

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK VİRAL HEPATİT C TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİREKT ETKİLİ
ANTİVİRAL AJANLARIN ETKİNLİĞİNİN FARKLI HASTA GRUPLARINDA
İNCELENMESİ**

DR. BURÇİN GÖNÜL İREMLİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK VİRAL HEPATİT C TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİREKT ETKİLİ
ANTİVİRAL AJANLARIN ETKİNLİĞİNİN FARKLI HASTA GRUPLARINDA
İNCELENMESİ

DR. BURÇİN GÖNÜL İREMLİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DR. ÖĞR. ÜYESİ HASAN YILMAZ

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI: DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖKTUĞ ŞİRİN

ETİK KURUL ONAY TARİHİ/KARAR NO/PROJE NO: 07.02.2018/KÜ GOKAEK
2018/2.36/46

2019

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	4
2. KISALTMALAR	5
3. TABLOLAR DİZİNİ	9
4. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	10
5. GRAFİKLER DİZİNİ.....	10
6. GİRİŞ VE AMAÇ	11
7. GENEL BİLGİLER.....	12
7.1. HEPATİT C VİRÜSÜ	12
7.2. HCV GENOM YAPISI	12
7.2.1. Yapısal olmayan proteinler.....	12
7.2.2. Yapısal proteinler	13
7.2.3. Kor proteini	13
7.2.5. Zarf glikoproteinleri	14
7.2.6. p7 ve NS2 proteinleri.....	14
7.3. HCV REPLİKASYONU	15
7.4. HCV GENOTİPLERİ VE SUBTİPLERİ	16
7.5. HCV PREVALANSI	18
7.6. HCV ENFEKSİYONU İNSİDANSI.....	19
7.7. BULAŞ YOLLARI.....	19
7.7.1. Perkütan bulaş	19
7.7.2. Nozokomiyal enfeksiyon.....	20
7.7.3. Cinsel yolla bulaş	21
7.7.4. Anneden bebeğe bulaş	21
7.7.5. Bulaşta diğer faktörler	22
7.8. KORUNMA.....	22
7.8.1. Maruziyet öncesi korunma	22
7.8.2. Maruziyet sonrası korunma	23
7.9. HCV ENFEKSİYONU TARAMASI KİMLERE YAPILMALIDIR?.....	23
7.10. DOĞAL SEYİR VE PATOGENEZ	24
7.10.1. Viral persistans	24
7.10.2. Humoral İmmünite	24
7.10.3. Hüresel İmmünite	25

7.10.4.	Persistansın mekanizması.....	25
7.10.5.	Hastalık progresyonu.....	27
7.10.6.	Hepatik Fibrozis	30
7.10.8.	Hepatosellüler Karsinom	32
7.11.	HCV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK TABLOLAR.....	33
7.11.1.	Akut Hepatit C.....	33
7.11.2.	Fulminan Hepatit C	33
7.11.3.	Kronik Hepatit C	33
7.12.	KRONİK HEPATİT C DE SİSTEMİK BULGULAR	35
7.13.	HEPATOSELÜLER KARSİNOM	35
7.15.	HEPATİT C DE TANI.....	36
7.16.	KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ.....	36
7.17.	KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ HEDEFLERİ.....	37
7.18.	HANGİ HASTALAR TEDAVİ EDİLMELİDİR.....	37
7.19.	GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	38
7.19.1.	IFN.....	38
7.19.2.	Peg-IFN	38
7.19.4.	Ribavirin	39
7.19.5.	DAA: 1. Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri (BOC, TVR).....	39
7.19.6.	DAA: 2. Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri (SMV, PTV).....	41
7.19.7.	DAA: NS5A İnhibitörleri	42
7.19.8.	DAA: NS5B İnhibitörleri	43
7.19.9.	İnterferonlu Rejimlerin Bitişi	44
7.19.10.	Direkt Etkili Antiviral Ajanlarla Tedavi (Türkiye’de Onaylı Olanlar).....	45
7.20.	KRONİK HEPATİT C’DE TEDAVİ SONLANIM NOKTASI.....	47
7.21.	PANGENOTİPİK TEDAVİLER VE KONAKÇI HEDEFLİ TEDAVİLER (HOST-TARGETING AGENTS, HTA)	47
7.22.	YENİ İLAÇLARIN KISITLILIKLARI, ERADİKASYONDA SORUNLAR 48	
8.	GEREÇ VE YÖNTEM	50
8.1.	ÇALIŞMAYA DAHİL ETME KRİTERLERİ	50
8.2.	DIŞLAMA KRİTERLERİ	51
9.	İSTATİSTİK ANALİZ	52
10.	BULGULAR	53

11.	TARTIŞMA.....	64
11.1.	ÇALIŞMANIN EKSİKLİKLERİ	70
12.	SONUÇ VE ÖNERİLER	71
13.	ÖZET	72
14.	ABSTRACT	73
15.	KAYNAKLAR.....	75



1. TEŞEKKÜR

Tıp Fakültesi eğitimimi veren, mesleği sevdiren ve ona hazırlayan Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kıymetli öğretim üyelerine,

İç Hastalıkları uzmanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini özveriyle paylaşan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Sadettin Hülagü ve diğer öğretim üyesi hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgilerime katkı sağlayan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalı üyeleri değerli hocalarıma,

Tez yazımı sürecinde konu seçiminden çalışmanın sonuçlandırılmasına kadar her aşamada destek veren, adeta bir abi gibi yardım eden değerli hocam, tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Hasan Yılmaz'a, katkılarıyla destekleyen hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Göktuğ Şirin ve Dr. Öğretim Üyesi Ali Erkan Duman'a,

İç Hastalıkları asistanlığımda her zorlu anımda uzaktan veya yakından yardımına koşan, bu zorlu 4 yılı bir nebze olsun kolaylaştıran değerli kıdemlilerim Uzm. Dr. Yağmur Çakmak, Uzm. Dr. Nuriye Yıldız, Uzm. Dr. Rukiye Özer, Uzm. Dr. Senar Şan, Uzm. Dr. Fatma Tuğba Çatan Erdekli, Uzm. Dr. Sema Işık, Uzm. Dr. Mustafa Tosun, Dr. Hayrunnisa Albayrak, Dr. Galip Egemen Atar, Dr. Hayati Arvas'a, eşkıdemlilerim Dr. Elif Şahin, Dr. Haşim Atakan Erol, Dr. İbrahim Halil Düşünceli'ye, diğer çalışma arkadaşlarım Dr. Nilay Erdik, Dr. Özge Özgün, Dr. Ece Tuksal'a; ve aynı gün uzmanlık hayatına atılma şansına sahip olduğum değerli dostum Dr. Emel Merve Yenihayat'a,

Bu hastanede geçirdiğim tüm çalışma hayatı boyunca beraber olduğumuz intörn doktor meslektaşlarıma; tüm hemşire, sağlık personeli, sekreter arkadaşlarıma,

Bugün bu yazıyı yazıyor olmamda fedakarlıklarının asla ölçülemeyeceği ailem; babam Sabahattin Gönül, annem Gülşen Gönül, ablam Billur Altaş'a; ilk nefesimden bugüne, tıp maceram da dahil olmak üzere hiç ayrılmadığım ikizim Dr. Burcu Gönül'e; en zorlu yıllarımda hayatıma dahil olan, tüm nazımı çeken ve Dünya'nın öbür ucundan bile imdadıma koşan canım hayat arkadaşım Aykut İremli'ye,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Burçin GÖNÜL İREMLİ

2. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALT	: Alanin aminotransferaz
ASN	: Asunaprevir
BMI	: Body mass index, vücut kitle indeksi
BOC	: Bocepravir
CD	: Cluster of differantiation
CDC	: Centers for Disease Control, Hastalık Kontrol Merkezi
cDNA	: circular DNA, dairesel deoksiribonükleik asit
CTL	: Sitotoksik T lenfosit
C/S	: Sezaryen kesi
DAA	: Direct Acting Antiviral, Direkt Etkili Antiviral
DCV	: Daclatasvir
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DVR	: Dasabuvir
EBR	: Elbasvir
eGFR	: estimated Glomerular filtration rate, tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EIA	: Enzim immün assay
EOT	: End of treatment, Tedavi sonu yanıt
ER	: Endoplazmik retikulum
EVR	: Early virologic response, Erken virolojik yanıt
GLC	: Glecaprevir
GT	: Genotip

GZR	: Grazoprevir
HBV	: Hepatit B virüsü
HCC	: Hepatocellular carcinoma, hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C virüsü
Hgb	: Hemoglobin
HIV	: Human immunodeficiency virus, insan immünyetmezlik virüsü
HLA	: Human Leukocyte Antigen, İnsan lökosit antijeni
HLA-C-NKIR	: HLA C (Class I) – killer cell immunoglobulin like receptor, öldürücü hücre immunoglobulin benzeri reseptör
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
HTA	: Host Targeting Agents, Konakçı hedefli tedaviler
HVR	: Hypervariable region, çok değişken bölge
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IRES	: Internal ribosomal entry site
IU	: International unit, uluslararası ünite
iv	: İntravenöz
Jak-STAT	: Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription
KHC	: Kronik hepatit C
LDL	: Low density lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein
LDV	: Ledipasvir
MELD	: Model for End Stage Liver Disease
MHC	: Major histocompatibility complex, büyük doku uygunluk antijenleri
NK	: Natural killer, doğal öldürücü

NKT	: Natural killer T cell, doğal öldürücü T hücresi
NS	: Non structural, yapısal olmayan
NTR	: Non translated regions, protein kodlamayan bölgeler
OBV	: Ombitasvir
ORF	: Open Reading Frame, açık okuma bölgesi
PCR	: Polymerase chain reaction, polimeraz zincir reaksiyonu
PD-1	: Programmed death, programlanmış ölüm molekülü
Peg-IFN	: Pegile İnterferon
PI	: Proteaz inhibitörü
PIB	: Pibrentasvir
PKR	: Protein Kinaz R
Plt	: Platelet, Trombosit
PP2A	: Protein fosfataz 2A
PrOD	: Paritaprevir, ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir tedavisi
PTV	: Paritaprevir
RBV	: Ribavirin
RGT	: Response Guided Therapy, Yanıta dayalı tedavi
RNA	: Ribonükleik asit
RdRp	: RNA dependent RNA polimerase, RNA bağımlı RNA polimeraz
RVR	: Rapid virologic response, Hızlı virolojik yanıt
sc	: Subkütan
SDBH	: Son dönem böbrek hastalığı
SDKH	: Son dönem karaciğer hastalığı

SMV	: Simeprevir
SOF	: Sofosbuvir
SPP	: Sinyal peptit peptidaz
SR-B1	: scavenger reseptör B1
SVR	: Sustained Virologic Response, Kalıcı Virolojik Yanıt
TLR	: Toll like receptor, toll benzeri reseptör
TMA	: Transcription mediated amplification, transkripsiyon aracılı çoğaltma
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TVR	: Telaprevir
VEL	: Velpatasvir
VLDL	: Very low density lipoprotein, çok düşük dansiteli lipoprotein
VOX	: Voxileprevir
vRVR	: very Rapid virologic response, Çok hızlı virolojik yanıt
WBC	: White Blood Cells, Beyaz küre
WHO	: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

3. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hepatit C tedavisinde FDA, EMA ve önde gelen ulusal düzeydeki tedavilerde kullanılacak ilaçlarla ilgili kurumlar tarafından Ocak 2017 itibariyle onaylanan tedavi	45
Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri	54
Tablo 3: Modifiye Knodell Hepatik Aktivasyon İndeksi skorlaması.....	55
Tablo 4: İSHAK skrolamasına göre fibrozis evreleri.....	56
Tablo 5: Hastaların aldıkları tedavilere, daha önceki tedavi öyküsüne ve siroz durumlarına göre dağılımı	57
Tablo 6: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. Haftası ve tedavi sonundaki biyokimyasal değerleri-1 (p: persentil)	58
Tablo 7: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. Haftası ve tedavi sonundaki biyokimyasal değerleri-2 (p: persentil)	58
Tablo 8: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. Haftası ve tedavi sonundaki biyokimyasal değerleri-3 (p: persentil)	59
Tablo 9: Tüm hastaların tedavi bittikten sonraki 12. Haftada HCV RNA değerlerine göre SVR12 oranları	60
Tablo 10: Siroz varlığına göre SVR12 elde etme oranları	60
Tablo 11: Fibrozis evrelerine göre SVR12 elde etme oranları	60
Tablo 12: Genotip dağılımlarına göre SVR12 oranları	61
Tablo 13: Diyalize giren ve girmeyen hastalarda SVR12 oranları.....	61
Tablo 14: Karaciğer nakli olan ve olmayan hastalarda SVR12 oranları	61
Tablo 15: Hastaların aldıkları tedaviye göre SVR12 elde etme oranları.....	62
Tablo 16: Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar verilerinin istatistiksel veriler	62
Tablo 17: PrOD içeren rejimi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar verilerinin istatistiksel verileri	63
Tablo 18: SOF içeren rejimi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar verilerinin istatistiksel verileri	63
Tablo 19: Cinsiyete göre SVR12 oranları	63

4. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hepatit C virüsünün genom yapısı..... 13

5. GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: HCV genotiplerinin coğrafik olarak dağılımları.....19

Grafik 2: HCV enfeksiyonunun doğal seyri.....30



6. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü tüm dünyada yaygın bir kronik karaciğer hastalığı nedenidir. Yılda yaklaşık 350000 insan kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı komplikasyonlar (siroz, HCC) nedeniyle hayatını kaybetmektedir.¹ Bugüne dek tanımlanmış 7 genotip içinde en sık görüleni GT-1'dir. Ülkemizde de en sık bu genotip görülmektedir. 2011 yılına kadar kronik viral hepatit C tedavisinin standart tedavisi sırasıyla IFN, peg-IFN ve RBV olarak kabul edilmekteydi. Fakat bu tedavilerin düşük tolerabilite ve düşük etkinlik oranları nedeniyle tedavi alan hastaların ancak bir kısmında SVR elde edilmekteydi.² Özellikle genotip 1 ve 4'te SVR oranı %40 olarak bildirilmekteydi.³ 2011 yılından itibaren daha yüksek güvenliliğe ve etkinliğe sahip ve tamamı oral DAA ajanların ortaya çıkışıyla, HCV tedavisinde eradikasyonun gerçekleşme ihtimaline bugün daha iyimser bakılmaktadır.

