlarının sirozu olan olgularda olmayanlara göre daha düşük saptandığı bildirilmiştir (sırasıyla %92 ve %98) (70).

Curry ve ark. sirotik olgulara, 12 hafta süre ile RBV'siz verilen SOF/LDP tedavisinin etkinliğinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (%85 KVY) (71). Bu çalışmaya göre, 12 hafta süre ile verilen SOF/LDP tedavisinin düşük etkinliği, RBV eklenerek ve/veya tedavi süresini 24 haftaya uzatarak artırılabilir.

Ülkemizden SOF/LDP tedavisi verilen 100 sirotik olgunun değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, tedaviye yanıt, tedavi sonunda %100, KVY12 ise %97 olarak saptanmıştır (72). Bu çalışma ile, DEA tedavilerin sirotik olgularda da iyi yanıt verdiği sonucuna varılmıştır.

Backus ve ark. tarafından SOF/LDP verilen çoğu genotip 1-1a olmak üzere genotip 1 ile enfekte 4.365 naif olgu incelenmiş, düşük dereceli fibrozisi ve düşük viral yükü olan olguların, 8 hafta süre ile tedavi edilmesinin 12 haftaya göre anlamlı oranda düşük KVY oranına neden olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %93,2 ve %96,6) (73). Buna karşıt olarak, 895 olguyu içeren TRIO veri tabanından elde edilen sonuçlar, SOF/LDP rejiminin genotip 1-1b ile enfekte olgularda 8 hafta süre ile verilmesini desteklemektedir (74).

Almanya'da 1.956 ve İspanya'da 423 olgunun irdelendiği çalışmalarda, tedavi süresi ile KVY arasında bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (75, 76).

HCV-Target çalışmasında, 8 veya 12 hafta süre ile SOF/LDP tedavisi verilen olgularda benzer KVY oranları olduğu bildirilmiştir (77).

Tüm bu çalışmalar, tedaviye iyi yanıt veren genotip 1-1b olgularında tedavi süresinin 8 haftaya kadar kısaltılması ile hem benzer oranda KVY oranları elde edilebileceği hem de daha ekonomik olabileceği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızda ise genotip 1-1b ile enfekte olgularında, SOF/LDP tedavisi, 66 olguya 24 hafta, 5 olguya 12 hafta süre ile verilmiştir. 12 veya 24 hafta SOF/LDP tedavisi verilen olguların hepsinde KVY12 elde edilmiştir

(sırasıyla 4/4, 45/45). Ancak 12 hafta tedavi verilen olgu sayısının 24 haftaya göre oldukça az olması nedeni ile tüm olgularda tedavi süresinin kısaltılmasının KVV'ı etkilemeyeceği kanısına varmak güçtür. Tablo-22'de SOF/LDP±RBV kombinasyonu verilen olguların gerçek yaşam verileri sunulmaktadır.

**Tablo-22:** Gerçek yaşam çalışmalarında SOF/LDP±RBV rejiminin etkinliği\*

Referans	Ülke	Olgu sayısı (n)	Sirotik olgu sayısı (n)	Tüm olgularda KVV12 n (%)	Sirotik olgularda KVV 12 n (%)
Terrault ve ark. <sup>77</sup>	ABD	1044	BY	1008 (96)	BY
Afdhal ve ark. <sup>78</sup>	ABD	1979	679	1936 (98)	654 (96)
Buggisch ve ark. <sup>75</sup>	Almanya	1956	BY	1923 (98)	BY
Crespo ve ark. <sup>76</sup>	İspanya	1504	814	1436 (95)	779 (96)
Latt ve ark. <sup>79</sup>	ABD	1053	BY	983 (93)	BY
Qureshi ve ark. <sup>80</sup>	ABD	338	BY	331 (98)	BY
Flisiak ve ark. <sup>81</sup>	Polonya	86	43	81 (94)	37 (86)
Fuchs ve ark. <sup>82</sup>	ABD	273	167	249 (97)	161 (96)
Backus ve ark. <sup>69</sup>	ABD	5390	1641	4911 (91)	1436 (88)
Cheung ve ark. <sup>83</sup>	UK	162	162	147 (91)	147 (91)
Aghemo ve ark. <sup>84</sup>	İtalya	73	BY	68 (93)	BY
Akın ve ark. <sup>85</sup>	Türkiye	23	BY	23 (100)	BY
Çalışmamız	Türkiye	52	BY	52 (100)	BY
<b>Toplam</b>		<b>13933</b>	<b>3506</b>	<b>13148 (94)</b>	<b>3214 (92)</b>

\* (86) nolu kaynaktan uyarlanmıştır. BY: Çalışmada bu konuyla ilgili bilgi yok.

PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi FDA tarafından 19.12.2014 tarihinde genotip 1 ile enfekte, KHC olguları için onay almıştır. KVV oranları, PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi ile %92 ile %100 arasında değişmektedir.

Genotip 1 ile enfekte, naif, nonsirotik 631 olguya 12 hafta süreyle PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisinin verildiği bir çalışmada, KVV, genotip 1-1a olgularda %95,7; genotip 1-1b olgularda %98 olarak rapor edilmiştir (87). Genotip 1 ile enfekte, tedavi deneyimli, nonsirotik 394 olguya 12 hafta süreyle verilen PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, KVV oranları, genotip 1-1a için %96, genotip 1-1b için %96,7 olarak bildirilmiştir. Her iki çalışmada da tedavinin iyi tolere edildiği belirtilmiştir (88).

Almanya'da gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi verilen genotip 1 olgularda KVV oranı

%96-97 olarak saptanmıştır (89). Chan ve arkadaşları, PTV/RTV/OBV±DSV±RBV ile tedavi edilen genotip 1-1b olgularda KVY'nin benzer oranda olduğunu bildirmişlerdir (%95,1) (90). Bizim çalışmamızda da, genotip 1-1b olgularda PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi ile KVY %96 olarak saptanmıştır ve tedavi iyi tolere edilmiştir. PTV/RTV/OBV±DSV tedavisinin, 12 hafta süre ile 95 olguya RBV'siz verildiği, bir olgunun tedavisine RBV eklendiği saptanmıştır. Üç olguda KVY elde edilememiştir. Olgu sayısının denk olmaması nedeni ile tedaviye RBV eklenmesinin tedavinin etkinliği ile bir ilişkisi olup olmadığı hakkında karşılaştırma yapılamamaktadır.

İspanya'da, çoğunluğu genotip 1-1b olan genotip 1 ile enfekte 1.422 olgunun irdelendiği çok merkezli bir çalışmada; 12 hafta süre ile verilen PTV/RTV/OBV±DSV tedavisinde KVY %97 olarak saptanmıştır (olguların %49 tedavi deneyimli, %47 sirotiktir). Çok değişkenli analizde KVY elde etme olasılığının düşük bazal albumin konsantrasyonları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Genotip, yaş veya fibrozis ile KVY arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmazken; en sık görülen ciddi yan etkinin RBV ile ilişkili anemi olduğu bildirilmiştir (24 olgu, %1,5) (91).

Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi verilen 1.012 olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmada, KVY %93 oranında saptanmıştır (92).

Flisiak ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, 12 hafta süre ile verilen PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisinin KVY oranı, %99 olarak saptanmıştır. Tedavi sonrasında dekompanseman riskinin, tedaviden önce dekompanseman öyküsü ve tedavi başlangıcında karaciğer fonksiyon testlerinin bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (93). İsrail'den bildirilen bir çalışmada, benzer şekilde tedavi sonrasında dekompanseman riski, tedaviden önce dekompanseman öyküsü ile ilişkilendirilmiştir (94).

Tablo-23'de PTV/RTV/OBV±DSV±RBV kombinasyonunu alan olguların gerçek yaşam verileri sunulmuştur.

**Tablo-23:** Gerçek yaşam çalışmalarında genotip 1 ve 4 ile enfekte olgularda PTV/RTV/OBV±DSV±RBV rejiminin etkinliği

Referans	Ülke	Olgu sayısı (n)	Sirotik olgu sayısı (n)	Tüm olgularda KVV12 n (%)	Sirotik olgularda KVV 12 n (%)
Aghemo ve ark. <sup>84</sup>	İtalya	42	42	41 (98)	41 (98)
Calleja ve ark. <sup>91</sup>	İspanya	1422	732	1376 (97)	710 (97)
Christensen ve ark. <sup>95</sup>	Almanya	87	BY	83 (95)	BY
Derbala ve ark. <sup>96</sup>	Katar	42	24	41 (98)	24 (100)
Flisiak ve ark. <sup>93</sup>	Polonya	209	119	207 (99)	117 (98)
Gomez ve ark. <sup>97</sup>	İspanya	31	BY	31 (100)	BY
Hinrichsen ve ark. <sup>98</sup>	Almanya	558	127	539 (97)	125 (95)
Hunyady ve ark. <sup>99</sup>	Macaristan	61	BY	60 (98)	BY
Lubel ve ark. <sup>100</sup>	Avustralya	167	BY	167 (92)	BY
McCombs ve ark. <sup>92</sup>	ABD	1012	350	945 (93)	329 (94)
Ouzan ve ark. <sup>101</sup>	Fransa	20	BY	20 (100)	BY
Teti ve ark. <sup>102</sup>	İtalya	193	BY	188 (97)	BY
Zuckerman ve ark. <sup>94</sup>	İsrail	416	253	413 (99)	251 (99)
Çalışmamız	Türkiye	78	BY	75 (96)	BY
<b>Toplam</b>		<b>4338</b>	<b>1647</b>	<b>4186 (96)</b>	<b>1599 (97)</b>

\* (86) nolu kaynaktan uyarlanmıştır. BY: Çalışmada bu konuyla ilgili bilgi yok.

Görüldüğü üzere genotip 1 olgularda IFN bazlı tedavilere kıyasla hem SOF/LDP tedavisi hem de PTV/RTV/OBV±DSV tedavisi oldukça başarılıdır.

Fox ve ark. DEA tedavi alan 11.000'den fazla olgunun tedavi sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, SOF/LDP alan olguların KVV elde etme olasılıklarının, PTV/RTV/OBV±DSV tedavisi alan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptamışlardır (%96,2 vs %91,8) (103).

Backus ve arkadaşlarının heterojen olgu gruplarından oluşan gerçek yaşam verilerinde, KVV oranı, SOF/LDV±RBV tedavisi ile %90-91,4 olarak saptanmışken; PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi ile %85,8-95,1 oranında saptanmıştır (69).

İspanya'da, genotip 1 ile enfekte olguların KVV oranları PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi ile %96,8 ve SOF/LDV±RBV tedavisi ile %95,8 olarak saptanmıştır (91).

Ülkemizde tek merkezden yapılmış bir çalışmada PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan olgularda KVV oranı %98,2, SOF/LDV±RBV tedavisi alan olgularda %96 olarak saptanmıştır. Tedavi rejimleri ile KVV oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

saptanmadığı bildirilmiştir (104). Bizim çalışmamızda da genotip 1-1b olgulara verilen tedavi rejimi ile KVY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi ile KVY %96; SOF/LDP±RBV tedavisi ile KVY %100; p=0,258).

Günümüzde tedavisinin en zor olduğu kabul edilen genotip, genotip 3'tür. Genotip 3 ile enfekte olguların tedavisinin değerlendirildiği gerçek yaşam verileri sınırlıdır. EASL 2018, genotip 3 ile enfekte olgularda SOF/VEL, GLE/PIB, SOF/VEL/VOX'un fiks doz kombinasyonlarını önermektedir. Ancak bu kombinasyonları içeren gerçek yaşam verisi henüz yeterli düzeyde değildir. Ülkemizde çalışma yürütüldüğü sırada genotip 3 ile enfekte olgularda SOF±LDP±RBV önerilmektedir.

Foster ve ark. tarafından, genotip 3 ile enfekte, 192 dekompanse sirozlu olgu, SOF/LDP±RBV veya SOF/DCV±RBV ile tedavi edilmiş ve 132 (%68,8) olguda viral klirens sağlandığı bildirilmiştir (105). HCV-Target çalışmasında, genotip 3 ile enfekte, SOF+RBV ile tedavi edilen 178 olgunun KVY oranı %60'ında saptanmışken, SOF+Peg-IFN+RBV kombinasyonu ile tedavi edilen 19 olgunun KVY oranı %84 olarak saptanmıştır (83). Vermehren ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, genotip 3 ile enfekte olguların SOF/DCV±RBV tedavisi ile KVY oranı %92, SOF/LDP±RBV tedavisi ile %100, SOF+RBV tedavisi ile ise %83 olarak saptanmıştır (sırasıyla n=36, n=10, n=12) (106). Çalışmamızda ise genotip 3 ile enfekte 17 olgu bulunmaktadır. SOF+RBV tedavisi ile %67 oranında KVY elde edilmiş olup, bu oran literatür ile benzer bulunmuştur.