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniği'nde 2005-2018 yılları arasında tanı almış, sirozu olan ya da olmayan, tedavi deneyimli ya da tedavi naif olup, poliklinik takiplerinde DAA kombinasyonlarından biri başlanmış ve tedavisi sonlanmış 83 kronik viral hepatit C hastasında, daha önce birçok klinik çalışmada etkinlikleri kanıtlanmış DAA'ların farklı özellikteki hasta gruplarında etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

7. GENEL BİLGİLER

7.1. HEPATİT C VİRÜSÜ

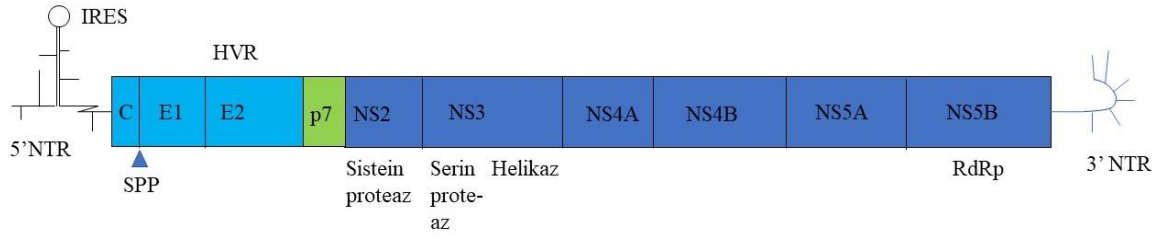
Hepatit C virüsü; insanlarda akut ve kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kansere yol açabilen, Flaviviridae ailesinin Hepacivirus genusunun tek üyesi, yaklaşık 50 nm çapında, zarflı, 9600 nükleotidli pozitif bir RNA virüsüdür. İlk kez 1988 yılında non-A non-B hepatitli insan kanları ile enfekte edilen şempanzelerin plazmalarından çoğaltılarak HCV varlığı ortaya konmuştur.⁴

7.2. HCV GENOM YAPISI

HCV genomu pozitif yüklü tek zincirli bir RNA molekülüdür. Bu molekül yaklaşık 3000 aminoasitli polipeptit prekürsörünü kodlayan tek bir “open reading frame” ORF içerir.⁵ ORF'nin 5' ucunda 341, 3' ucunda da 230 nükleotidli NTR bulunur. 5' NTR, ribozomal 40S ünitesini bağlayan ve poliprotein translasyonunu başlatan IRES'i içerir. Poliprotein prekürsörleri, 10 olgun proteinin üretilmesi için hem viral hem de hücrel proteazlar tarafından ER membranında işleminden geçirilir.⁶

7.2.1. Yapısal olmayan proteinler

HCV genomunun 5' ucunda IRES ile yapısal proteinleri kodlayan bölgeler, 3' ucunda da NS proteinleri kodlayan bölgeler bulunur. Bunlar birbirinden bir viroporin olan 63 aminoasitlik kısa membran peptidi p7 ile ayrılırlar. p7 peptidi çoğalan virüsün etkin bir şekilde toplanması ve salınımı için gerekli olan bir iyon kanalı proteindir. Yapısal olmayan proteinler (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B), poliprotein sentezine ve viral replikasyona katılırlar. NS poliproteininin proteolitik süreci çok karışıktır ve 2 farklı proteinaz gerektirir; NS2-NS3 çinko bağımlı metalloproteinaz ve NS3'ün N-terminal bölgesindeki NS3 serin proteaz. NS2-NS3 proteinaz yalnızca NS2/NS3 bölgesinin ayrılması için özelleşmiştir.⁷ Kalan diğer NS proteinleri NS4A kofaktörlüğünde NS3 proteinaz ile ayrılarak salınır. NS3 proteinin C-terminal bölgesi RNA helikaz aktivitesi gösterir. Henüz görevi bilinmeyen proteinlerden NS4B bir integral membran proteini, NS5A da polifosforile bir proteindir. Bu proteinlerin büyük olasılıkla ribozomal çerçeve kayması mutasyonları sonucu sentezlendiği düşünülmektedir.^{8,9} Yine yapısal olmayan proteinlerden NS5B ise RdRp aktivitesi görür.



Şekil 1: Hepatit C virüsünün genom yapısı. Pozitif yüklü tek zincirli RNA'dan oluşan HCV genomunun protein kodlayan ORF bölgesi (koyu ve açık mavi bölge ile yeşil bölge) 5' ve 3' uçlarındaki NTR ile sınırlanır. Mavi üçgen SPP'nin kestiği alanı göstermektedir. Proteinlerin sahip olduğu enzimatik aktivitelet alt kısmında belirtilmektedir.

7.2.2. Yapısal proteinler

HCV poliprotein N-terminal bölgesindeki 191 aminoasitlik segment sinyal peptidazlar tarafından olgunlaşmamış poliproteinden ayrılır ve RNA bağlama aktivitesi olan temel kor proteinini oluşturur.^{7,10,11,12} ER membranı üzerinde, SPP'nin yaptığı yeni bir ayrılma gerçekleşir.¹³ Bu da 171 amino asitlik olgun kor proteinin lipid damlalarının yüzeyi ile ilişki kurduğu, sitoplazma içine salınmasını sağlar.¹⁴

7.2.3. Kor proteini

Kor proteini; hücre döngüsü ve hücrel proto-onkogenlerin (özellikle ras protoonkogeninin) transkripsiyonunun düzenlenmesi, apoptozisin uyarılması veya baskılanması gibi çeşitli biyolojik görevlerle ilişkilendirilmiştir.^{15,16,17,18,19,20,21,22,21}

Protoonkogenlerle transkripsiyonel düzeyde etkileşiminin hücre proliferasyonunu arttırdığı ve bunun da HCC patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca deneysel olarak HCV ve HBV ile birlikte enfekte edilen hücrelerde, kor proteininin HBV-DNA moleküllerini bağlayarak HBV replikasyonunu baskıladığı gösterilmiştir.²³ Bununla birlikte kor proteininin; MHC Sınıf-I ekspresyonunu artırıp NK hücrelerini baskılayarak, T hücre proliferasyonunu inhibe ederek ve hücrel TNF reseptörleri ile etkileşerek anti-HCV immün yanıtını engellediği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalar rekombinant cDNA aracılığıyla yapıldığından, kor proteininin karaciğer hücresinde üretildiğinde bu gibi etkilere sahip olup olmadığı net değildir. Yine de enfekte bireylerin serumunda tespit edilen kor proteinin ve antikörünün immunojenik olduğu bilinmektedir.²⁴

7.2.5. Zarf glikoproteinleri

Sarı Humma virüsünde ve Flaviviridae ailesine ait diğer virüslerde bir major zarf glikoproteinini ile hücreyle ilişkili ve nötralizan antikorları ortaya çıkaran NS-1 proteini bulunmaktadır. HCV ise 2 major zarf glikoproteinine sahiptir. Sinyal peptidazın HCV poliproteinini 383 ve 746 numaralı amino asit rezidülerinden ayırmasıyla, sırasıyla E1 ve E2 glikoproteinleri oluşur.⁷ Bu iki protein, membrana hidrofobik C-terminal bölge ile bağlı olarak ER içine salınırlar. Her biri ağırlığının %50'si kadar glikozillenmiştir. Birbiriyle non kovalent heterodimer olarak ilişki kurarlar. HCV'nin hücre kültüründe E1 ve E2 ER içinde yerleşirler.¹⁴ Bu da Flaviviridae ailesinin diğer üyeleri gibi, HCV partiküllerinin de intrasitoplazmik veziküller halinde tomurcuklanarak hücreyi terkettiğine işaret eder.

E2 zarf glikoproteininin N-terminal bölgesindeki 30 amino asit rezidüsünden oluşan segment, HVR-1 olarak adlandırılır. Zarf proteinlerinin genetik olarak en çeşitli olanıdır. Virionun yüzeyinde bir polipeptit halkası şeklinde bulunmaktadır. Enfekte bireyler sıklıkla HVR-1 sekansına karşı antikor üretir. Değişik subtiplerin farklı derecelerde reaktif HVR-1 antikorları üretimine sebep olduğu düşünülmektedir. Mevcut veriler HVR-1'in bir ya da daha çok nötralizan epitopa sahip olduğunu ve bu epitoplarm akut ve kronik enfeksiyon sırasında immün kaçıştan sorumlu mutasyonların gerçekleştiği bölgeler olduğunu göstermektedir.^{25,26,27} Ancak bu bölgenin silinmesiyle virüsün şempanzeleri hala enfekte edebilmesi, virüsün hücreye girişinde ve salınımında kritik olmadığını göstermektedir.

7.2.6. p7 ve NS2 proteinleri

Bu proteinlerin viral partikül oluşumunda ve hücreden salınımında rolü olduğu, ancak ikisinin de viral replikasyonda görevi olmadığı düşünülmektedir.²⁸ Sinyal peptidinin E2 glikoproteininin C-terminal bölgesinden yaptığı ayırma ile p7 (daha önceden NS2A) olarak bilinen protein oluşur. Bu protein 63 aminoasitlik hidrofobik bir polipeptittir. Voltaj bağımlı iyon kanalı oluşturabilme aktivitesinden dolayı p7'nin viroporin olduğu düşünülmektedir. Bu aktivite enfeksiyöz virionların oluşabilmesi için gerekli olup, amantadin tarafından in vitro olarak inhibe edilebilmektedir. Bu nedenle olası bir terapötik hedefdir.²⁹

Daha önceden NS2B olarak bilinen NS2 proteini, membran ilişkili dimerik bir sistein proteinazdır. NS2/NS3 bağlantısının ayrılmasına aracılık eden 2 aktif bölgesi bulunur. NS2'nin transmembran ve proteinaz bölgeleri hücre kültürlerinde enfeksiyöz virionların üretimi için gereklidir;²⁸ ancak bu bölgelerin virion oluşturulmasındaki kesin rolü halen bilinmemektedir. Yapısal analizler ve in vitro kültür çalışmaları, NS2'nin direkt olarak p7 ve NS3 ile etkileşime girdiğini göstermektedir.³⁰

7.3. HCV REPLİKASYONU

HCV, DNA aracılığı ile replike olmadığı için konak genomuna entegre olmaz. HCV dolaşımında düşük titrede (10^3 - 10^7 virion/mL) bulunmaya eğilimli olması nedeniyle 50-80 nm boyutlu virüs partiküllerinin görüntülenmesi zordur. Buna karşın, kronik enfeksiyonu olanlarda HCV replikasyon hızı yüksektir (günde yaklaşık 10^{12} virion).^{31,32} Replikasyonun incelenmesinde zor bir model olsa da şempanzeler yararlı olmuştur. HCV replikasyonu immün yetmezlikli fare modelinde de gösterilmiştir. 2005 yılında, HCV genomunun tam replikasyonu ve intakt 55 nm virionlar hücre kültürlerinde tanımlanmıştır. HCV'nin hepatosite girişi karaciğere spesifik olmayan CD81 reseptörü ve karaciğer spesifik sıkı bağlantı proteini kludin-1 ile gerçekleşir. Bunlardan başka; okludin, LDL reseptörü, glikozaminoglikanlar, SR-B1, epidermal büyüme faktörü gibi birçok konak reseptör proteinleri tanımlanmıştır.^{33,34,35,36,37,38,39} LDL ve VLDL gibi aynı oluşum ve sekresyon mekanizmalarına dayanarak HCV temelde bir lipoviropartiküldür, lipoprotein gibi davranabilir. Bu durum konağın kazanılmış immün yanıtı tarafından tanınmasını engelleyebilir ve immün mekanizmalardan ve klerensten kaçışını açıklayabilir.

Viral giriş, penetrasyon, soyunma sonrası, IRES tarafından düz ER membranı üzerinde translasyon başlatılır ve HCV poliproteini, hem HCV'nin NS2/3 ve NS3/4A proteazları, hem de konağın hücrel proteazları tarafından translasyonel ve post translasyonel olarak kesilir. Lokal pH değişiklikleri de zarf proteinlerini 3 boyutlu şekline dönüştürür. Virionun endozomal membranı ile füzyonu ile replikasyon sonlanır. HCV replikasyonunda yer alan konak kofaktörleri siklofilin A ve karaciğere spesifik konak microRNA miR-122'dir. Bunlardan siklofilin A, NS5A'ya bağlanır ve viral replikasyon için gereken üç boyutlu değişimleri sağlar.⁴⁰

Kandaki virüsün ana kaynağı karaciğerdir. HCV spesifik antijenler ve hem negatif hem pozitif sarmal HCV-RNA hepatositlerin içinde tanımlanmıştır. Ancak, yeni veriler

virüsün aynı zamanda periferik mononükleer lenfoid hücrelerde de replike olduğunu göstermektedir.^{41,42} Bazı çalışmalarda; özellikle kronik enfeksiyonu olan hastalarda T hücreleri, B hücreleri, monositlerde negatif zincirli HCV RNA gösterilmiştir.^{43,44,45} Bazı çalışmalarda da bunun çok nadir görülebileceği,⁴¹ hatta mümkün olmayacağı^{46,47} belirtilmektedir. Sonuç olarak lenfosit enfeksiyonunun klinikle ilişkisi henüz bilinmemektedir.

HCV RNA aynı zamanda HCV-ilişkili kriyoglobulinemi ve vaskülitli olan hastaların deri lezyonlarında, HCV-ilişkili membranoproliferatif glomerulonefritli hastaların renal biyopsilerinde ve tükürük, semen, gözyaşı, idrar, asit sıvısı gibi vücut sıvılarında da saptanmıştır. HBV'nin aksine HCV replikasyonu, kendi DNA'sını kromozomal DNA'ya entegre edebilen bir genom üretmediği için, bu dokularda ve vücut sıvılarında HCV RNA saptanması enfeksiyöz virüsün varlığını gösterse de; bu sıvılarla bulaş kanıtlanmış değildir.

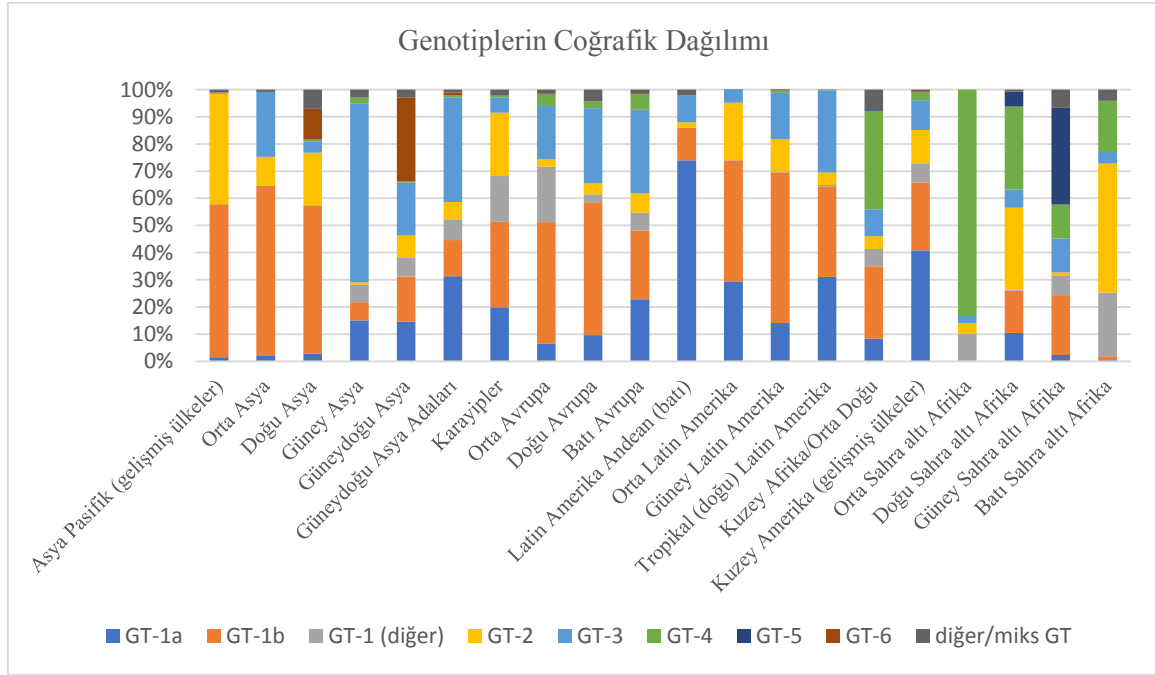
7.4. HCV GENOTİPLERİ VE SUBTİPLERİ

Nükleotid dizilimine göre altı majör genotip (ve bir minör genotip, GT7) ve bu genotiplerin içinde 50'den fazla subtip tanımlanmıştır. Genotipler birbirinden dizilim benzerliğinin %30'dan az olmasıyla, subtipler %20'den az olmasıyla ayrılır. Bir genotip veya subtip içindeki HCV izolatları aynı konak üzerinde genetik farklılık içerebildiği için, belirgin bir genotip tanımlanamayabilir. Bu intragenotipik farklılıklar "quacispecies" yani "türümsü" olarak tanımlanır. Türümsülerin nükleotid dizilimleri birbirinden yalnızca birkaç yüzde farklıdır.