HBV reaktivasyonu, hem HBV hem de HCV ile enfekte olan olgularda DEA tedavi ile ortaya çıkabilen, yeni tanımlanmış bir güvenlik sorunudur. Mücke ve ark. tarafından yayınlanan sistematik bir derleme ve metaanalizde, 1.621 olguyu içeren 17 çalışma irdelenmiş, kronik hepatit B'si olan olgularda, HBV reaktivasyonu %24 (%95, CI 19–30), HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit gelişme oranı %9 (%95, CI 5-16) olarak saptanmıştır. HBV reaktivasyonuna bağlı hepatit gelişme rölatif riski, başlangıçta ölçülemeyecek düzeyde HBV-DNA'sı olanlarda, ölçülebilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (RR 0,17, 95% CI 0,06–0,50; p=0,0011) (107).



Çalışmalar, HBV reaktivasyonu için risk faktörlerini belirlemeye, izleme sıklığını tanımlamaya ve HBV profilaksisinden ve tedavisinden fayda görebilecek hastaları tanımlamaya yardımcı olabilir. Çalışmamızda, takip ettiğimiz HBV ile ko-enfekte olan 12 olgudan 9'una tedavi bitiminden sonra 12. haftada HCV-RNA bakıldığı ve tüm olgularda KVY elde edildiği saptanmıştır. HBV reaktivasyonu açısından ise yeterli veri elde edilememiştir.

HIV ile ko-enfekte olmanın, DEA tedaviler ile KVY elde etme olasılığını etkilemediği saptanmıştır. ABD'de monoenfekte ve koenfekte olgularda PTV/RTV/OBV±DSV ve SOF/LDP tedavileri ile benzer etkinlik bildirilmiştir [sırasıyla (%93 vs %89), (%93 vs %93)] (108). TRIO çalışmasında, HIV ile ko-enfekte 150 olguda, SOF/LDP±RBV'nin etkinliği %98 olarak saptanmıştır. Tedavi süresi, viral yük, siroz, subgenotipler, ırk ve PPI kullanımı ile KVY arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (109). Benzer sonuçlar Portekiz'de HIV ile koenfekte olup SOF/LDP±RBV ile tedavi edilen 288 olguda da bildirilmiştir (KVY %97) (70). Takip ettiğimiz olgular arasında, HIV ile koenfekte olan bir genotip 3 olgusuna 12 hafta süre ile SOF+RBV tedavisi verildiği ve KVY12 ve KVY24 elde edildiği saptanmıştır.

EASL 2018 rehberinde, hafif veya orta düzeyde böbrek yetmezliği (eGFR  $\geq 30$  ml/dak/1.73m<sup>2</sup>) olan KHC olgularının, DEA ajanlarla tedavisinde, doz ayarı yapılmaksızın genel önerilere uygun olarak tedavi edilmesi önerilmektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR  $< 30$  ml/dak/1.73m<sup>2</sup>) olan olguların, son dönem böbrek yetmezliği olup hemodiyalize giren olguların ve böbrek nakil adaylarının, genotipe göre değişmek üzere GLE/PIB, GZR/EBR veya PTV/RTV/OBV±DSV ile tedavi edilmesi önerilmektedir. SOF tedavisinin, şiddetli böbrek yetmezliği olan olgularda, alternatif tedaviye ulaşılamıyorsa, doz ayarlaması yapılmadan kullanılması önerilmektedir. Tüm DEA tedavisi verilen böbrek yetmezliği olgularının, böbrek toksisitesi ve yan etki açısından yakın izlenmesi gerektiği önerilmektedir.

Yaraş ve ark. kronik böbrek yetmezliği ile takipli, PTV/RTV/OBV±DSV tedavisi alan 25 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında, HCV-RNA yanıtını, 4. hafta sonunda %92, tedavi sonunda ve KVY12 ise %100 olarak saptamışlardır (110). PTV/RTV/OBV±DSV±RBV veya SOF+RBV tedavileri

verilen 23 hemodiyaliz olgusunun irdelendiği bir başka çalışmada, HCV-RNA yanıtı, tedavinin 4. haftasında %85 oranında iken, tedavi sonunda ve KVV12'de %100 oranında saptanmıştır (111). Aynı çalışmada, olguların %5'inde yan etki olarak uykusuzluğun görüldüğü bildirilmiştir. İspanya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, son dönem böbrek yetmezliği (evre 4 ve 5) olan 46 olguya PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi verildiği ve KVV oranının %95,7 olarak saptandığı bildirilmiştir. Dokuz olguda (%19,5) antiviral tedavi ile ilgili olmayan ciddi yan etki görüldüğü bildirilmiştir (97). Çalışmamızda, 18 kronik böbrek yetmezliği ile takipli olgu bulunmaktadır. Olguların hepsi genotip 1 ve alt grupları ile enfekte olup PTV/RTV/OBV±DSV tedavisi verilen 17 olguda KVV %93 oranında saptanmıştır. Evre-2 böbrek yetmezliği olup SOF/LDP tedavisi verilen bir olguda da KVV elde edilmiştir.

HCV ile enfekte olup karaciğer nakli yapılan olgularda, nakilden hemen sonra, genellikle de nakil sonrası ilk 3 ay içinde, DEA tedavi başlanması önerilmektedir. DEA tedavi, nakil sonrası ilerleyen dönemlerde başlandığında KVV12 oranları azalmaktadır. Tedavide, genotipe göre değişmek üzere SOF'un LDP'le veya VEL'le ile fiks doz kombinasyonu veya GLE/PIB nerilmektedir. DEA tedavi verildiği sırada, nakil sonrası verilen immünsupresif ilaçların kan seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir (5). HCV-Target kohortunda, 262 karaciğer ve/veya böbrek nakli alıcısına SOF/LDP±RBV tedavisinin verildiği, KVV oranının %95 olarak saptandığı bildirilmiştir. Güvenlik analizleri sonucunda, <%1 oranında tedavinin kesildiği, %9 oranında ise ciddi yan etki görüldüğü saptanmıştır (112). Flamm ve ark. tarafından karaciğer nakli yapılan 67 olgunun, nakil sonrası SOF/LDP±RBV ile tedavi edilmesi ile %96 oranında KVV saptandığı bildirilmiştir (113). AMBER-CEE çalışmasında, 35 karaciğer nakli alıcısına PTV/RTV/OBV±DSV±RBV verildiği ve %100 oranında bir etkinlik saptandığı bildirilirken, İsrail'den bildirilen bir başka çalışmada, karaciğer nakli sonrası PTV/RTV/OBV±DSV±RBV ile tedavi edilen 22 olguda KVV oranı %86 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (94, 114). Çalışmamızda karaciğer nakli olan 14 olgu bulunmaktadır. Bu olguların 11'i genotip 1-1b iken  genotip 1'dir. Genotip 1-1b olan altı olguya 24

hafta süre ile, dört olguya 12 hafta süre SOF/LDP; bir olguya 12 hafta süre SOF/LDP+RBV verilmiş ve tüm olgularda KVV elde edildiği saptanmıştır. Genotip 1 ile enfekte olan üç olguya ise 12 hafta süre ile SOF/LDP tedavisi verilmiş üçünde de KVV elde edilmiştir. Tüm karaciğer nakli yapılan olgularda KVV oranı %100 olarak saptanmıştır. Olguların hiçbirinde yan etki gözlenmemiştir. PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi verilen olgu ise yoktur.

DEA tedavisi ile ilişkili HCC gelişme potansiyeli hakkındaki ilk rapor Reig ve ark. tarafından yayınlanmıştır (115). Bu çalışmada, DEA'nın hemen ardından tekrarlayan HCC gelişme oranı %27,6 olarak bildirilmiştir (Olguların geçmişte HCC öyküsü mevcuttur.). Nüks paterni; üç olguda eski HCC bölgesinde büyüme, 10 olguda yeni intrahepatik lezyon ve üç olguda infiltratif HCC ve/veya karaciğer dışı lezyon şeklinde saptanmıştır. Conti ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir kohort çalışmada, DEA ile tedavi edilen sirozlu olguların 26/285'sinde (%7,6) tedavi sonrası 24 hafta içinde HCC geliştiği bildirilmiştir. Bu olguların 17'sinde öncesinde HCC öyküsü mevcutken, 9'unda öyküde HCC olmadığı bildirilmiştir (116). Fransa'da yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, DEA ajanlara maruz kalma ile, HCC ve dekompanse siroz gelişiminin arttırdığı bildirilmiştir (HCC için düzeltilmemiş hazard oranı (HR) 2,77, %95 CI 2,07-3,71). Ancak, çeşitli değişkenler için düzeltmeler yapıldıktan sonra, tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve HCC gelişimde azalma saptanmışken, dekompanse siroz gelişimi ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (HCC için düzeltilmiş HR 0,48, %95 CI 0,33-0,70) (117). Tedavi sonrası beklenmedik şekilde HCC gelişmesinin olası bir açıklaması, daha önce HCC öyküsü olan hastalarda, antiviral tedaviye başlamadan önce küçük bir HCC odağının varlığı ve bunun tedavi sonrası büyümesidir. Diğer bir açıklama ise, HCV'nün hızlı bir şekilde kaybolmasını takiben doğal immünitenin rekonstitüsyonu ve endojen interferon sisteminde azalma olmasıdır. Bunun sonucunda yetersiz interferon aktivasyonu, malign hücrelerin büyümesini teşvik ediyor olabilir. Diğer yandan 6.000'den fazla hastayı içeren üç prospektif Fransız kohortunun verilerinin analizi, DEA tedaviyi takiben HCC gelişimde herhangi bir artış saptanmamıştır. HCC öyküsü olan 267 olguyu içeren bu çalışma, DEA'den sonra nüks oranını,

DEA tedavi almayanlara benzer olarak saptamıştır (0,73 vs 0,66; her 100 hasta-ay) (118). Bu nedenle, şu an için ilerlemiş hepatik fibrozu olan hastalar da dahil olmak üzere, HCC öyküsü olan veya olmayan hastalarda, DEA ile tedavi ile HCC riskinin arttığını destekleyen kesin bir veri bulunmamaktadır. Bizim takip ettiğimiz 19 HCC olgusunun üçü hayatını kaybetmiş olup diğer 16 olgunun takip süreleri yetersiz olması nedeni ile HCC gelişimi için net bir yorum yapılmamaktadır.

SOF/LDP içeren rejimlerin güvenliği konusunda yapılan çalışmalarda %0,8 ile %2,3 arasında tedavi kesilmesine neden olacak yan etki görüldüğü bildirilmiştir. Ciddi yan etkiler özellikle akciğer veya böbrek nakli yapılan olgularda %11 gibi yüksek oranda bildirilirken tedavi kesilmesine neden olacak yan etki <%1 olarak bildirilmiştir. Normal popülasyonda %6'dan fazla ciddi yan etki bildirilmemiştir (76, 79, 81, 112, 119).

SOF, başlangıçta şiddetli böbrek yetmezliği olan olgularda ancak alternatif tedaviye ulaşılamıyorsa yakın izleme önerilmektedir (5). Her ne kadar başlangıçta böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda olsa da DEA tedavisi ile böbrek toksisitesi gelişebilir. Bu açıdan olgular yakın takip edilmelidir. Fransa'da yapılan CUPILT çalışmasında, SOF bazlı tedavi verilen 139 akciğer nakli olgusunun 83'ünde (%60) böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiği ve 22 olguda tedavi kesilmesine rağmen böbrek fonksiyonlarında bir iyileşme olmadığı bildirilmiştir (120). Diğer yandan İtalya'dan bildirilen bir başka çalışmada, böbrek nakli yapılmış olgulara 24 hafta boyunca verilen SOF/LDP rejiminin böbrek fonksiyonlarını etkilemediği bildirilmektedir (119). Çalışmamızda, genotip 1-1b ile enfekte olguların, üre değerlerinin, başlangıça göre tedavi sonunda yüzde değişiminde anlamlı bir değişiklik saptanmazken, kreatinin değerlerinin yüzde değişiminde SOF/LDP±RBV tedavisi alan grup ile PTV/RTV/OBV±DSV±RBV tedavisi alan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla p=0,577, p=0,013).

PTV/RTV/OBV±DSV rejimi ile klinik olarak anlamlı yan etkiye bağlı tedavinin kesilme sıklığı %2,4'ü geçmezken, olguların en fazla %6'sında ciddi yan etki rapor edilmiştir. Anemi ve hiperbilirubineminin, genellikle RBV alan sirozlu olgularda ortaya çıktığı saptanmıştır (100). RBV, sirozu olan olgular

da dahil olmak üzere artık genotip 1-1b olgular için önerilen rejimin bir parçası olmadığından, bu olumsuz etkilerin görülmeyeceği düşünülebilir.