Genotip ve türümsülerin bu farklılıkları HCV'nin yüksek mutasyon hızının bir sonucudur. Bu durum efektif bir humoral immünitinin gelişmesine engel olur. HCV'ye karşı nötralizan antikorlar tespit edilmiş olsa da bunlar kısa ömürlü olmaya eğilimlidirler ve yeniden aynı virüs izolatları ile reenfekte olsa dahi HCV enfeksiyonu, mevcut immunitiyi indüklemeyebilir. Bu nedenle genellikle akut enfeksiyondan sonra ne heterolog ne de homolog immünite oluşur.⁴⁰

Bazı HCV genotipleri dünya üzerinde yaygın iken, bazıları coğrafik olarak daha sınırlıdır. Ek olarak genotipler arasında, klinik veya patolojik progresyon açısından olmasa

da, antiviral terapiye yanıt açısından da farklılıklar vardır.⁴⁰ Genel olarak en sık görülen GT-1'in geleneksel IFN tedavilerine yanıtı diğer genotiplere göre daha kötüdür.



Grafik 1: HCV genotiplerinin Coğrafik Olarak Dağılımları. Tüm dünyada %46'lık oranla en sık GT-1 görülmektedir. İkinci sıklıkta %22 ile GT-3 gelmektedir. GT-2 ve GT-4 %13 ile 3. Sırada bulunmaktadır. GT-1b subtipi tek başına tüm HCV enfeksiyonlarının %22'sini oluşturmaktadır. Güneydoğu Asya adaları, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'da tüm vakaların %53-71'inden sorumlu genotip GT-1 iken, Asya'nın tümünde vakaların %40'ı GT-3'tür. Kuzey Afrika ve Orta doğu'da en sık GT-4 görülmektedir. Ancak Mısır hariç tutulduğunda aynı bölgede yine GT-1 (%46) en sık görülür.⁴⁸ Yine Güneydoğu Asya'da (Hong Kong) GT-6, Sahra altı Afrika, orta Afrika'da GT-3, Kuzey Afrika'da (Mısır) GT-4 daha yaygın olarak görülmektedir.⁴⁹ GT-7 ise orta Afrika'da daha sıktır.⁴⁰

HCV sıklıkla perkütan yolla kana bulaşmaktadır. Ancak baskın bulaş yolları zamana ve hatta ülkelere göre değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde yeni HCV vakalarının birçoğu damardan yasadışı ilaç kullanımına bağlı iken, kan transfüzyonu ile bulaş önemini yitirmiştir. HCV aynı zamanda HBV'ye göre daha seyrek de olsa; cinsel yolla, anneden bebeğe vertikal yolla da bulaşabilmektedir. HCV ayrıca enfeksiyon kontrolünün iyi olmadığı tıbbi girişimler sonucu da bulaşabilir. Bu bulaş yolu özellikle gelişmemiş ülkelerde önem kazanmaktadır.²⁴

7.5. HCV PREVALANSI

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın bir sağlık sorunudur. Kronik karaciğer hastalıklarının %40'ından sorumludur ve tüm dünyada karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir. A.B.D.'de her yıl 8000-10000 ölümden sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁴⁰ Dünya nüfusunun %2,8'inin, yaklaşık 185 milyon kişinin anti-HCV pozitif olduğu bulunmuştur.¹ Neredeyse her ülkeden HCV bildirilmiştir. HCV prevalansı dünyada bölgelere göre, yaşa göre ve risk gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde, genel popülasyonda prevalans %1-2 ve kan bağışçılarında %0,5'ten azdır. Aynı popülasyonda daha düşük sosyoekonomik düzeyde olan kişilerde prevalans daha yüksektir.

Dünyanın birçok yerinde HCV prevalansı benzer olmasına karşın, belirli birkaç coğrafik bölgede enfeksiyon daha yaygındır. En yüksek prevalans Orta Doğu ve Afrika ülkelerinde görülmektedir. Mısır, Kamerun, Suudi Arabistan, Irak ve Suriye'de prevalans %2-15 arasındadır. Kuzey Amerika, Avustralya, Japonya, Kuzey ve Batı Avrupa'da prevalans %2'nin altındadır. Çin, Hindistan, Mısır, Pakistan ve Endonezya dünyada HCV enfekte vakaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Örneğin Mısır'da, HCV enfeksiyonu genel popülasyonda %10 ile %30 arasında değişmektedir.^{50,51} Prevalanstaki bu farklılıklar sıklıkla gelişmemiş ülkelerde steril olmayan medikal işlemlere, gelişmiş ülkelerde ise artan intravenöz ilaç bağımlılığına bağlıdır.⁵²

Benzer yüksek oranlar Japonya, Tayvan ve İtalya'da bazı bölgelerde de görülmüştür. Bu bölgelerde HCV prevalansı özellikle 40 yaşın üzerinde daha fazladır, 20 yaş altında çok azdır.^{53,54,55,56} Böyle bir kohort, bulaşın geleneksel halk tedavileri, enjeksiyon iğnelerinin yeniden kullanılması gibi artık son verilen veya azalan birtakım uygulamalardan kaynaklandığını göstermektedir.^{53,57,58} Örneğin; 1970'lerde Mısır'daki şistozomiyazis tedavi kampanyasında uygulanan iğnelerin sıklıkla birden fazla kez kullanılmasının bu enfeksiyonun yayılmasında rolü olduğu düşünülmektedir.⁵⁹

Ülkemizde 2009 yılında Türk Karaciğer Araştırmaları derneğinin yaptığı çalışmada anti-HCV sıklığı %0,95 olarak bulunmuş, 2013 yılında Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin yaptığı çalışmada ise bu oran %0,7 olarak saptanmıştır. Son olarak 2015 yılında Tozun ve arkadaşlarının yaptığı TURHEP çalışmasına göre anti-HCV pozitifliği sıklığı %1 olarak belirlenmiştir. 50 yaşından sonra prevalansın arttığı saptanmıştır.⁶⁰

HCV seropozitifliği prevalansı risk altındaki popülasyonlarda da farklılık göstermektedir. Örneğin; kronik böbrek hastalığı olanlarda prevalans gelişmiş ve gelişmemiş ülkelerde sırasıyla %1,4 ve 28,3 iken, idame diyaliz tedavisi altındaki kronik böbrek hastalarında %4,7 ve 41,9'dur.⁶¹ Tüm dünyada iv yasa dışı ilaç kullananlarda anti-HCV pozitifliği %9,8'den %97,4'e varan oranlarda oldukça değişkendir. 25 ülkede ortalama %60-80 olarak saptanmıştır. Ancak iv ilaç bağımlılarının en fazla bulunduğu Çin, Rusya ve ABD'de bu oran %80'lerin üzerine çıkmaktadır.⁶²

7.6. HCV ENFEKSİYONU İNSİDANSI

1980'li yıllarda ABD'de yıllık HCV enfeksiyonu insidansı yaklaşık 100.000'de 15 iken, günümüzde belirgin şekilde gerilemiştir.⁶³ Toplum kaynaklı HCV enfeksiyonlarının insidansın üçte ikisinden yasadışı intravenöz ilaç kullanımları sorumludur.

7.7. BULAŞ YOLLARI

HCV bulaşı, enfeksiyöz virüslerin replikasyona elverişli hücrelerle bağlantı kurmasını gerektirir. HCV RNA kanda (hem serumda hem plazmada), tükürükte, gözyaşında, seminal sıvıda, asit sıvısında ve beyin-omurilik sıvısında saptanmıştır.^{46,64,65} HCV RNA içeren kan intravenöz inoküle edildiğinde (örn: transfüzyon) enfeksiyözdür. Şempanzelerde intravenöz tükürük inokülasyonu da enfeksiyona yol açmıştır.⁶⁶ Ancak HCV RNA içeren vücut sıvılarının potansiyel enfektivitesine ilişkin veriler net değildir.

7.7.1. Perkütan bulaş

Yüzde 90'dan fazla seronegatif alıcıya anti-HCV pozitif donörlerden kan transfüzyonu yapılmasıyla enfeksiyon meydana gelir.⁶⁷ Spesifik olmayan HCV testlerinden ve kan bağışlarında HCV'ye spesifik EIA'den önce, Amerika Birleşik Devletleri'nde HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %17'sinden kan transfüzyonları sorumluydu.⁶⁸ Fakat HCV EIA testi taraması ile yapılan kan bağışları ile transfüzyonla ilişkili HCV bulaşında önemli derecede azalma olmuştur. Özellikle bağış öncesi HCV-RNA da bakılan Amerika Birleşik Devletleri gibi ülkelerde bulaş riski 100.000'de 1'in de altına inmiştir.⁶⁹

HCV IVIG gibi kontamine kan ürünlerinin intravenöz uygulanmasıyla da bulaşabilmektedir. Ancak son yıllarda çözünür antimikrobiyallerin kullanımı ve virüs inaktivasyon işlemlerinde gelişmeler sayesinde bu bulaş da önemli ölçüde azalmıştır. Seronegatif alıcılara HCV enfekte donörlerden yapılan organ transplantasyonu neredeyse

her zaman bu kişilerde enfeksiyon ile sonuçlanır,⁷⁰ seropozitif alıcılarda da farklı viral genom içeren bir virüsle süperenfeksiyona yol açar.⁷¹

Kontamine iğneler ve yasadışı intravenöz ilaç kullanımı ile ilgili diğer gereçler birçok gelişmiş ülkede HCV bulaşından sorumludur. 1992'den bu yana ABD'de yeni HCV enfeksiyonu vakalarının 3'te 2'si yasadışı intravenöz ilaç kullanımı ile ilişkilidir.^{72,73} HCV enfeksiyonu sıklıkla kontaminasyondan sonra aylar içinde ortaya çıkar. Yapılan bir kohort çalışmasında, intravenöz ilaç kullandığı bilinen hastalardan %80'inde 2 yıl sonunda HCV enfeksiyonu görülmüştür, bu prevalans HBV ve HIV'den yüksektir.^{74,75}

Yapılan birçok çalışmada, HCV'nin intravenöz ilaç kullanımı dışında başka türlü perkütan yollarla da nadiren taşınabildiği gösterilmiştir. Örneğin, birkaç çalışmada dövme uygulaması HCV enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur.^{76,77} İnsan ısırığı ve geleneksel halk tedavileri (örneğin akupunktur ve hacamat ritüelleri) de HCV bulaşı ile ilişkili olabilmektedir.⁷⁸

7.7.2. Nozokomiyal enfeksiyon

Tüm dünyada, güvenli olmayan medikal uygulamalar HCV bulaşında en önemli yol olmuştur. Evrensel uyarıların gözetilebildiği yeterli kaynakların olduğu ülkelerde nozokomiyal bulaş yaygın değildir, olanlar enfeksiyon kontrolündeki ihmallerden kaynaklanmaktadır.^{79,80} Buna karşın, HCV'nin nozokomiyal yayılımı önlenemeyen tek bulaş yolu olabilir. Hemodiyaliz ünitelerindeki nozokomiyal HCV enfeksiyonu, yüzey kontaminasyonu ve el hijyeni için eldiven kullanımında eksiklikler nedeniyle önemli bir sorundur.⁸¹

Gelişmekte olan ülkelerde HCV bulaşı, enjeksiyon materyallerinin ve diğer perkütan uygulama gereçlerinin sterilize edilmeden yeniden kullanılmasından kaynaklanır. Daha önce de bahsedildiği gibi, şistozomiyazis tedavisi için yapılan enjeksiyonlarda yeniden kullanım, Mısır'daki %20'lik HCV prevalansını açıklamaktadır.⁵⁹

Sağlık çalışanlarında HCV enfekte hastaların iğnesinin kazayla batması sonucu HCV bulaşı %1-2 oranında oluşur.⁸² Bu tür kazalara bakılan çalışmalarda HCV enfeksiyonu riski orta derecede (enfekte olduğu bilinen kaynaktan maruziyet sonucu %3), HIV (□%0.3) ve HBV (□%30) arasında olduğu gösterilmiştir.^{82,83,84} En sık enjektör iğnesi batması ile bulaş bildirilse de konjunktivaya kan sıçraması, neşter/sütür iğnesi gibi delik

içermeyen batıcı ekipmanlarla da bulaş rapor edilmiştir.⁸⁵ Risklere rağmen dental ve medikal sağlık çalışanları arasında HCV prevalansı genel popülasyonla eşit veya ondan azdır.^{86,87,88}

7.7.3. Cinsel yolla bulaş

Cinsel ilişki ile HCV bulaşını kanıtlamak zor olsa da, dolaylı kanıtlar bulunmaktadır. HCV RNA semende ve tükürükte tespit edilmiştir^{89,90} ve çoklu cinsel partneri olan bireylerde seks işçilerinde olduğu gibi daha yüksek HCV prevalansı saptanmıştır.^{91,92} HCV enfekte aileler üzerinde Japonya ve Avrupa’da yapılan birçok çalışmada, cinsel partnerler aynı viral varyant ile enfeksiyon riskini arttırmada tek ev içi kaynak olmuştur, bu risk ilişkinin uzunluğu ile de artmaktadır.^{91,93,94,95} Bu tür gözlemler cinsel yolla bulaşı desteklese de, ortak traş bıçağı kullanımı gibi diğer yaygın maruziyetler göz ardı edilemez.

Cinsel davranış ve HCV enfeksiyonu arasındaki ilişki HBV ve HIV enfeksiyonuna göre daha zayıftır. HCV enfekte hemofili hastaları ve transfüzyon bağımlısı hastaların uzun süreli cinsel partnerleri üzerinde yapılan çalışmalar, HCV bulaşında korunmasız cinsel ilişkiyle bile az kanıt göstermiştir veya kanıt göstermemiştir.^{96,97,98,99} Homoseksüel erkekler arasında da HCV prevalansı, HIV, HBV, sifiliz gibi cinsel yolla bulaşın yerleşmiş olduğu diğer enfeksiyonlara göre daha azdır.^{24,100,101}

7.7.4. Anneden bebeğe bulaş

HCV nadiren anneden bebeğine bulaşır. Perinatal bulaşın tahmini sıklığı çalışmaların genişliğine göre %0’dan %4’e kadar değişmektedir.^{102,103,104,105} Bulaşın tam zamanı bilinmemektedir. Ancak, HCV RNA anne sütüyle beslenmeyen ve C/S ile doğan 1 aylık bebeklerde tespit edilmiştir, bu da bulaşın birkaç vakada in utero dönemde olduğunu göstermektedir.¹⁰⁴ Maternal HCV antikollarının fetüse pasif transferi nedeniyle, bebeklerde HCV enfeksiyonu tanısı viral RNA’nın saptanmasıyla veya 18. ayda antikolların persiste etmesiyle konmalıdır.

HCV RNA anne sütünde saptanmıştır.¹⁰⁶ Ancak birçok çalışmada, HCV bulaş riskinin anne sütüyle ve mamayla beslenen bebeklerde benzer olduğu gösterilmiştir.^{103,107,108} Bulaşı önlemek amacıyla HCV enfekte annelerin mamayla beslemesini, ne CDC, ne de American Academy of Pediatrics önermektedir.^{63,109} Aynı

şekilde, bir çalışmada elektif C/S 'in annelerden bebeğe bulaşı azalttığı gösterilse de, bu önlem HCV enfekte annelere rutin olarak önerilmemektedir.^{63,110}

7.7.5. Bulaşta diğer faktörler

HCV bulaşındaki risk faktörleri, virüsün alıcının kan dolaşımına ulaşmasında çok önemlidir. Özellikle seçilmiş vakalarda donörün HCV RNA düzeyi de önemlidir. 2022 parenteral, seksüel ve perinatal HCV bulaşının incelendiği bir derleme çalışmasında, HCV yalnızca saptanabilir düzeyde viremi olan bireylerden bulaşmıştır.¹¹¹ Ayrıca, parenteral olmayan (örneğin perinatal) bulaş viremi düşük olduğunda çok nadirdir.¹¹² Tamamen olmasa da bazı çalışmalar, HIV ile koenfeksiyonun da, büyük ihtimalle HIV enfeksiyonunun yüksek HCV RNA düzeyleri ile ilişkili olması nedeniyle;^{113,114,115} hem seksüel, hem perinatal geçişte önemli bir faktör olduğuna işaret etmektedir.^{103,116,117}

7.8. KORUNMA

7.8.1. Maruziyet öncesi korunma

HCV insidansını azaltmanın anahtarı kontamine kana maruziyetin azaltılmasıdır. Post transfüzyon HCV enfeksiyonu, kan bağışi öncesi HCV antikoru taramasıyla çok düşük seviyelere gerilemiştir.^{118,119} Her ne kadar etkisini ölçmek zor olsa da, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki nozokomiyal bulaş, evrensel korunma önerilerine göre daha da azaltılmalıdır.