DEA tedavilerin güvenilirliğini saptamak için, Türkiye’de çok merkezli yapılan bir çalışmada, sirotik olgularda yan etki olarak en sık kaşıntı (%10), ikinci sıklıkta güçsüzlük (%7), üçüncü sıklıkta ise bulantı ve baş ağrısı (%4) görüldüğü bildirilmiştir (72). Çalışmamızda ise tüm olguların 34’ünde (%15) yan etki geliştiği gözlenmiştir. Ancak olguların sadece %1,3’ünde tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki mevcuttur. Böbrek yetmezliği olan altı olguda yan etki gözlenirken, bunların ikisinde kaşıntı, ikisinde fistül trombozu, birer olguda çarpıntı ve döküntü geliştiği saptanmıştır.

PTV/RTV/OBV±DSV tedavisi altında fistül trombozu gelişen ve bunu tedavi ile ilişkilendirilerek tedavinin kesildiği iki olgu bulunmaktadır. Olgulardan biri tedavi deneyimli nonsirotik iken, diğeri tedavi deneyimli kompanse sirotik idi (Child-Pugh A). Bu olgular ışığında, böbrek yetmezliği olan olgularda veya sirotik olgularda DEA tedavi ile tromboza eğilim oluşur mu sorusu akla gelmektedir. Tripodi ve ark.’ı DEA tedavi alan sirotik olgularda, tedavi süresince pro-koagülan ve antikoagülan belirteçlerde iyileşme olduğunu saptamış ve net etkinin dengeyi önemli ölçüde değiştirmediğini varsaymıştır (121). ABD’den DEA tedavisi sonrası portal ven trombozu gelişen bir olgu bildirilirken (122), Degasperi ve ark. DEA tedavi alan 557 sirotik olgunun ortalama 22 aylık (1-36) izlemi sonucu, 9 olguda portal venöz tromboz geliştiğini bildirmiştir. Üç yıllık kümülatif risk oranı, %2 olarak belirtilmiş ve bunun dekompanseasyona neden olabileceği saptanmıştır (123). Hipotez olarak tedavi ile karaciğerin işlevselliğinin artması ve prokoagülan maddelerin üretilmesinin tromboz gelişiminde kolaylaştırıcı bir etken olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle DEA tedavi sırasında ve sonrasında özellikle böbrek yetmezliği olan veya sirotik olguların tromboz gelişimi veya kanama eğilimi açısından dikkatle izlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın eksikliklerinden biri, her bir olgu için tedavinin başlangıcında, tedavinin birinci ayının sonunda, tedavi sonunda ve tedaviden 12 ve 24 hafta sonra verilerin tam olmamasıdır. Veriler, hastanemizde iki farklı bölüm olgularının retrospektif taranması ile elde edildiğinden bazı

olguların verilerine ulaşılamamıştır. Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve sonrasında takip ve tedavi algoritması oluşturulması standardizasyon açısından gerekli olabilir.

Sonuç olarak, HCV tedavisinde DEA ajanlar özellikle genotip 1-1b olgularda yüksek KVY oranlarına sahiptir. DEA tedavisi verilen olgularda tolere edilebilir yan etkiler görülebilir, ancak tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etkiler oldukça nadirdir. Ayrıca, özellikle karaciğer sirozu veya böbrek yetmezli olan olguların tromboz ve kanama açısından, HBV ile koenfekte olan olguların HBV reaktivasyonu açısından ve tedavi öncesi HCC öyküsü olan olguların ise tedavi sonrası HCC gelişimi açısından yakın takip edilmesi önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. (Hepatitis C). *J Hepatol* 2014;61:S58-68.
2. European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int* 2012;32(1):2-8.
3. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13:2436-41.
4. Vinaixa C, Berenguer M. Hepatitis C. In: Lawrence Friedman Paul Martin (eds). *Handbook of Liver Disease*. 4th edition. Philadelphia, PA; 2018. 66-78
5. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69(2):461-511.
6. 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. *Clin Infect Dis* 2012;55(2):279–90.
7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349(9055):825-32.
8. Borba HHL, Wiens A, Steimbach LM, et al. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: A multicenter longitudinal study. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:59–64.
9. Pawlotsky JM, Aghemo A, Back D, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63(1):199–236.
10. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, et al. Superiority of interferon-free regimens for chronic hepatitis C: The effect on health-related quality of life and work productivity. *Med (United States)* 2017;96(7):0–5.
11. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244(4902):359-62.
12. Echeverría N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol* 2015;7(6):831-45.
13. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* 1994;75(7):1755-60.
14. Abdel-Hakeem MS, Shoukry NH. Protective immunity against hepatitis C: Many shades of gray. *Front Immunol* 2014;5:274.
15. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle - An update. *J Hepatol* 2014;61(1):3-13.
16. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virol J* 2011;8:161.
17. Campo DS, Dimitrova Z, Mitchell RJ, Lara J, Khudyakov Y. Coordinated evolution of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(28):9685-90.

18. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 1995;96(1):224-30.
19. Wyles DL. Antiviral resistance and the future landscape of hepatitis C virus infection therapy. *J Infect Dis* 2013;207(1):S33-9.
20. Kim CW, Chang K-M. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(1):17-25.
21. Yang F, Robotham JM, Nelson HB, Irsigler A, Kenworthy R, Tang H. Cyclophilin A Is an Essential Cofactor for Hepatitis C Virus Infection and the Principal Mediator of Cyclosporine Resistance In Vitro. *J Virol* 2008;82(11):5269-78.
22. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon therapy. *Science* 1998;282(5386):103-7.
23. Organization WH. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. Guidel Screen Care Treat Pers with Chronic Hepat C Infect Updat Version [Internet] 2016 [cited 2019 Feb 2]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf?sequence=1)
24. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61(1):77-87.
25. Hagan H, Pouget ER, Des Jarlais DC, Lelutiu-Weinberger C. Meta-regression of hepatitis c virus infection in relation to time since onset of illicit drug injection: The influence of time and place. *Am J Epidemiol* 2008;168(10):1099-109.
26. Aaron S, McMahon JM, Milano D, et al. Intranasal Transmission of Hepatitis C Virus: Virological and Clinical Evidence. *Clin Infect Dis* 2008;47(7):931-4.
27. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N (eds). Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Ankara; 2015.
28. Pereira B. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991;325(7):454-60.
29. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Liver Fibrosis during an Outbreak of Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Men: A Prospective Cohort Study. *J Infect Dis* 2008;198(5):683-6.
30. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, et al. Evidence of a Large, International Network of HCV Transmission in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Gastroenterology* 2009 May;136(5):1609-17.
31. Ferreiro MC, Dios PD, Scully C. Transmission of hepatitis C virus by saliva? *Oral Dis* 2005;11(4):230-5.
32. Karaca Ç, Çakaloğlu Y, Demir K, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2006;51(2):365-9.
33. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1998;177(6):1480-8.



34. Mast EE, Hwang L-Y, Seto DSY, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192(11):1880-9.
35. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol* 2013;19(40):6714-20.
36. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998;317(7156):437-41.
37. Kaldor JM, Archer GT, Buring ML, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: A case-control study. *Med J Aust* 1992;157:227-230.
38. Tosun S. Viral Hepatitlerin Ülkemizdeki Değişen Epidemiyolojisi. *ANKEM Derg* 2013;27(2):128-34.
39. Chan ST, Ou J-HJ. Hepatitis C Virus-Induced Autophagy and Host Innate Immune Response. *Viruses* 2017;9(8).
40. Thimme R, Oldach D, Chang K-M, Steiger C, Ray SC, Chisari F V. Determinants of Viral Clearance and Persistence during Acute Hepatitis C Virus Infection. *J Exp Med* 2001;194(10):1395-406.
41. Kanto T, Hayashi N. Immunopathogenesis of Hepatitis C Virus Infection: Multifaceted Strategies Subverting Innate and Adaptive Immunity. *Intern Med* 2006;45(4):183-91.
42. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: A chronic problem. *Hepatology* 2008;47(1):321-31.
43. Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999;107(6):2-9.
44. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31(3):777-82.
45. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999;31(1):9-16.
46. 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.
47. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis C: Clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(5):559-65.
48. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21(1):240-52.
49. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: Increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999;45(4):613-7.
50. Evon DM, Stewart PW, Amador J, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One* 2018;13(8).

51. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: Clinical, biochemical, virologic, and histologic features. *Ann Intern Med* 1995;123(5):330-7.
52. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112(2):463-72.
53. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006;3(2):47-52.
54. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014 ;46(5):S165-73.
55. VHSD/Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017 [Internet]. [cited 2019 Feb 3]; Available from: <http://www.vhsd.org/tr/article/desc/48317/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>
56. Khullar V, Firpi RJ. Hepatitis C cirrhosis: New perspectives for diagnosis and treatment. *World J Hepatol* 2015;7(14):1843–55.
57. Calvaruso V, Craxì A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int* 2012;32:2–8.
58. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436(7053):967–72.
59. Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment — finding the right path. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6(12):991–1000.
60. Martin P, Jensen DM. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(6):844–55.
61. Sulkowski MS. Management of the Hematologic Complications of Hepatitis C Therapy. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):601–16.
62. Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, 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. *J Hepatol* 2010;52(6):832-838.
63. Swain MG, Lai M, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon Alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139(5):1593-601.
64. Nakano T, Lau GMG, Lau GML, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int* 2012;32(2):339-45.
65. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1):S45-57.
66. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995;2(6):297-301.
67. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis* 2008;12(3):239–44.
68. Shin HP, Burman B, Kozarek RA, et al. Real-World Single-Center Experience with Sofosbuvir-Based Regimens for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients. *Gut Liver* 2017;11(5):711–20.

69. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Comparative effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin vs. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(4):400–10.
70. Rodrigues J, Tato-Marmho R, Mota-Filipe H, et al. Evidence of Impressive Real World SVR from the Portuguese Ledipasvir/Sofosbuvir and Sofosbuvir Universal Coverage Program to Eradicate (Eliminate) Hepatitis C. *J Hepatol* 2016;64(2):224.
71. Curry M, Modi AA, Pungpapong S, et al. Realworld Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) in Treatment-Experienced Cirrhotic Genotype 1 Patients with Chronic Hepatitis C: A Comparative Analysis of Gilead Sponsored Trials with 4 Real-World Cohorts. *J Hepatol* 2016;64(2):797.
72. Tabak F, Oztoprak N, Cuvalci B, et al. Effectiveness and safety of direct-acting antiviral therapies in chronic hepatitis C infections patients with cirrhosis in Turkey. 2018;5:11–2.
73. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir in 4,365 treatment-naive, genotype 1 hepatitis C-infected patients. *Hepatology* 2016;64(2):405–14.
74. Younossi ZM, Park H, Gordon SC, et al. Real-world outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in treatment-naive patients with hepatitis C. *Am J Manag Care* 2016;22(6):205-11.
75. Buggisch P, Böker KHW, Günther R, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment for 8 Weeks in Treatment-Naïve HCV Genotype 1 Infected Patients under Real Life Conditions: Data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *J Hepatol* 2016;64(2):810.
76. Crespo J, Fenandez I, Cabezas J, et al. Effectiveness and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment for Monoinfected Genotype 1 HCV Patients in Real-Life Clinical Practice: Results from Spanish Hepa-C Cohort. *J Hepatol* 2016;64(2):217-8.
77. Treatment Outcomes With 8, 12 and 24 Week Regimens of Ledipasvir/Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Infection: Analysis of a Multicenter Prospective, Observational Study [Internet]. [cited 2019 Mar 26]; Available from: [http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD\\_04.htm](http://www.natap.org/2015/AASLD/AASLD_04.htm)
78. Afdhal N, Bacon B, Curry M, et al. No Effect of Proton Pump Inhibitor (PPI) Use on SVR with Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF): Real World Data from 2034 Genotype 1 Patients in the Trio Network. *J Hepatol* 2016;64(2):222.
79. Latt NL, Gevorkyan R, Yanny BT, Sahota A. Ledipasvir/Sofosbuvir for 8 Weeks in Non-Cirrhotic, Treatment Naive Patients with Genotype 1 Hepatitis C Infection: Real Life Experience in a Community Setting. *J Hepatol* 2016;64(2):802–3.
80. Qureshi K, Andres J, Regester J, et al. Real-Life Outcomes of 8 Weeks Regimen of Sofosbuvir and Ledipasvir without Ribavirin, in Non-Cirrhotic Treatment-Naïve Hepatitis C Genotype 1 Patients with less than 6 Million IU/ML Viral Load. *J Hepatol* 2016;6(2):786.

81. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, et al. Effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. *Adv Med Sci* 2017;62(2):387–92.
82. Fuchs M, Forte V, Tassone D, et al. Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir and Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir in Treatment-Naïve and –Experienced U.S. Veterans with Genotype 1 Hepatitis C Infection. *J Hepatol* 2016;64(2):797–8.
83. Cheung MCM, Foster GR, Irving WL, et al. Antiviral Treatment in Patients with Advanced Hcv Cirrhosis Using Sofosbuvir and Ledipasvir/Daclatasvir with or without Ribavirin - 6 and 12 Month Outcomes Compared to Untreated Patients. *J Hepatol* 2016;64(2):185–6.
84. Aghemo AM, Cologni G, Maggiolo F, et al. Safety and Efficacy of Directly Acting Antivirals in 2432 HCV Patients with Advanced Fibrosis: An Interim Analysis of the Lombardia Regional Network for Viral Hepatitis. *J Hepatol* 2016;64(2):213.
85. Akin M, Buldukoglu OC, Adanir H, Suleymanlar I, Dincer D, Yildirim B. Effectiveness and safety of sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin treatment in liver and/or renal transplant patients with chronic hepatitis C: A single-center experience. *SAGE Open Med* 2018;6:2050312118781416.
86. Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life. *Liver Int* 2017;37(1):26-32.
87. Feld JJ, Kowdley K V., Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370(17):1594–603.
88. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370(17):1604–14.
89. Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, 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. *J Viral Hepat* 2017;24(10):840–9.
90. Chan HL-Y, Tsang OT-Y, Hui Y-T, et al. Real-life efficacy and safety of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir in chronic hepatitis C patients in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(6):1230–3.
91. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017;66(6):1138–48.
92. McCombs J, McGinnis J, Fox S, Tonnu-Mihara I. Analysis of the Real-World Effectiveness of Direct Acting Antiviral Treatments for Hepatitis C in a Large Population. *J Hepatol* 2016;64(2):217.
93. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(9):946–56.
94. Zuckerman E, Ashkenasi E, Kovalev Y, et al. The Real-World Israeli Experience of Treating Chronic Hepatitis C, Genotype 1 Patients with Advanced Fibrosis with Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir, Dasabuvir with or without Ribavirin: A Large Multi-Center Cohort. *J Hepatol* 2016;64(2):137.

95. Christensen S, Ingiliz P, Schewe K, et al. Relapse and Treatment-Emergent RAVS with DAA-Based Regimens in Hepatitis C Virus (HCV) Mono- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Co-Infected Patients – a Real Concern in Clinical Practice? Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO). *J Hepatol* 2016;64(2):821.
96. Derbala MF, Amer AM, Alkaabi S, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, with or without Ribavirin, in Patients with HCV Genotype 4 Infection — Real-World Experience from Qatar. *J Hepatol* 2016;64(2):799–800.
97. Muñoz-Gómez R, Rincón D, Ahumada A, et al. Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicentre experience. *J Viral Hepat* 2017;24(6):464–71.
98. Hinrichsen H, Wedemeyer H, Christensen S, et al. Real-World Safety and Effectiveness of Ombitasvir/ Paritaprevir/R with Dasabuvir and/or Ribavirin in the German Hepatitis C Registry. *J Hepatol* 2016;64(2):159.
99. Hunyady B, Abonyi M, Gervain J, et al. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (3D + RBV) Treatment of Hepatitis C (HCV) Genotype 1 (GT1) Infected Patients (pts) after Failure to Previous First Generation Protease-Inhibitor (PI) Therapy Interim Analysis. *J Hepatol* 2016;64(2):750.
100. Lubel JS, Pianko S, Thompson A, et al. Real World Evaluation of Viekira Pak (Ritonavir Boosted Paritaprevir, Ombitasvir and Dasabuvir +/- Ribavirin) in HCV Genotype 1 Targeting Advanced Liver Disease (The Revital Study). *J Hepatol* 2016;64(2):780.
101. Ouzan D, Penaranda G, Delasalle P, et al. AVDLIB 2: News Direct-Acting Antiviral (DDA) in HCV Patients with Advanced Liver Disease. Final Results of a the Second Multicenter Prospective Observational Study in Real Life Practice in France. *J Hepatol* 2016;64(2):400–1.
102. Teti E, Ricciardi A, Antinori A, et al. Dasabuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Ribavirin in Patients with HIV-HCV Coinfection: Real Life Interim Analysis of an Italian Multicentre Compassionate Use Program. *J Hepatol* 2016;64(2):763.
103. Fox DS, McGinnis JJ, Tonnu-Mihara IQ, McCombs JS. Comparative treatment effectiveness of direct acting antiviral regimens for hepatitis C: Data from the Veterans administration. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(6):1136-1142.
104. Cakmak E. The real-world efficacy and safety of direct-acting oral antiviral treatment in chronic Hepatitis C Genotype 1 patients in Turkey Türkiye’de kronik Hepatit C Genotip 1 hastalarında direkt-etkili oral antiviral tedavinin gerçek yaşamda etkinliği ve güvenliği. *Cumhur Med J* 2018;56–64.
105. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;64(6):1224–31.
106. Vermehren J, Peiffer K-H, Welsch C, et al. The efficacy and safety of direct acting antiviral treatment and clinical significance of drug-drug

interactions in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(8):856–65.

107. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(3):172–80.

108. McCombs J, McGinnis J, Tonnu-Mihara I, Mehta D, Fox S. Analysis of the Impact of HIV Co-Infection on Hepatitis C Treatment Effectiveness for Patients Using New Direct-Acting Antivirals. *J Hepatol* 2016;64(2):219–20

109. Dieterich D, Bacon B, Curry M, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir+/-Ribavirin in Patients Co-Infected with HCV and HIV: Real-World Heterogeneous Population from the Trio Network. *J Hepatol* 2016;64(2):756–7.

110. Yaraş S, Üçbilek E, Özdoğan O, Ateş F, Altıntaş E, Sezgin O. Real-life results of treatment with ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, and ritonavir combination in patients with chronic renal failure infected with HCV in Turkey. 2018 [cited 2019 Mar 29]; Available from: [www.turkjgastroenterol.org](http://www.turkjgastroenterol.org)

111. Aydin NN, Aksoy F, Yavuz I, et al. 2223. Effect of Direct-Acting Antivirals in Hemodialysis Patients with HCV: Real-Life Data. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(1):656–7.