Farklı HCV genotipleri arasında genetik ve muhtemelen antijenik çeşitlilik nedeniyle, HCV aşısı geliştirme çalışmaları çok umut vadetmemektedir. Yine de, persistan HCV enfeksiyonuna karşı koruyucu immünitinin kazanılabileceğini gösteren şempanze ve insan çalışmaları mevcuttur. İlk enfeksiyona immünolojik olarak yanıtı olan, veya deneysel bir HCV aşısı yapılmış olan şempanzeler, virüsle daha sonra enfekte olmuşlar; ancak, ilk maruziyete göre enfeksiyonun şiddeti belirgin olarak azalmış veya immunizasyon gerçekleşmiş, nadiren de persistan kalmıştır.^{120,121,122,123,124,125} Lanford ve ark.,¹²⁶ bu tür bir korunmanın HCV alt genotipleri için mümkün olabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde, ilk HCV enfeksiyonu sonrası iyileşen iv ilaç kullanıcılarının, viremi geliştirmesinin daha az olası olduğu gösterilmiştir. Viremi oluştuğunda da düşük düzeyde ve yeniden düşecek şekilde olmaktadır. Bu veri, aşının viral persistansı önlemede kısmen

etkili olabileceğini ve HCV enfeksiyonunun kalıcı patolojik sonuçlarını kısmen engelleyebileceğini göstermektedir.

7.8.2. Maruziyet sonrası korunma

Daha önceki çalışmalar, havuzlanmış insan immünglobulini verilmesiyle hangi HCV enfeksiyonunun ne derece modifiye edilebileceği hakkında çelişkili veriler göstermiştir. Ancak artık immünglobulin üretimi için anti-HCV negatif donör kullanıldığından günümüzde üretilen immünglobulinler ile maruziyet sonrası HCV enfeksiyonunun önlenmesi, azaltılması gibi yararlar beklenmemektedir. HCV'ye maruziyet sonrası immünglobulin verilmesi kılavuzlara göre önerilmemektedir.⁶³

HCV maruziyeti dokümente edilmiş bireye (örneğin, HCV enfekte olduğu bilinen bir hastanın iğnesini kendine batıran bir sağlık çalışanı), mümkün olan en kısa zamanda daha önceki olası enfeksiyonun dışlamak için anti-HCV taraması yapılmalıdır.^{63,127} Seroloji ve ALT en az 6 ay sonra bir kez tekrarlanmalıdır. Birçok otör, maruziyetten 2-4 hafta sonra HCV RNA'yı da test etmektedir, çünkü INF- α yıllar sonra kullanmaya göre enfeksiyonun başında erken kullanıldığında daha etkin olmaktadır.¹²⁸ Ancak günümüzde DAA lar ile tedavi verildiğinden, bu ilaçlarla tedaviye başlama konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Yeni DAA lar ile kronik enfeksiyonun bile SVR oranı %95'ten fazla olduğundan tedavi için acele edilmemesi gerektiği belirtilmektedir. Mevcut çalışmalar ışığında SOF ile bir NS5A inhibitörü (ledipasvir, daclatasvir, velpatasvir) kullanılabilir.¹²⁹

7.9. HCV ENFEKSİYONU TARAMASI KİMLERE YAPILMALIDIR?

1. 1945-1965 yılları arasında doğanlar
2. Enjeksiyon ile ilaç kullananlar
3. HIV enfeksiyonu olanlar
4. 1987'den önce faktör konsantresi almış olan hemofili hastaları
5. Uzun süre hemodiyaliz tedavisi gören hastalar
6. Temmuz 1992'den önce transfüzyon veya transplantasyon alıcıları
7. Hepatit C enfeksiyonu tespit edilen donörlerden kan ya da organ alıcıları
8. Hepatit C enfeksiyonu olan anneden doğan çocuklar
9. Sağlık bakımı, halk güvenliği ve acil sağlık çalışanlarının HCV kontamine kanlı iğne batması veya mukozal maruziyeti

10. Hepatit C enfeksiyonu olan cinsel partneri olanlar

7.10. DOĞAL SEYİR VE PATOGENEZ

7.10.1. Viral persistans

Deneysel olarak enfekte edilen şempanzelerde ve insanlarda, HCV RNA maruziyetten günler sonra, sıklıkla 1.-4. haftada, karaciğer enzimleri yükselmeden plazmada tespit edilebilir.^{130,131,132,133,134} Enfeksiyonun ilk 8-12 haftasında viremi pik yapar, sonra daha düşük seviyelere iner ve sebat eder.¹²⁷ Bazı vakalarda, plazma HCV RNA ilk birkaç ayda saptanamaz düzeye iner ve süresiz olarak bu düzeyde kalır (viral klerens); bazı başka vakalarda viremi düzensiz olarak erken dönemde ve iyileşme eğiliminde saptanır ve 6 aydan uzun süre kalıcı olmaz.^{130,133,135,136,137,138} Aktif iv ilaç kullananlarda gösterilen bazı intermittan viremi atakları, reenfeksiyonu yansıtabilir.¹³⁵ Diğer vakalarda, rebound viremi, başarıya ulaşan ilk immün yanıtta kaçışı gösterir.^{136,138,139,140} Akut enfeksiyon geçiren tüm vakalarda, viremi %50-85 arasında kalıcı olur.^{133,135,141,142}

Akut enfeksiyonun nadiren yakalanması ve deneysel modellerdeki kısıtlamalar nedeniyle, viral klerensin mekanizması yeterli anlaşılamamıştır. Konak faktörlerinin kritik olduğunu işaret eden birçok klinik ve epidemiyolojik ipuçları bulunmaktadır.¹⁴³ Ayrıca, HCV enfeksiyonu Afro-amerikalılarda beyazlara göre ve HIV enfeksiyonlularda immünkompetan olanlara göre daha sıklıkla kalıcı olur.^{126,144} Ayrıca enfekte bireyler eğer güçlü immün yanıtı düşündüren klinik belirti gösterirlerse (sarılık ve benzeri) HCV klerensi göstermesi daha olasıdır.¹³⁵ Yine de, HCV persistansının immün mekanizmalarını ve bunların genetik belirteçlerini tanımlamak oldukça güçtür.

7.10.2. Humoral İmmünite

Enfeksiyonun ilk aylarında, yapısal ve yapısal olmayan proteinlere karşı gelişen antikorları tespit edebilmek mümkündür.¹⁴⁵ Ancak, HCV spesifik antikorların ortaya çıkışı ile viral klerens ile korele değildir. Aslında, tüm immünkompetan bireyler birkaç HCV antijenine karşı antikor üretse de, çoğu enfeksiyon kronikleşmektedir.

Hümorale immün yanıt bazı bireysel varyantları nötralize edebilir. Örneğin, 1990 yılından önce (kan ürünlerinde anti-HCV varken) immünglobulin verilen birkaç karaciğer transplant alıcısında daha az sıklıkta HCV enfeksiyonu gelişmiştir.^{146,147} Benzer şekilde,

randomize kontrollü bir çalışmada da immünglobulin uygulaması cinsel yolla HCV bulaşı insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir.¹⁴⁸ Şempanze modellemesinde Farci ve arkadaşları zarf glikoproteini E2 üzerinde yer alan HVR-1'e karşı geliştirilen antikörlerin HCV enfeksiyonunun nötralize edilebileceğini göstermiştir.^{149,150} Krawczynski'nin yaptığı çalışmada ise HCV'ye maruziyet sonrası uygulanan immünglobulinin HCV enfeksiyonunun inkübasyon süresini uzattığı ve enfeksiyonun erken sonlanmasını sağladığı gösterilmiştir.¹⁵¹ Mevcut veriler; hümmoral immün yanıtın bazı HCV varyantlarını nötralize edebildiğini ve muhtemelen rekürren enfeksiyonun ağırlığını belki de riskini sınırlayabildiğini; ancak primer viral klerens için ne yeterli ne de gerekli olduğunu göstermektedir.

7.10.3. Hüccresel İmmünite

Viral klerens hüccresel immünite ile de ilişkilidir.^{136,152,153,154} Persistan enfeksiyonlu kişilerde periferik kanda CD4⁺ T lenfosit yanıtın saptanması CD8⁺ T lenfosit yanıtına göre daha zor görünmektedir.¹⁵⁵ Bazı HCV spesfik CD8⁺ T lenfositler interferon- γ üretmez (bu nedenle sersemlemiş fenotip olarak adlandırılırlar) ve sıklıkla PD-1 gibi karşıt-regülatuar molekülleri eksprese ederek kendilerinin enfeksiyonu eradike edememesine katkıda bulunurlar.^{156,157,158} Periferik kandaki ve karaciğerdeki daha güçlü poliklonal CTL yanıtı, daha düşük HCV RNA düzeyi sağlar.^{159,160} HCV spesfik CTLler HCV ye maruz kalmış, ancak hiçbir zaman HCV antikoru veya viremisi olmamış kişilerde de saptanmıştır.^{161,162} Şempanzelerde yapılan deneylerde hem CD4⁺ hem de CD8⁺ hafıza T hüccrelerinin HCV reenfeksiyonundan korunmada önemli role sahip olduğu gösterilmiştir.^{121,163} Reenfeksiyonun kontrolü, karaciğerde bulunan CD8⁺ T lenfositlerin hızlıca sitolitik aktivite kazanmalarına ve dolaşan CD4⁺ ve CD8⁺ hafıza T hüccrelerinin hızlıca çoğalmasına bağlıdır.¹²¹

7.10.4. Persistansın mekanizması

Bazı hüccresel immün yanıtın neden çok güçlü ve yaygın olduğu, bazısının inefektif olduğu çok az bilinmektedir. HIV koenfeksiyonu veya şistozomiyazis azalmış CD4⁺ T lenfosit yanıtı ile bağlantılı olarak viral persistans ile ilişkilidir.^{144,164,165} Persistan enfeksiyonu olan bireyler arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır; örneğin bazı klas I ve klas II MHC allelleri gibi.^{166,167,168,169} Thio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HLA-A*1101, HLA-B*57 ve HLA-Cw*0102 allelleri viral klerens ile ilişkili bulunmuş, bu

ilişkinin özellikle Kafkas ve Afrikan-Amerikan ırkında belirgin olduğu saptanmıştır. HLA-A*2301 ve HLA-Cw*04 allelleri ise viral persistans ile ilişkili olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada HLA-Cw*04 veya HLA-B*5301 allellerinde HCV enfeksiyonunun kronikleşme riski bu allellerden birine sahip olmayanlara göre 2 kat fazla saptanmıştır.¹⁶⁶

Doğal bağışıklık muhtemelen enfeksiyonun ilk sınırlandırılmasında ve devamındaki kazanılmış bağışıklık yanıtında son derece önemlidir.¹⁷⁰ IFN- β , devamındaki otokrin ve parakrin mekanizmalarla, IFN- α 'nın, hem viral replikasyonu inhibe eden hem de kazanılmış immün yanıtı yönetmeye yardım eden birçok çeşitli diğer antiviral sitokinlerin ve kemokinlerin sentezini uyarır.¹⁷¹ Gen ekspresyonu mikrodizilim çalışmalarında, hem akut hem de kronik enfeksiyonlu şempanzelerin karaciğerinde çok güçlü tip 1 interferon yanıtı gözlenmiştir. Bu IFN yanıtının enfekte olmayan hücreler tarafından mı, en son enfekte olan ve NS3/4A'nın henüz aktif olmayan hücrelerden mi üretildiği, yoksa farklı bir mekanizma mı olduğu konusunda yeterli veri yoktur.

IFN uyarılmasının potansiyel olarak bloke edilmesinin yanında, HCV interferon ilişkili yanıtları da bozmaktadır. Transgenik farelerde Jak-STAT sinyal yolağındaki defektler tanımlanmıştır.¹⁷² HCV transgenik farelerde ve insan karaciğer biyopsilerinde, Jak-STAT sinyal yolağının bozukluğuna STAT-1 hipometilasyonu eşlik eder. PP2A'nın artmış ekspresyonu hipometilasyona neden olur.¹⁷³ Ayrıca NS5A'nın IL-8 üretimini uyararak ve PKR'yi inhibe ederek tip 1 interferon sinyalini antagonize ettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır.^{174,175} Daha kesin çıkarımlara varmadan önce, bu bulguların HCV proteinlerini eksprese eden modelleme sistemlerinde daha fizyolojik ortamlarda doğrulanması gerekmektedir.

NK ve NKT hücreleri karaciğerde bolca bulunmaktadır ve IFN- γ ve diğer sitokinlerin üretimi ile primer hücresel yanıtlar oluşur.¹⁷⁶ Zarf glikoproteini E2'nin hepatosit üzerindeki CD81'e bağlanması, NK hücre aktivitesinin inhibe edilmesiyle ilişkili olması nedeniyle önemlidir.^{177,178} Ayrıca; NK hücreler üzerindeki inhibe edici KIR reseptörlerine bağlanıp bunların inaktivasyonuna yol açan HLA-Cw*4 ve benzer haplotipler daha önce belirtildiği gibi viral persistans ile ilişkilidir.¹⁶⁶ NK inhibisyonunu en az yapan HLA-C-NKIR gibi haplotipler ise viral klerens ile ilişkilendirilmiştir.¹⁷⁹

HCV, dendritik hücrelerin NK aktivasyonuna da müdahale edebilir.¹⁸⁰ Bu durum, akuttan kronik enfeksiyona geçişte gözlenen, gelişimi aniden duran ve sonrasında çöken

hücrel immün yanıtı açıklayan muhtemel mekanizmalardan biridir.¹⁸¹ Ancak intrahepatik dendritik hücrelerin enfekte olup olmadığı bilinmemektedir.

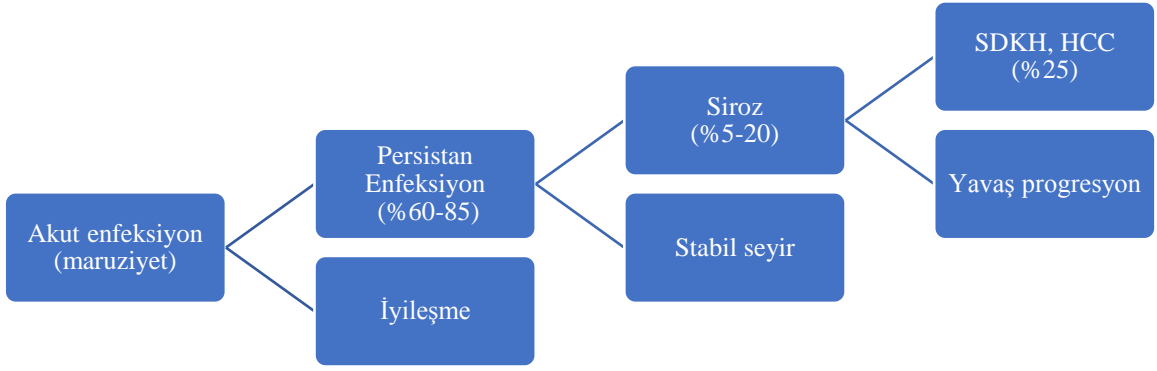
Yüksek oranda glikozillenmiş viral zarf, kendisini antikor aracılı nötralizasyondan koruyabilir.¹⁸²

Son olarak, HCV genomik varyasyonları ve hem T hem B hücrelerden immün kaçış da viral persistansa katkıda bulunabilir.^{183,184} Kritik bir epitoptaki amino asit sekansında mutasyon, yeni türümsü varyantların ilk türümsüye baskılayıcı olan hücrel veya humoral immün yanıtta kaçmasına izin verebilir.^{27,185,186} Birkaç çalışmada, daha sonra persistan enfeksiyona dönüşen akut enfeksiyonlu bireylerde daha kompleks türümsüler tespit edilmiştir.^{183,184}

Özetle, birçok faktör HCV persistansına yol açmaktadır ve HCV büyük oranda immünolojik olarak normal kişilerde uzun süreli enfeksiyonu sağlamlaştırmak için bir dizi immün kaçış mekanizması geliştirmiştir. Bunlara ek viral immün kaçış mekanizmaları da gelecekte tanımlanacaktır.

7.10.5. Hastalık progresyonu

HCV enfeksiyonu hepatik inflamasyon ve steatozise ilerlese de, persistan HCV enfeksiyonunun majör patolojik sonucu; hepatik fibrozis gelişimi, bunun sonucunda hayatı tehdit edici siroz gelişimi ve artmış HCC riskidir. Bu uzun dönem komplikasyonlar genellikle enfeksiyon başlangıcından 20 yıldan uzun süre sonunda ortaya çıkarlar, ancak çok hızlı progresyonlar da rapor edilmiştir.^{187,188,189} Enfeksiyonun 20 yılı içinde siroz gelişim ihtimali konusunda (%5'ten %25'e kadar) geniş tahminler bulunmaktadır ve 30 yılın üzerindeki progresyonlar için çok az veri mevcuttur (Grafik: 2).^{190,191}



Grafik 2: HCV enfeksiyonunun doğal seyri. Teorik olarak HCV'ye maruz kalan her 100 hastadan yaklaşık 80'inde 6 ay içinde enfeksiyon kronikleşmekte, bunların 8'inde 20 yıl içinde siroz görülmekte ve 8 hastanın 2'sinde de 5 yılda son dönem karaciğer hastalığı (asit, hepatik ensefalopati, özefajial varis) veya HCC gelişmektedir.

Kontamine Rh immünglobulini ile enfekte kadınlar üzerinde yapılan 2 ayrı çalışmada, 15-20 yıl içinde siroz insidansı oldukça düşük bulunmuştur (<%5).^{192,193,194} Ancak, hastalık progresyonu bu kohortlarda, görece genç yaş ve özellikle enfekte hastaların kadın cinsiyeti ve buna bağlı alkol alımı gibi önemli kofaktörlerin sıklığının düşük olması nedeniyle sınırlı kalmış olabilir. IV ilaç kullanıcısı ve tahminen ortalama 14 yıllık HCV enfekte olan 1667 hastada yapılan ve ortalama 8.8 yıl takip edilen başka bir kohort çalışmasında, karaciğer ilişkili mortalite yine düşük bulunmuştur (1000 hasta yılı başına 3).¹⁴⁴ Bu kohortta random olarak 210 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış ve yalnızca %10 kadarında ciddi karaciğer hastalığı bulguları (Ishak modifiye fibrozis skoru 3-6 arası) saptanmıştır. Ortalama 3 yıl sonunda çok az progresyon kaydedilmiştir.^{195,196}

Seeff ve arkadaşları tarafından ortalama 18 yıl post transfüzyon hepatitli hastalar ile transfüzyon almış ancak tanı koyulan bir hepatit geçirmemiş olan kontrol grubunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, mortalite ve morbidite değerlendirilmiştir.^{192,197} Altta yatan durumların ağırlığını yansıtabilecek şekilde genel mortalite yüksek bulunmuş, ancak HCV enfekte bireylerde mortalite artmamıştır. Karaciğer ilişkili mortalite post transfüzyonel hepatitlilerde (%3) kontrol grubuna göre kısmen daha yüksek (%1.5) bulunmuş ve post transfüzyonel hepatitlilerin yaklaşık %10'unda 20 yıl içerisinde siroz gelişmiştir.¹⁹² Post transfüzyonel hepatit üzerine yapılan diğer çalışmalar daha yüksek siroz oranı vermişlerdir.^{187,189} Toplum bazlı bir çalışmada, Alberti HCV enfeksiyonu için 4820 İtalyan Telecom çalışanlarını taramış ve enfekte olanların 8'inde karaciğer hastalığı saptamıştır.¹⁹⁸ Belirgin histolojik anormallikler bu hastaların %40'ında görülmüştür.

Zaman içinde gelişen progresyona ilişkin sınırlı veriler, HCV enfekte kişilerin saklanmış serumlarının test edilmesi ile yapılan retrospektif tanımlama çalışmalarından elde edilmiştir. Seeff ve arkadaşları serumları 1948'den 1954'e kadar saklanan 17 kişide HCV antikoru bulmuştur.¹⁹⁹ Bunlardan 7 tanesi önceden ölmüş (1 tanesi karaciğer hastalığı nedeniyle), 2 tanesi bulunamamış, 8'iyle iletişime geçilmiştir. Bunlardan 5'inde karaciğer hastalığı bulgusuna rastlanmamış, 2 tanesinde sirozu işaret eden biyokimyasal değişiklikler bulunmuş fakat semptom bulunmamış, 1 tanesi de primeri değerlendirmeler sırasında henüz bulunmayan bir tür kanser nedeniyle (karaciğer kanseri de dahil) kaybedilmiş. Siroz bir kez oluştuğunda, karaciğer yetersizliğine (dekompanse siroz) progresyon ve HCC oranı sırasıyla yılda %2-4 ve %1-7 olarak bulunmuştur.^{200,201,202}

Ciddi karaciğer hasarının tahmini sıklığındaki bu değişkenliğin ve belirsizliğin, farklı kohort çalışmalarında, hastalığın progresyonundaki temel araştırma gereçleri ve çeşitli çevresel faktörler, konağa ait faktörler ve viral faktörlerdeki kısıtlılığa bağlı olduğu düşünülmüştür. Örneğin HCV enfeksiyonu beraberinde alkol kullanımı, HIV enfeksiyonu siroza progresyonu arttırmaktadır. Konağa ait faktörlerden yaşın 40'a kadar düşük olması progresyon riskini arttırmaktadır. HCV enfeksiyonunun süresi uzadıkça progresyon riski artmaktadır. Sürenin 10 yıldan az olduğu vakalarda siroz nadirdir. Yine konağa ait HLA B54 siroz gelişimi için yüksek riskli iken, HLA DRB1*0301 alleli taşıyanlarda siroz görülmemiştir. Viral faktörlerden HCV genotipi siroza progresyon için önemli olabilir. Bazı çalışmalarda GT-1b ile enfekte hastalarda sirozun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ancak diğer çalışmalarda da HCV subtipleri ve türümsüleri ile bunların çok çeşitli olması nedeniyle siroza gidiş açısından bir ilişki bulunmamıştır. Vireminin derecesi de çalışmalarda siroza gidişle orantılı olsa da çok değişkenli analizlerde her zaman belli bir risk artışı göstermemiştir.

Üçüncü basamak sağlık merkezlerinde yapılan çalışmalarda, genellikle yüksek progresyon oranları öngörülmektedir, çünkü bu merkezler sıklıkla daha yüksek oranda semptomatik vakaları almaktadır. Hastalığın değerlendirilmesi de zordur, çünkü HCV enfeksiyonu genellikle semptom vermediğinden, hastalığın artan progresyonunu sirozun veya SDKH'nin klinik manifestasyonlarına göre değerlendirmek zordur. Karaciğer fibrozisi biyopsi ile değerlendirilebilir. Enfeksiyonun tahmini süresi ile biyopsi skorlarının karşılaştırıldığı çalışmada Poynard ve arkadaşları yıllık progresyonun lineer olarak ilerlediği düşüncesini geliştirmişlerdir.²⁰³ 2235 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada, yıllık

median fibrozis progresyonu 0.133 “fibrozis ünitesi” idi (%95 CI 0.125-0.143). Progresyonu belirleyen alkol kullanımı, zamanla virüste çeşitlenme gibi faktörler düşünüldüğünde, Ghani ile arkadaşlarının (0.12/yıl) ve Wali ve arkadaşlarının (0.15/yıl) yaptıkları gibi diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar da büyük ölçüde tutarlıdır.^{204,205} Ancak, karaciğer biyopsisi yapmak kolay değildir, özellikle de referans merkezlerin dışında bir başvurusu varsa, oldukça zordur ve örnekleme ile yorumlamadaki çeşitlilik nedeniyle hastalığın şiddeti yanlış aktarılabilir.^{206,207,208}

En başta gelen çevresel belirleyici faktör alkol alımı olarak gözükmektedir.^{209,210,211} Hem alkol alımı hem de HCV enfeksiyonu bağımsız olarak siroza neden olurken, özellikle günde 50-125 gram gibi ağır alkol alımı ile kombine maruziyet, sinerjistik bir etki gösterir.^{144,209,212} Bir çalışmada siroz riskini 100 kat arttırmıştır.²⁰⁹ Çevresel bir toksinle sinerjinin altında yatan mekanizma belirsiz olmakla birlikte; hem alkol, hem de HCV enfeksiyonu mikrovasküler yağlanmaya neden olmaktadır. Bu da mitokondriyal hasarı ilgilendiren ortak bir yolağı işaret etmektedir.^{213,214} HBV koenfeksiyonu da hastalık progresyonunu hızlandırabilmektedir.²¹⁵ HIV enfeksiyonu HCV viremisini arttırabilir ve karaciğer hastalığının daha hızlı progresyonuna neden olabilir.^{113,114,216,217,218} Benzer şekilde, şistozoma koenfeksiyonu özellikle Mısır’da HCV’nin çok daha hızlı progresyonuna neden olmuştur.²¹⁹ Karaciğer hastalığının artmış progresyonu özellikle agammaglobulinemi ilişkili immünsüpresyonda ve transplantasyonda da rapor edilmiştir.^{220,221,222} Hastalığın progresyonu ileri yaşta enfekte olanlarda da daha hızlıdır.

7.10.6. Hepatik Fibrozis

Karaciğer fibrozisi, hepatositler ile sinüzoidal endotelin arasındaki aralıkta, kollajen ve diğer proteinlerin depolandığı dinamik ve karışık bir sürecin sonucudur. Karaciğer fibrozisi karaciğer hasarının tüm formlarında gelişir; viral hepatitlerde periportal zondan başlayarak gitgide “septa” oluşturarak genişler ve portal bölgeler arasında “köprü” meydana getirir.²²³ Matriksin genişlemesi ve bileşenlerinin değişmesiyle normal karaciğer fizyolojisi bozulur ve her ne kadar bu sürecin siroz gelişimi öncesinde olup olmadığı klinik olarak belli olmasa da, sonuç olarak organın mimarisi değişir. Hepatik yıldız hücreleri (Ito hücreleri), aktivasyonun çeşitli evrelerinde fibroze yol açan çeşitli uyarılara yanıt vermeleri nedeniyle, bu matriksin esas hücreleri olarak kabul edilir.

Sitokinler, reaktif oksijen radikalleri ve inflamasyonun diğer mediatörleri, yıldız hücre aktivasyonunu başlatır, otokrin ve parakrin uyarı ile aktivasyon devam eder. Kupffer hücreleri TGF- β , metalloproteinazlar ve reaktif oksijen radikallerini üreterek fibrojenizi başlatmada ve sürdürmede önemli rol oynarlar.^{224,225,226} CD8⁺ ve CD4⁺ lenfositler de başlıca yıldız hücreleri aktive ederek fibrojeniz patogenezini etkilerler. CCl₄ fare modelinde, Th1/CD8⁺ lenfosit yanıtı (özellikle interferon- γ) azaldığında ve Th2/CD4⁺ lenfosit kaynaklı IL-4 gibi sitokinlerin ekspresyonu, fibrojenizi arttırmıştır.²²⁷ Th2 yanıtının daha dominant olduğu şistozoma koenfeksiyonu olan kişilerde fibrozis progresyonunun daha fazla olduğu saptanmıştır;²¹⁹ konjenital agammaglobulinemili kişilerde de çok hızlı fibrozis progresyonu görülmüştür.²²⁰ Benzer şekilde veriler, alkol ilişkili karaciğer hasarı ve fibrozisin mikrobiyal translokasyon ürünleri aracılığıyla da gerçekleşebileceğini göstermektedir; bu ürünlerden lipopolisakkaritler yıldız hücrelerdeki TLR-4 reseptörünü tetikler, yıldız hücreler de Kupffer hücrelerinin, ürettikleri TGF- β 'nın profibrotik eylemine duyarlı hale gelmesine neden olur.²²⁸

Yine de, neden kronik hepatit C'si olan bazı immünkompetan bireylerin siroz geliştirdiği bilinmemektedir. Belli HCV varyantlarının diğerlerinden daha virülan veya daha sitopatik olduğunu düşündüren az çalışma bulunmaktadır. Akut enfeksiyonda, virüs çok az belirtilerle ya da hiç belirti vermeden haftalarda çok yüksek seviyelere replike olabilir. Birkaç çalışmada siroz, genotip 1b enfeksiyonu, daha kompleks HCV türümsülerinin varlığı ve yüksek viremi düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.^{229,230,231} Ancak, vireminin düzeyi ile hastalık progresyonu arasında HIV enfeksiyonuna göre daha düşük bir korelasyon vardır.^{232,233} ve genotip ile progresyon bulguları henüz doğrulanmamıştır.

Konakçı genetik faktörleri muhtemelen neden bazı enfekte bireylerin siroz geliştirdiği konusunda rol oynamaktadır. Wiley ve arkadaşları, Afrikan Amerikalılara beyazlara göre daha yavaş progresse olduğunu rapor etmişlerdir. Etnik yapı, diğer faktörlerden bağımsız gibi görünmektedir.²³⁴ Spesifik HLA allelleri hastalık progresyonundaki farklılıklarla ilişkidir. TGF- β 'nın da aralarında olduğu bazı birkaç gendeki polimorfizmlerin hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.^{235,236,237} Birkaç istisna dışında, yine de, bu polimorfizmler ile hastalık patogenezindeki bağlantı belirsiz durumdadır.

7.10.8. Hepatosellüler Karsinom

HCV enfekte bireylerde, özellikle sirozu olanlarda HCC riski artmıştır. Son yıllarda batı ülkelerinde HCC insidansında görülen artış, daha önceki yıllarda HCV enfeksiyonu insidansındaki artışa dayandırılmaktadır.^{238,239} Dünya genelinde, HCV enfeksiyonuna bağlı HCC fraksiyonunda gözle görülür bir varyasyon vardır.^{240,241,242,243} Japonya, Kore ve Güney Avrupa'da HCC'lerin %50-75'i HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir.²⁴⁴ Bir İtalyan çalışmasında, karaciğer kanserli hastaların %71'inde HCV enfeksiyonu saptanırken, HBV enfeksiyonu yalnızca %15 olarak bulunmuştur.²⁴³

Japonya'da bir çalışmada, kronik hepatit B'ye göre HCV enfeksiyonunun viral nedenli HCC insidansını 3 kat arttırdığı gösterilmiştir.²⁴⁴ Japonya'da HCC'ye bağlı mortalite 1980'lerde yaklaşık 2 kat artmıştır ve bu artış tamamen HCV ilişkili kanser insidansındaki artışa dayandırılmıştır.²⁴⁵ Japonya verilerine göre HCV ilişkili hastalıkların yükünün görece artması, 1950'lerde dünyada yaygınlaşan yasadışı amfetamin enjeksiyonlarının ve buna bağlı HCV enfeksiyonunun özellikle Japon popülasyonunda ABD'dekine göre 25-30 yıl önce pik yapmasından kaynaklanmaktadır. Bazı otörler ABD'nin günümüzde görülmeye başlandığı gibi, HCV ilişkili HCC vakalarında benzer bir artış beklemesi gerektiğini düşünmektedirler. ABD'deki son çalışmalar, HCC'li hastaların yaklaşık ¼'ünün HCV enfeksiyonu olduğunu göstermektedir.^{246,247} İlginç olarak, ABD'de HCV ilişkili ciddi karaciğer hastalığı, HCV ilişkili HCC vakalarından fazla olduğu halde, Japonya'da bu durumun tam tersi mevcuttur.