112. Reddy KR, Sulkowski MS, Hassan M, et al. Safety and Efficacy of New Daa Regimens in Kidney and Liver Transplant Recipients with Hepatitis C: Interval Results from the HCV-Target Study. *J Hepatol* 2016;64(2):783–4.

113. Flamm S, Bacon B, Curry M, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir ± Ribavirin in HCV Post-Transplant Patients: Real-World Heterogeneous Population from the Trio Network. *J Hepatol* 2016;64(2):822–3.

114. Tronina O, Durlík M, Wawrzynowicz-Syczewska M, et al. Real-World Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir+/Dasabuvir±Ribavirin (OBV/PTV/r/+DSV±RBV) Therapy in Recurrent Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection Post-Liver Transplant: AMBER-CEE Study. *Ann Transplant* 2017;22:199–207.

115. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65(4):719–26.

116. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65(4):727–33.

117. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10179):1453–1464.

118. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Electronic address: [stanislas.pol@aphp.fr](mailto:stanislas.pol@aphp.fr). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016;65(4):734–40.

119. Colombo M, Aghemo A, Liu L, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks Is Safe and Effective in Kidney Transplant Recipients with Chronic Genotype 1 or 4 Hcv Infection. *J Hepatol* 2016;64(2):183.

120. Anty R, Coilly A, Fougerou C, et al. Renal Dysfunction in Liver Transplant Patients Treated with Sofosbuvir Based-Regimen for HCV Recurrence: Results from a Large French Prospective Multicentric ANRS CO23 Cupilt. *J Hepatol* 2016;64(2):550.
121. Tripodi A, D'Ambrosio R, Padovan L, et al. Evaluation of coagulation during treatment with directly acting antivirals in patients with hepatitis C virus related cirrhosis. *Liver Int* 2017;37(9):1295–303.
122. Stine JG, Prakash S, Northup PG. Portal vein thrombosis after hepatitis C eradication with direct acting antiviral therapy. *Liver Int* 2018;38(1):185–6.
123. Degasperi E, Tosetti G, D'Ambrosio R, et al. Incidence and outcome of portal vein thrombosis in HCV cirrhotic patients treated with direct-acting antivirals: A single-center prospective 3-year study. *Dig Liver Dis* 2018;50(1):30.



## TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca sevgilerini ve fedakarlıklarını esirgemeyen ve evlatları olmaktan dolayı gurur duyduğum canım annem Birdane Şimşek ve babam Yunus Şimşek, kardeşlerim Mustafa, Kevser ve Kübra'ya teşekkürlerin en büyüğünü ediyorum.

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim hocalarım, başta tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin Heper'e, Prof. Dr. E. Halis Akalın'a, Prof. Dr. Emel Yılmaz'a, Doç. Dr. Esra Kazak'a; Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Beyza Ener'e, Prof. Dr. Cüneyt Özakın'a, Prof. Dr. Barbaros Oral'a, Prof. Dr. Ferah Budak'a, Doç. Dr. Melda Sınırtaş'a, Doç. Dr. Harun Ağca'ya, Doç. Dr. Oktay Alver'e, Doç. Dr. İmran Sağlık'a emekli olan hocalarım Prof. Dr. Safiye Helvacı, Prof. Dr. Reşit Mıstık ve Prof. Dr. Güher Göral'a teşekkür ederim.

Klinikte ve poliklinikte çalışmaktan keyif aldığım, her günümün güzel geçmesini sağlayan ve iş yorgunluğunu azaltan, hem işte hem sosyal hayatta hep yanımda olan arkadaşlarım Dr. Hazel Öztürk, Dr. Hatice Sertkaya, Dr. Canan Taşdemir, Dr. Tuğba Çınar, Dr. Aslı Özer, Dr. Ayşe Sena Şişman ve şu anda bizimle olmamasına rağmen asistanlığımın bir döneminde hayatıma dokunan ve beraber çalıştığım Dr. Sibel Yorulmaz Göktaş, Dr. Nesrin Kebabcı, Dr. Gülay Mor, Dr. Tekin Tunçel, Dr. Börçe Aydın, Dr. Hilal Sezer Soylu, Dr. Vüsale Talibli'ye beraber olduğumuz günler ve destekleri için teşekkür ederim.

Klinikte her zaman yanımda olan başhemşiremiz Selma Köse ve diğer hemşire arkadaşlarımız Zeynep Kaş, Ebru Özyiğit, Nurten Tetiker Soydan sağlık personellerimiz Gürsel Naimoğlu, Eyüp Yalçın poliklinikte bizlere yardımcı olan sekreterlerimiz Nagihan Doyan, Gülender Demirel, poliklinik hemşiremiz Vesile Dönmez ve çay ve kahvesi hiç eksik olmayan Nuray ablaya teşekkür ederim.



Asistanlık hayatımı güzelleştiren başta komşum ve ev arkadaşım Dr. Elif Kır ve Dr. Halime Soyak olmak üzere Dr. Zeliha Kübra Özdemir, Dr. Safiye Orhan ve adını sayamadığım beraber iyi kötü günler geçirdiğimiz ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi çatısı altında bulunduğumuz cerrahi-dahili-temel bölümlerde çalışan tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Üniversitede başlayan dostluğumuzun asistanlık hayatım boyunca devam eden ve daha bir ömür devam edeceğini bildiğim, boş haftasonlarımda hoş vakit geçirmemi sağlayan, her düşün mevsiminde bir araya geldiğimiz Dr. Esra Kara, Dr. Kübra Aşık, Dr. Yasemin Baranoğlu nezdinde tüm üniversite arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İntörn doktor olarak hayatıma giren ve beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım ve şu anda meslektaşım olan başta Dr. Mina Üzülmöz olmak üzere tüm beraber çalıştığım intörn doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak tezimin istatistik analizinde yardımlarını ve güler yüzünü benden esirgemeyen Ceren Macunluoğlu'na teşekkür ederim

## ÖZGEÇMİŞ

Sivas'ın Suşehri ilçesinde 1989 yılında doğdum. İlköğrenimime 1996 yılında Tiryaki Hasan Paşa İlkokulu'nda başladım. Burada iki yıl eğitim aldıktan sonra ilköğrenimimi Güngören Güneşlitepe İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Bahçelievler Dede Korkut Anadolu Lisesi'nden 2003 yılında mezun oldum. Tıp eğitimimi Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2007-2013 yılları arasında tamamladım.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimime 31.01.2014 tarihinde başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.