Sirozun yanında, HCV ilişkili HCC gelişmesinde birkaç kofaktör daha öne sürülmüştür. Çalışmalara göre HBV koenfeksiyonu HCV enfekte bireylerde HCC riskini arttırmaktadır.^{248,249} Genotip 1b virüsle enfeksiyon da HCC ile ilişkilidir, ancak bu enfeksiyonun daha uzun süre persiste etmesine de bağlı olabilir.^{242,246,250} Alkol ve tütün kullanımı, ileri yaş ve erkek cinsiyet de HCV enfekte bireylerde HCC gelişimi ile ilişkilidir.^{242,248}

Kronik HCV enfeksiyonunun nasıl kansere ilerlediğine dair daha az bilgi bulunmaktadır. HCV genomu DNA'ya revers transkripsiyona uğrayamaz, bu nedenle de konakçı hücre genomuna entegre olamaz. Transforme edici aktiviteler NS3 ve kor proteinleri ile ilgilidir.^{18,251} Kor proteininin direkt ya da indirekt transforme edici aktivitesi hakkındaki kanıtlar, transgenik fareler üzerinde yapılan, immün yanıtın olmadığı

durumlarda bu tür kanserlerin geliştiği çalışmalara dayanmaktadır.^{252,253} Ayrıca, NS5A'nın da PKR'nin antitümör aktivitesini baskılayarak tümör gelişimine katkıda bulunması da mümkündür.¹⁷⁴ Yine de insanlarda kronik HCV replikasyonu inflamasyon eşlik etse de, tek başına HCC nedeni olmak için yeterli değildir; çünkü genelde uzun süreli HCV enfeksiyonu olup da siroz gelişmeyen bir çok hastada HCC ortaya çıkmamaktadır. Transgenik fare modelinde de karaciğer kanseri muhtemelen hepatosit turnoverının artmasının ve anti-apoptotik / pro-apoptotik hücrel sinyal disregülasyonunun ve/veya hücrel DNA'ya zarar verme kapasitesine sahip serbest hidroksil radikallerinin üretimine bağlı gelişmektedir.^{214,254}

7.11. HCV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK TABLOLAR

7.11.1. Akut Hepatit C

Akut HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik olsa da; halsizlik, bulantı, sağ üst kadranda ağrısı, devamında koyu renkli idrar ve sarılığa neden olabilir. Bu tür enfeksiyonlar klinik olarak diğer akut viral hepatitlerden ayırt edilemez. HCV RNA maruziyetten sonra günler içinde kanda saptanabilir ve sonrasında karaciğer spesifik enzimlerle ALT, AST ve bazı vakalarda bilirubin düzeylerinde artış görülür.^{133,135,255} Akut viral hepatit C tanısında altın standart en duyarlı yöntem olan HCV-RNA düzeyidir.⁴⁰

7.11.2. Fulminan Hepatit C

HCV'nin neden olduğu fulminan hepatit sıklığı çelişkilidir. Japonya'da fulminan NANB hepatitlerin %40-60'ı HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir, ancak HCV batı ülkelerinde fulminan hepatitin nadir bir nedenidir.^{256,257,258} Ülkeler arasındaki bu uyumsuzluk ya konakçı faktörlerden, ya viral özelliklerden ya da ikisinden birden kaynaklanabilir. Ancak kronik hepatit C'li bireylerde akut hepatit A enfeksiyonunu takiben fulminan hepatit gelişme olasılığı bir miktar artmaktadır.²⁵⁹

7.11.3. Kronik Hepatit C

Akut hepatit C'li bireylerin %50-85'i uzun süre viremi ile persistan enfeksiyon geliştirir. Yani, semptomatik akut viral hepatit vakalarının 6 tanesinden yalnızca 1'i HCV enfeksiyonuna bağlı olmasına rağmen, HCV tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının en başta gelen enfeksiyöz sebebidir. HCV enfekte bireylerde, siroz olmasa bile, yaşam kalitesi belirteçlerinden birçoğu düşüktür ve bunlar başarılı bir tedaviyle düzelebilir.^{260,261,262}

Hastaların her birinde hangi semptomun ne derece enfeksiyon kaynaklı olduğunu, kronik hastalığa sahip olmanın psikolojik etkilerini, yasadışı ilaç kullanımını ile bağlantılı olabilecek altta yatan depresyonu çözümlenmek çok zordur.

Bir kez kronikleştikten sonra HCV enfeksiyonu genellikle yıllarca persiste eder. Serum ALT düzeyi, tipik olarak semptomlardan bağımsız olarak dalgalanma gösterir. Aksine HCV RNA düzeyi oldukça sabit seyredir.^{141,187,263,264} Karaciğer biyopsilerinde görülen inflamasyonun derecesi de zamanla değişkenlik gösterir.^{188,265} Bazı bireyler tipik olarak portal bölgeden başlayan, ancak portal triad ile santral ven arasında köprü de oluşturabilen ve nihayetinde hepatik mimariyi yok edip siroza ilerleyen fibrozis geliştirirler.²²³ Nekroinflamatuvar karaciğer hasarı, serum ALT düzeyi, serum HCV RNA düzeyi ile fibrozisin derecesi arasında zayıf korelasyon vardır.²⁶³ Fibrozis saptandığı andan itibaren, HCV enfekte sirozlu kişilerin %10-20 kadarı 5 yıl içinde özefajial varisler, asit, koagülopati, ensefalopati veya HCC ile klinik olarak dekompanse olur.^{200,201,202} Son yapılan çalışmalar da sirotik hastalardaki HCC'nin önemini vurgulamıştır.²⁶⁶ 214 kronik hepatit C'li ve kompanse (Child A) sirozlu hasta 114 ay boyunca izlenmiş ve bunların %32'sinde HCC gelişmiştir (ortaya çıkış hızı yıllık %3.9).

Kronik HCV enfeksiyonu, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus ve steatozis gibi metabolik bozukluklarla da ilişkilidir.^{166,267,268,269} Özellikle genotip 3 ile steatozis arasında direkt bir güçlü bağlantı bulunmaktadır. Steatozis prevalansı genotip 3 ile enfekte hastalarda artmıştır ve başarılı HCV tedavisi ile steatoziste iyileşme sağlanmaktadır.^{213,270} Daha yaygın olan HCV genotip 1b ile enfekte hastalarda da, insülin rezistansı ve steatozis arasında korelasyon bulunmaktadır, bu durum interferon bazlı HCV tedavisine cevap olasılığını düşürmektedir.^{268,269} Benzer şekilde bazı çalışmalarda IFN'suz DAA tedavilerinde de steatozisi olan hastalarda daha düşük SVR oranları elde edilmiştir.²⁷¹

Karaciğer biyopsisi halen hastalığın evresi için en iyi belirteçtir. Karaciğer histolojisi özellikle enfeksiyonun süresi bilinmediğinde çok yardımcıdır. Örneğin, 25 yıldan fazla süredir enfekte olan, biyopsilerinde az yoğunlukta inflamasyon ve en fazla orta düzeyde portal fibrozisi olan hastalarda, sonraki 5 yıl içinde siroz gelişme olasılığı düşüktür.¹⁹⁶ Tedaviye rölatif kontrendikasyon olduğunda veya ciddi yan etki ortaya çıktığında bu bilgi kullanışlı olabilir. Ancak, birçok hasta için enfeksiyonun süresi

belirsizdir ve bu nedenle karaciğer biyopsisi hastalığın evresini göstermede oldukça önem taşır.

7.12. KRONİK HEPATİT C DE SİSTEMİK BULGULAR

HCV enfeksiyonu ile esansiyel mikst kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerulonefrit ve porfiria kutanea tarda arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. HCV enfekte kişilerin yaklaşık yarısında dolaşan kriyoglobulinler bulunmaktadır. Ancak bunların çok küçük bir yüzdesi esansiyel kriyoglobulinemik vaskülitik sendrom (dolaşan poliklonal IgG ve IgM immünkompleksleri ile tip II veya tip III) geliştirir.^{272,273}

Membranoproliferatif glomerulonefrit, genellikle vaskülit olmadan, HCV ilişkili kriyoglobulinemi ile birlikte ortaya çıkabilir.^{273,274} HCV enfeksiyonu tedavisi böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlatır.²⁷⁵ HCV enfeksiyonu aynı zamanda B hücreli lenfoproliferatif bozukluklarla da ilişkilidir.^{276,277,278} Kronik HCV enfeksiyonu ayrıca sporadik porfiria kutanea tarda vakalarının %60-80'inde bulunmuştur.^{279,280} Daha küçük boyutlarda, HCV enfeksiyonu, Mooren korneal ülserleri, Sjögren sendromu, liken planus ve idiopatik pulmoner fibrozis ile de ilişkili bulunmuştur.²⁸¹ Bu durumların patogenezi bilinmemektedir; ancak Sjögren sendromundakine benzer siyaladenit, HCV zarf proteini eksprese eden transgenik farelerde de gözlenmiştir.²⁸² Tiroid otoantikörleri, Hashimoto tiroiditi ve hipotiroidizm de kadınlarda kronik hepatit C ile ilişkilendirilmiştir.²⁸³

7.13. HEPATOSELÜLER KARSİNOM

Primer HCC tipik olarak kronik hepatit C'nin geç komplikasyonudur, genellikle sirozlu hastalarda ortaya çıkar.^{242,243} HCV ilişkili karaciğer kanseri özellikle Japonya'da ve İtalya'da daha sıktır ve genellikle enfeksiyonun >20 yılından sonra gelişir. ABD'de de insidans artmaktadır ve sirozun doğal seyirinde en başta gelen sorundur.^{266,284} Klinik bulgular, daha önceki siroz belirtilerinin (yorgunluk, asit, sarılık) ani kötüleşmesi, sıklıkla buna eşlik eden sağ üst kadranda ağrısı şeklindedir. Ancak, küçük, asemptomatik HCC'ler karaciğer transplantasyonuna kadar saptanamayabilir. Serum α -fetoprotein düzeyi genellikle yüksektir, ancak bu testin taramadaki yararlılığı tartışmalıdır.²⁸⁵ USG veya BT intrahepatik kitleyi ortaya çıkarır ve oldukça spesifik görüntüleme bulguları ile tanı koyulabilir. Ancak en spesifik tanı karaciğer biyopsisidir.

7.15. HEPATİT C DE TANI

Halen mevcut olan 3. Kuşak immünassayler kor, NS3 ve NS5 bölgelerinin kodladığı proteinleri ve akut enfeksiyon sırasında oluşan anti-HCV antikörlerini saptayabilmektedir. HCV enfeksiyonunun en sensitif belirteci HCV-RNA varlığıdır. HCV-RNA varlığı PCR veya TMA ile moleküler amplifikasyon gerektirir. HCV-RNA'nın kantitatif olarak ölçümünün laboratuvarlar arasında standardize edilmesi için HCV-RNA mililitrede internasyonal ünite (IU/mL) olarak raporlanır. Kantitatif ölçümlerin çok geniş ölçüm aralığı bulunmaktadır ve HCV RNA'yı 5 IU/mL'ye kadar düşük miktarlarda bile saptayabilecek sensitiviteye sahiptir.

HCV-RNA maruziyetten birkaç gün sonrasında tespit edilebilir. Bu süre anti-HCV'nin ortaya çıkışından çok öncedir. Ayrıca anti-HCV, enfeksiyon boyunca persiste etme eğilimindedir.⁴⁰

7.16. KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİ

Kronik hepatit C tedavisinde yanıt türleri şöyle özetlenebilir:

Biyokimyasal yanıt: ALT düzeylerinin normal olması

Virolojik yanıt: HCV RNA'nın saptanamaz düzeyde, negatif olması

Yanıtızsızlık: 12 haftalık tedaviden sonra saptanabilir HCV RNA olması

Parsiyel (kısmi) yanıt: 12 haftalık tedaviden sonra HCV RNA'da >2 log azalma olmasına karşın saptanabilir HCV RNA olması

Viral alevlenme: Tedavi altında negatifleşen HCV RNA'nın tedavi devam ederken yeniden pozitifleşmesi ve ALT yükselmesi

Relaps (Nüks): Tedavi sonunda negatifleşen HCV RNA'nın tedavi bittikten sonra pozitifleşmesi, saptanabilir düzeye yükselmesi

Tedavi sonu yanıt (EOT): Tedavi sonunda HCV RNA'nın negatifleşmesi

Erken virolojik yanıt (EVR): Tedavinin 12. Haftasında HCV RNA'nın en az 2 log azalması veya negatifleşmesi

Hızlı virolojik yanıt (RVR): Tedavinin 4. Haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesi

Çok hızlı virolojik yanıt (vRVR): Tedavinin 2. Haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesi

Kalıcı virolojik yanıt (SVR): Tedavi bittikten 12 veya 24 hafta sonra HCV RNA'nın negatif seyretmesidir. Bu tanım virolojik kürü ifade eder.

Kronik hepatit C enfeksiyonunun morbidite ve mortalitesi göz önüne alındığında viral klerensi sağlamak çok kritiktir ve kronik hepatit C'li hastalarda karaciğer yetersizliği ile karaciğer ilişkili ölümlerin azalmasını sağlamaktadır.²⁸⁶ Viral klerens aynı zamanda fibrozis progresyonunu azaltmakta, hatta geriletmektedir.²⁸⁷ Sirozlu hastalarda tüm sebeplere bağlı mortalitenin HCV klerensi sağlanmasıyla azalması, bu durumla açıklanabilmektedir.²⁸⁸ HCV RNA düzeyi ile saptanan virolojik klerensin, antiviral tedavi bitiminden 3-6 ay sonraya kadar devam etmesi, kalıcı virolojik yanıt (SVR) olarak tanımlanır. Bu tanım kürü ifade etmektedir.^{289,290} SVR12 (tedavi bitiminden sonra 12. hafta) ile SVR24'ün (tedavi bitiminden sonraki 24. hafta) tedavi sonlanım noktası olarak uyum göstermesi nedeniyle, bu iki belirteç de viral klerens göstergesi olarak kullanılabilir.²⁹⁰

7.17. KRONİK HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ HEDEFLERİ

Asıl hedef HCV'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır. Bunun için HCV'nin klersensinin sağlanması, SVR'ye ulaşılabilmesi bir basamaktır. HCV'nin bireyler bazında klersensinin sağlanmasıyla siroz, dekompanse siroz gelişimi, buna bağlı HCC gelişimi de engellenebilecektir. Karaciğer hastalıklarına bağlı mortalite azalacaktır. Bu hedeflere ulaşmada temel yol HCV bulaşının önlenmesidir.

7.18. HANGİ HASTALAR TEDAVİ EDİLMELİDİR

Daha önceden tedavi almış olsun ya da olmasın, HCV RNA pozitif KHC olan her hasta, ilaçlara bir kontrendikasyon yoksa tedavi adaydır. Herhangi bir nedenle yaşam beklentisi 1 yıldan az olanlarda tedavi önerilmemektedir, ancak tedavi kararı hastaya göre verilmelidir. MELD skoru 20'den fazla ve transplantasyon planlanan hastalarda, antiviral tedavi transplantasyon sonrasına bırakılabilir. Ancak operasyona 6 ay içinde alınmayacaksa, antiviral tedavi verilebilir.¹²⁹

7.19. GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR

7.19.1. IFN

İnterferonlar antiviral, immünmodülatör ve antiproliferatif özellik gösteren sitokinlerdir. 1990'lı yıllardan önce kronik hepatit C için bir tedavi yoktu. 1990'lı yıllarda IFN- α tedavisinin yararları gösterilmeye başlanmıştır. Genotipe göre interferon alfa 2a veya 2b, 24 veya 48 hafta süreyle önerilmekteydi.²⁹¹ Haftada 3 gün sc enjeksiyon gerektiren bir tedavi olması ve başarı oranlarının %10'un da altında kalması nedeniyle,²⁹² tedaviye RBV eklenmesi gündeme getirilmiştir. İnterferon alfaya ribavirin eklenmesiyle başarı oranı yaklaşık %30-40'lara yükselmiştir.²⁹³

7.19.2. Peg-IFN

IFN'lara polietilenglikol molekülünün eklenmesiyle, 1990'ların sonunda haftalık enjeksiyonlara olanak sağlayan pegile interferonlar ile tedavi değiştirilmiştir.²⁹⁴ Ayrıca bu tedavi HCV klerens oranlarını da arttırmıştır. 2011 yılına kadar 24 ya da 48 haftalık pegile interferon alfa 2a ya da 2b, kronik viral hepatit C tedavisinde standart hale gelmiştir.²⁹⁵ GT-2, GT-3, GT-5 ve GT-6'da en yüksek GT-2'de olmak üzere %80'e varan kür oranları bildirilmiştir.^{296,297} GT-4'te orta derecede yanıtlar bildirilmiştir.²⁹⁷ Ancak, dünyada en yaygın genotip olan GT-1'de %40'tan da az başarıya ulaşılmıştır.^{3,293} Bu kadar çeşitli SVR oranlarının yanında,^{3,293,296,297} peg-IFN ve RBV tedavisi de kontrendikasyonlar nedeniyle çok sayıda hasta için uygun değildir. IFN'un nöropsikiyatrik yan etkilerinden dolayı, peg-IFN+RBV de kontrol altında olmayan depresyon ve psikozda kontrendikedir. Yine IFN'un immünmodülatör etkilerinden dolayı bu tedavi otoimmün hastalığı olanlarda da kontrendikedir. Sirozlu bireylerde IFN, artmış nekroinflamasyon ve hepatosit nekrozu nedeniyle dekompanseasyonu tetikleyebilir. Bu nedenle IFN dekompanse sirozu olanlarda da kontrendikedir.²⁹¹

IFN'un kontrendikasyonları genel olarak; ciddi kalp hastalığı, renal yetmezlik, dekompanse siroz, intihar eğilimi, ciddi lökopeni veya trombositopeni, gebelik veya laktasyon, otoimmün hepatit, ülseratif kolit/crohn hastalığı, kadınlar için kontrasepsiyonu reddetme, aşırı duyarlılık reaksiyonları şeklinde sıralanabilir

7.19.4. Ribavirin

Hepatitis C tedavisinde halen kullanılan bir antiviral olup nükleozid analogudur. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de virüstatik ve immünmodülatör etkileri olduğu düşünülmektedir.²⁴

Peg-IFN alfa ve oral RBV birlikte DAA'ların kullanılmaya başlanmasına dek standart tedavi olmuştur. Monoterapide serum transaminazları düşürmesine rağmen, viral RNA'ya etkili değildir; ancak IFN veya DAA'larla birlikte etkilidir. Tedavi sonu yanıt alındığında virolojik relapsı engeller. Uzun süreli tedavilerde ortaya çıkan en önemli yan etkisi hemolitik anemidir. Tedavi süresince hemoglobin düzeyleri yakından izlenmelidir. Gebede ve gebelik planlayan kadınların eşlerinde kullanımı kontrendikedir.²⁹⁸

Ribavirinin kontrendikasyonları genel olarak; aşırı duyarlılık reaksiyonları, gebelik ve laktasyon, ciddi kardiyak hastalık, hemoglobinopatiler, renal yetmezlik, ciddi psikiyatrik bozukluk/intihar eğilimi, ciddi hepatik disfonksiyon, dekompanse siroz, otoimmün hepatit, otoimmün hastalık öyküsü, kontrol edilemeyen tiroid hastalığı şeklindedir.

7.19.5. DAA: 1. Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri (BOC, TVR)

Geleneksel peg-IFN+RBV tedavisi ile özellikle GT-1 ile enfekte hastalardaki başarısız sonuçlar, kronik hepatitis C tedavisinde yeni ilaç arayışlarına neden olmuştur.^{3,293} Bunlardan ilki proteaz inhibitörleridir; boceprevir (BOC) ve telaprevir (TVR). 2011 yılında bu ilk jenerasyon proteaz inhibitörleri kronik hepatitis C tedavisinde onay almıştır.²⁹⁶ Hem BOC, hem TVR NS3/4A inhibitörüdür. NS3/4A serin proteaz, viral poliproteini bileşenlerine ayırarak replikasyonda önemli rol oynamaktadır.²⁹⁹ Sonuçta ortaya çıkan NS proteinler replikasyondan ve viral persistanstan sorumludurlar. NS3/4A'yı hedefleyen BOC ve TVR viral klerense aracılık ederler.^{300,301} Viral rezistansın ortaya çıkışını engellemek için BOC ve TVR, peg-IFN ve RBV ile birlikte "üçlü tedavi"nin bir parçası olarak birlikte verilirler. RBV kontrendike olan veya tolere edemeyen hastaların üçlü tedaviden fayda görme olasılıkları düşüktür.

BOC ve TVR rejimi üçlü tedavi ve ardından yine peg-IFN ve RBV ile ikili tedavi dönemlerinden oluşur. TVR bazlı rejim 12 haftalık üçlü tedavi ile başlar, ikili tedavi ile devam eder. İkili tedavinin süresi daha önceki tedavi durumu ile 4. ve 12. haftalardaki

HCV-RNA düzeyine göre belirlenir. Buna yanıtla dayalı tedavi (RGT) adı verilir. BOC bazlı rejim 4 haftalık ikili tedavi ardından üçlü tedavi şeklinde uygulanır. Bazı vakalarda ikili tedavinin süresi 4., 8. ve 24. hafta yanıtlarına göre uzatılabilir.⁴⁰

Boceprevir: BOC'in antiviral etkinliği ilk olarak replikon hücre modellerinde gösterilmiş,³⁰² daha sonra da faz 1 ve 2 klinik çalışmalarda doğrulanmıştır.^{303,304} SPRINT-2 faz 3 çalışmasında tedavi naif KHC GT-1 hastalarına BOC içeren üçlü tedavi verilmiştir.³⁰⁵ Geleneksel peg-IFN + RBV alan grupta SVR24 oranı %38 (137/363) iken BOC + peg-IFN + RBV alan grupta SVR24 oranı %63 (233/368) olarak bulunmuştur.³⁰⁵ RESPOND-2 faz 3 çalışmasında ise tedavi deneyimli KHC GT-1 hastalarında BOC içeren üçlü tedavi sonuçları araştırılmıştır.³⁰⁶ 48 haftalık üçlü tedavi alanlarda SVR24 oranı %66 iken, bu oran 48 haftalık geleneksel peg-IFN + RBV alan kontrol grubunda %21 olarak bulunmuştur.³⁰⁶ Yüksek SVR başarısına rağmen BOC tedavisinde yan etki insidansı artmıştır. Özellikle anemi ve disguzi BOC alan grupta belirgin olarak daha fazla görülmüştür.^{305,306}

Telaprevir: Erken faz 1 ve 2 çalışmalarında TVR'in antiviral kapasitesi gösterilmiştir.^{307,308,309,310,311} ADVANCE faz 3 çalışmasında TVR içeren üçlü tedavi KHC GT-1 tedavi naif hastalarda araştırılmıştır.³¹² TVR alan hastalarda SVR24 %75 oranında (271/363) sağlanırken, geleneksel tedaviyi alanlarda %44 (158/361) olarak bulunmuştur.³¹² REALIZE faz 3 çalışmasında tedavi deneyimli KHC GT-1 hastalarda TVR içeren üçlü tedavinin sonuçları araştırılmıştır.³¹³ TVR alan hastalarda SVR24 oranı %64 iken, kontrol grubunda %17 saptanmıştır.³¹³ Diğer proteaz inhibitörü BOC'de de olduğu gibi, yan etkiler, özellikle döküntü ve anemi, TVR alan hastalarda daha yaygın görülmüştür.^{305,306,312,313}

İlk jenerasyon, 1. kuşak NS3/4A proteaz inhibitörleri BOC ve TVR GT-1 hastalarda sonuçları iyileştirse de, bu tedavi rejimlerinin yalnızca GT-1 hastalarda sınırlı kalması, anemi, halsizlik, döküntü gibi çok sık gelişen yan etkileri ve bunlara bağlı ilacın kesilmesi olumsuz özellikleridir.^{305,306,312,313} Dozlama rejimleri komplekstir, tabletlerin yağ içeriği zengin besinlerde 8 saatte bir alınması gerekmektedir. Bu kompleks uygulamalar aynı zamanda ilaç-ilac etkileşimlerine neden olmakta ve başka komorbiditelerin mevcut tedavilerini zorlaştırmaktadır. Ayrıca ileri fibrozisi veya sirozu olan hastalarda daha düşük yanıt sağlamışlardır.^{305,306,312,313} Gerçek yaşam verilerinde, faz 3 çalışmalarında göre daha

düşük (BOC ve TVR için sırasıyla %40-53 ve %53-56) yanıt oranları görülmüştür.^{314,315} Gerçek yaşamda BOC/TVR alan tedavi deneyimli ve sirotik hastalarda ciddi yan etkiler daha sık saptanmıştır.³¹⁶ Sonuç olarak KHC tedavisinde daha etkin ve tolere edilebilen ilaçlara belirgin bir ihtiyaç doğmuştur.

7.19.6. DAA: 2. Kuşak NS3/4A Proteaz İnhibitörleri (SMV, PTV)

2011 yılında ilk jenerasyon, 1. kuşak proteaz inhibitörleri BOC ve TVR'in piyasaya sürülmesinden sonra birçok DAA KHC tedavisinde ruhsat almıştır

Simeprevir: BOC ve TVR ile aynı bölgeyi hedefleyen simeprevir (SMV), ilk jenerasyon 2. kuşak NS3/4A proteaz inhibitörüdür.³¹⁷ Faz 1 çalışmaları KHC GT-1 hastalarda antiviral etkinliğini göstermiştir.³¹⁸ Devamındaki faz 2 çalışmaları bu bulguları doğrulamış ve GT-2 ile GT-4/6 üzerine de antiviral etkisi olduğu gösterilmiştir.^{319,320} SMV peg-IFN + RBV ile birlikte üçlü tedavinin bir bileşeni olarak verilebilir. Bu rejim hastaların hepsinin tedavi naif GT-1 olduğu QUEST-1 ve QUEST-2 faz 3 çalışmasında araştırılmıştır.^{321,322} Hastaların sırasıyla %80 (210/564) ve %81 (209/257)'inde SVR'ye ulaşılmıştır.^{321,322} Her iki çalışmanın verileri toplanıp analiz edildiğinde, GT-1b hastalarda %85 (228/267) SVR oranı elde edilmiştir.²⁹⁶ GT-1a hastalarındaki SVR başarısı Q80K polimorfizmine göre değişiklik göstermiştir. Bu, proteaz inhibitörlerinin azalmış aktivitesiyle ilişkili olarak HCV genomunun NS3 proteaz bölgesinde doğal olarak oluşan bir polimorfizmdir.³²³ GT-1a hastalarında Q80K polimorfizmi olan hastalarda %58 (49-84), olmayanlarda %84 (138/165) oranında SVR elde edilmiştir.²⁹⁶ SMV içeren üçlü tedavi GT-4 hastalarda da çalışılmıştır. RESTORE faz 3 çalışması tedavi deneyimli ve tedavi naif birlikte KHC GT-4 hastalarda yapılmıştır.³²⁴ SVR12 sonuçları tedavi naif ve tedavi deneyimli nüks hastalarda sırasıyla %83 (29/35) ve %86 (19/22) saptanmıştır. Diğer yandan tedavi deneyimli parsiyel yanıt ve tedavi deneyimli yanıtızsız hastalarda sırasıyla yalnızca %60 (6/10) ve %40 (16/40) SVR12 oranına erişilebilmiştir.³²⁴

Birinci kuşak proteaz inhibitörlerinde benzer şekilde SMV de birçok ilaç-ilaç etkileşimi ve yan etkiler nedeniyle kullanımda kısıtlılıklara neden olmuştur. Ayrıca HCV NS3 Q80K polimorfizmine sahip hastalarda efikasite belirgin düşük bulunmuştur. Bu da tedavi öncesi genetik test gerektirmiş ve kullanımında kısıtlılık yaratmıştır.⁴⁰

Grazoprevir: Tüm majör genotiplerde in vitro olarak antiviral etkili olan grazoprevir (GZR) 2. kuşak NS3/4A proteaz inhibitörüdür.³²⁵ Sirozu olmayan KHC GT-1 hastalarda GZR içeren peg-IFN + RBV tedavisi erken faz 2 çalışmalarında araştırılmıştır. GZR dozuna göre değişmekle birlikte hastaların %89-93'ünde SVR24'e ulaşılmıştır.³²⁶ C-SPIRIT çalışmasında KHC GT-1 hastalarda interferonsuz GZR + RBV kombinasyonu araştırılmıştır.³²⁷ Tedavinin 4. haftasında saptanamaz HCV RNA düzeyine ulaşana hastalarda %90 (9/10) SVR oranı ile gayet iyi sonuçlar alınmış, ancak tedavinin 4. haftasında saptanabilir HCV RNA'sı olan hastalarda %58 (7/12) SVR oranı ile biraz daha az oranda başarıya ulaşılmıştır.³²⁷

Paritaprevir: KHC tedavisinde ruhsat alan diğer bir NS3/4A proteaz inhibitörü paritaprevir (PTV) tedavisi ile ilgili peg-IFN + RBV ile veya yalnızca RBV ile değil, diğer antiviral ajanlarla birlikte kullanımı olduğundan sınırlı veri bulunmaktadır.

Asunaprevir, voxileprevir, glecaprevir: Asunaprevir (ASN), voxileprevir (VOX) ve glecaprevir (GLC) son çalışılan proteaz inhibitörleridir. Bunlar da DAA'lar ile birlikte kullanıldığından peg-IFN + RBV ve RBV ile kullanımları konusunda sınırlı bilgi mevcuttur. Faz 3 çalışmalarının verileri ASN'in diğer DAA'lar ile kombinasyonunun sirozu olan GT-1 enfekte hastalarda etkin olduğunu göstermiştir.³²⁸ VOX ve GLC içeren DAA kombinasyonlarının Faz 2 çalışmaları GT-2 ve GT-3 hastalarında umut vadeci sonuçlar vermiştir.^{329,330} POLARIS-2 ve POLARIS-3 çalışmalarının sonuçlarına göre; 8 haftalık SOF/VEL/VOX kombinasyonu, sirozu olan GT-3 hastaları dışında, 12 haftalık SOF/VEL tedavisiyle eşit etkinlikte bulunmamıştır. Ancak bu iki kombinasyon sirozu olan GT-3 hastalarında benzer SVR oranlarına ulaşmıştır³³¹.

7.19.7. DAA: NS5A İnhibitörleri

Daclatasvir: Daclatasvir (DCV) pangenotipik bir NS5A inhibitörüdür. HCV'de NS5A proteaz viral replikasyonda önemli rol oynar; interferon direncine aracılık eder, viral persistense zemin hazırlar.²⁹⁹ Bu nedenle, NS5A'yı hedeflemek ve onu inhibe etmek viral klerensi sağlamada potansiyel bir yoldur. DCV'in GT-1 üzerindeki antiviral kapasitesi, peg-IFN + RBV ile birlikte üçlü tedavi olarak verildiği erken faz 2 çalışmalarında gösterilmiştir.³³² Devamındaki çalışmalarda GT-4 üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir.³³³ Son çalışmalarda özellikle ALLY çalışmasında DCV'in diğer DAA'larla kombinasyonu üzerine odaklanılmıştır.^{334,335}

Ledipasvir, elbasvir, ombitasvir, velpatasvir, odalasvir: Ledipasvir (LDV), elbasvir (EBR), ombitasvir (OBV), velpatasvir (VEL), odalasvir NS5A inhibitörleri olup özellikle GT-1 ve GT-4 olmak üzere çeşitli genotipler üzerine etkilidirler. Antiviral aktivitelerinin gösterildiği ilk çalışmalardan sonra,^{336,337,338,339} diğer DAA'larla çeşitli kombinasyonlarda kullanılmaktadırlar.

7.19.8. DAA: NS5B İnhibitörleri

Sofosbuvir: Sofosbuvir (SOF) Yüksek potense sahip, direnç oranı düşük, pangenotipik aktiviteli, çok sınırlı yan etkileri ile (hafif halsizlik, insomni, baş ağrısı ve bulantı) iyi tolere edilebilen, günde tek sefer oral kullanılan ve ilaç-ilaç etkileşiminin olmadığı pangenotipik nükleotid analogu NS5B viral polimeraz inhibitörüdür. HCV'nin NS5B polimerazı RNA bağımlı RNA polimerazdır, HCV replikasyonu sırasında RNA sentezine olanak sağlar.³⁴⁰ Bu nedenle, HCV NS5B polimeraz inhibisyonu belirgin bir antiviral potansiyel sunar. Diğer DAA'lar gibi SOF de peg-IFN + RBV ile üçlü tedavi bileşeni olarak verilebilir. SMV yalnızca GT-1 ve GT-4 için kullanılsa da, SOF in vitro koşullarda pangenotipik aktivite gösterir,³⁴⁰ bu aktivitesi devamındaki çalışmalarla da doğrulanmıştır.^{341,342,343}

NEUTRINO faz 3 çalışmasında SOF içeren üçlü tedavi, tedavi naif KHC GT-1 ve GT-4/6 hastalarda araştırılmıştır.³⁴¹ Çalışmaya alınan 327 hastanın 291'i (%89'u) GT-1 ile (225 tanesi GT-1a ve 66 tanesi GT-1b), 28'i (%9'u) GT-4 ile, 1'i (%1'i) GT-5 ile, 6'sı (%6'sı) GT-6 ile enfekte idi. KHC GT-1 hastalarda %89 oranında (259/291) SVR başarısı elde edilmiştir. GT-1'in subtiplerine bakıldığında GT1a ve GT1b'de SVR sırasıyla %92 (207/225) ve %82 (54/66) olarak bulunmuştur. GT-4 hastaların %96'sı (27/28) SVR'ye ulaşmıştır. Tek GT-5 hastası ve 6 GT-6 hastasında da SVR elde edilmiştir.³⁴¹

SOF içeren üçlü tedavinin KHC GT-2 ve GT-3 hastalarında da etkili olduğu gösterilmiştir. 23 tedavi deneyimli GT-2 hastasında yapılan faz 2 çalışmasında, hastaların %96'sı SVR'ye ulaşmıştır.³⁴³ Bu çalışmada GT-3 hastaların sonuçları da değerlendirilmiştir, bunların da %83'ünde (20/24) SVR elde edilmiştir.³⁴³ SOF bazlı üçlü tedavinin KHC GT-3 üzerine etkisi başka bir faz 2 çalışmasıyla doğrulanmıştır. Bu çalışmada tedavi naif 10 hastadan 9'unda SVR sağlanmıştır.³⁴² Kalan 1 hasta takipten çıkmıştır.²⁷¹

SOF ayrıca interferonsuz bir rejim olarak ribarivirin ile birlikte de verilebilir. Bu kombinasyon GT-2/4 enfeksiyonu için kullanılmıştır. 12 haftalık SOF + RBV verilen GT-2 hastalarında yapılan faz 2 çalışmalarında %86 ile %97 arasında SVR oranları gösterilmiştir.^{341,344,345} Faz 3 çalışmalarında ayrıca GT-3 hastalarının da SOF + RBV tedavisi sonuçları incelenmiştir. FISSION ve POSITRON çalışmalarında, 12 hafta SOF + RBV tedavisi ile sırasıyla %56 (102/183) ve %61 (60/98) SVR oranı bulunmuştur.^{341,344} FUSION çalışmasında,³⁴⁴ GT-3 hastalarında 12 hafta ile 16 haftalık SOF + RBV tedavisinin sonuçları karşılaştırılmıştır, uzun tedavi süresinin daha yüksek SVR oranı ile ilişkili olduğu (sırasıyla %30 ve %62) bulunmuştur. Bu bulguların sonucunda, VALENCE çalışmasında tedavi süresi 24 haftaya uzatılmıştır ve bununla GT-3 hastalarında %85'e ulaşan SVR oranı bildirilmiştir.³⁴⁵ GT-4 ile enfekte Mısırlı hastaları kapsayan çalışmalarda 12 ve 24 haftalık SOF + RBV tedavisi ile sırasıyla %68-77 ve %90-93 SVR oranları bildirilmiştir.^{346,347}

SOF + RBV kombinasyonu, birkaç hastada yan etkilere bağlı tedavi sonlandırılma da hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. GT-2 ve GT-4 hastalar yüksek oranda SVR elde etmişlerdir. GT-3 hastalarda SVR biraz daha düşük bulunmuştur, ancak tedavi süresinin uzatılmasıyla sonuçlar iyileştirilmiştir.^{341,344,345,346,347}

Günümüzde SOF ya da PI olan SMV ile kombinasyonda kullanılır; ya da daha yaygın olarak üç tane NS5A inhibitörü ile birlikte kullanılır. Böylelikle SOF GT-1 için önerilen 6 DAA rejiminin 4'ünün, GT-4 için önerilen 4 rejimin 2'sinin ve GT-2, GT-3, GT-5 ve GT-6 için önerilen rejimlerin ana komponentidir.

Dasabuvir: Dasabuvir (DVR) non nükleozid NS5B polimeraz inhibitörüdür (80). Bu DAA, viral klerensi sağlamada diğer DAA'larla kombine olarak verilmektedir. Özellikle KHC GT-1'de etkili olduğu gösterilmiştir.^{348,349,350}

7.19.9. İnterferonlu Rejimlerin Bitişi

Peg-IFN ve RBV'e DAA'ların eklenmesiyle uygulanmaya başlanan üçlü tedavi, KHC hastaları için sonuçları büyük ölçüde iyileştirmiştir. Daha yüksek SVR oranlarına ulaşılmış, tedavi süreleri kısalmıştır. Ancak üçlü tedavide halen interferonun ana ilaç olması, istenmeyen yan etkileri ve haftalık enjeksiyonları beraberinde getirmekteydi. Bu olumsuz faktörler, çeşitli DAA'ların ribavirinle ya da ribavirinsiz kombine edildiği yeni

interferonsuz rejimlerin geliştirilmesine yol açmıştır. İnterferonsuz rejimler genotipe, siroz varlığına göre değişmektedir. US Food ve FDA tarafından onaylanan rejimler Tablo 1'deki gösterilmektedir.

İlaç	Türkiye'de onaylı
Sofosbuvir 400 mg	*
Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg	*
Paritaprevir 75 mg+ritonavir 50 mg+Ombitasvir 12.5 mg	*
Dasabuvir 250 mg	*
Sofosbuvir 400 mg+Velpatasvir 100 mg	
Grazoprevir 100 mg+Elbasvir 50 mg	
Daclatasvir 30 mg veya 60 mg	*
Simeprevir 150 mg	*
Asunaprevir 100 mg	*
Ribavirin 200 mg	*

Tablo 1: Hepatit C tedavisinde FDA, EMA ve önde gelen ulusal düzeydeki tedavilerde kullanılacak ilaçlarla ilgili kurumlar tarafından Ocak 2017 itibariyle onaylanan tedavi¹²⁹

7.19.10. Direkt Etkili Antiviral Ajanlarla Tedavi (Türkiye'de Onaylı Olanlar)

Sofosbuvir, Ledipasvir: NS5B polimeraz inhibitörü SOF ile NS5A inhibitörü LDV kombinasyonu (SOF/LDV) GT1 ve GT4-6 için önerilmektedir.³⁵¹ Faz 3 çalışmalarında RBV ile veya RBV'siz 12 hafta verilen SOF/LDV kombinasyonu hem tedavi naif, hem tedavi deneyimli GT1 hastalarda elde edilen sırasıyla %94 ve %99 SVR oranlarıyla yüksek derecede etkin olarak bulunmuştur.^{352,353,354} ION-3 faz 3 çalışmasının bulgularında, RBV'siz SOF/LDV tedavisinin 8 haftaya kadar azaltılabileceği gösterilmiştir.³⁵⁴ Gerçek yaşam verileri ile yapılan çalışmalarda, özellikle tedavi naif ve sirozu olmayan GT-1b ile enfekte hastalarda 8 hafta ve 12 haftalık tedavilerde benzer SVR oranlarına ulaşılmıştır^{355 356 357}.

Post hoc analizlerde 8 haftalık tedavi kararı için, viral yük kesim değerinin <6.000.000 IU/mL alınması önerilmiştir.³⁵⁸ Ancak, HCV RNA düzeyinin belirlenmesi hatalı olabileceğinden, viral yükü <6.000.000 IU/mL olan hastaların 8 hafta mı yoksa 12 hafta mı tedavi alması gerektiği hala kuşkuludur.³⁵⁹ Güncel kılavuzlar, siroz ya da daha

önce tedavi başarısızlığı gibi yanıt için negatif prediktörleri olan hastalarda, tedaviye ya RBV eklenmesini, ya da tedavi süresinin RBV'siz 24 haftaya uzatılmasını önermektedir.³⁵¹

Çalışmaların sonuçları SOF/LDV kombinasyonunun RBV'siz olarak GT-4 üzerinde %95 (20/21) SVR oranı ile etkin olduğunu göstermiştir.³⁶⁰ Bu rejim GT-6 üzerinde de etkindir. GT6 hastalarının %96'sı (24/25) SVR elde etmiştir.³⁶¹ Devamındaki çalışmalarda GT-5 hastalarda da SOF/LDV kombinasyonu ile %95'e (39/41) ulaşan SVR oranı elde edilmiştir.³⁶²

Günümüzde SOF/LDV kombinasyonu kronik viral hepatit C tedavisinde dominant role sahiptir. SOF (400 mg) ve NS5A inhibitörü LDV (90 mg) günde tek sefer, sabit doz, tek tablet şeklinde kullanımı GT-1 için Ekim 2014'te, GT-4, GT-5 ve GT-6 için de Kasım 2015'te onaylanmıştır.⁴⁰

Paritaprevir, ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir: Bu kombinasyonun GT-1 ve GT-4 tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. PTV, OBV ve DVR sırasıyla NS3/4A, NS5A ve NS5B proteazları hedef alan DAA'lardır. Ritonavir ise sitokrom P450 enzimi CYP3A4 inhibitörüdür ve PTV'in farmakolojik güçlendiricisi olarak görev yapar, böylece PTV'in günde tek doz alınmasını sağlar.³⁶³ Faz 3 çalışmalarında ritonavirle güçlendirilmiş PTV/OBV/DVR kombinasyonunun GT-1 enfeksiyonu tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir. Tedavi naif hastalarda, genotip subtipine ve tedaviye RBV eklenmesine göre değişmekle birlikte %90 ile %99 arasında SVR oranları bildirilmiştir.^{348,349} Tedavi deneyimli hastalarda yapılan faz 3 çalışmalarında ise SVR %96 ile %100 arasında bulunmuştur.^{350,364} Son olarak TURQUOISE faz 3 çalışmasında, sirozu olan hastalarda 12 ve 24 haftalık PTV/OBV/DVR + RBV tedavisi ile sırasıyla %92 (191/208) ve %96 (165/172) SVR oranları gösterilmiştir.³⁶⁵

GT-4 hastalarında 12 haftalık ritonavirli PTV/OBV + RBV (DVR olmadan) kullanımı PEARL-1, AGATE-1 ve AGATE-2 çalışmalarında araştırılmıştır.^{366,367,368} PEARL-1 çalışmasında, sirozu olmayan toplam 91 tedavi deneyimli veya naif hasta bu kombinasyon ile tedavi edilmiş ve hepsi SVR12 başarısına ulaşmıştır.³⁶⁶ AGATE-1 ve AGATE-2 çalışmalarında PEARL-1 çalışmasının bulgularına, sirozlu hastaların da bulguları eklenmiştir. AGATE-1 çalışmasında alınan hastaların tümü sirotik olup, SVR'ye %97 (59/61) oranında ulaşmıştır.³⁶⁷ AGATE-2 çalışmasına ise hem sirozu olan hem olmayan hastalar alınmış ve sirotiklerde %97 (30/31), non-sirotiklerde %94 (94/100)

oranında SVR elde edilmiştir. Sirozlu hastaların alt grup incelemesinde, tedavinin 24 haftaya uzatılması SVR oranlarında artış sağlamamıştır.³⁶⁸

Sofosbuvir, Simeprevir: NS5B inhibitörü SOF ile NS3/4A inhibitörü SMV'in RBV'siz kombinasyonu, GT-1 ve GT-4 hastaların tedavisinde etkilidir. OPTIMIST-1 ve OPTIMIST-2 faz 3 çalışmalarında sırasıyla non-sirotik veya sirotik GT1 ile enfekte hastalardaki sonuçlar araştırılmıştır. 12 haftalık SOF/SMV tedavisini alan non-sirotik hastaların %97'sinde (150/155) SVR elde edilmiştir.³⁶⁹ Sirotik hastalarda bu oran %83 (86/103) olarak bulunmuştur.³⁷⁰ Mevcut literatüre uygun olarak, GT-1a hastalarındaki Q80K polimorfizmi düşük SVR oranıyla ilişkili bulunmuştur.³⁷⁰

Sofosbuvir, Daclatasvir: RBV ile veya RBV'siz SOF/DCV kullanımının GT-1 ve GT-2 tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bir faz 2 çalışmasında GT-1 ve GT-2'de SVR oranları sırasıyla %98 (164/167) ve %92 (24/26) olarak bulunmuştur.³⁷¹ %89 SVR elde edilen Faz 2³⁷¹ (16/18) (101-kaynak) ve Faz 3³⁷² (135/152) çalışmalarında bu kombinasyonun GT-3 üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir.

7.20. KRONİK HEPATİT C'DE TEDAVİ SONLANIM NOKTASI

SVR'nin elde edilmesidir.

7.21. PANGENOTİPİK TEDAVİLER VE KONAKÇI HEDEFLİ TEDAVİLER (HOST-TARGETING AGENTS, HTA)

Kronik hepatit C tedavisinde son 25 yılda devrim niteliğinde gelişmeler yaşanmıştır. DAA'ların keşfi kür oranlarını çok yüksek seviyelere yükseltmiştir. Belirli DAA'ların kombinasyonu ile kür oranları %100'ü bulmuştur. Oral ve günde 1-2 doz alınan DAA kombinasyonları, kompleks uygulama şekilleri, haftalık enjeksiyon formu ve istenmeyen yan etkileri olan IFN'lu rejimlerin yerini almıştır. Tedavi süresinin önemli ölçüde kısalmasıyla yan etki profillerinde azalma ve tedavinin daha tolere edilebilir hale gelmesi mümkün olmuştur. Sonuçta, bir zamanlar kür sağlanamaz bir hastalık, şimdilerde yeni tedavi standartlarına ulaşabilen her hasta için kür elde edilebilir bir hale gelmiştir.

Haziran 2016'da ilk sabit doz kombinasyonu pangenotipik rejim SOF/VEL FDA tarafından onaylanmıştır.³⁷³ Bu kombinasyon DAA çağında yeni bir dönem başlatmış ve tüm genotiplere uygun bir tedavi rejimi olarak yerini almıştır. İleriki dönemlerde belki de tedavi öncesi genotip tayinini gereksiz kılarak tedaviyi oldukça kolaylaştıracak bir seçenek

olma potansiyeli taşımaktadır. ASTRAL-1-5 çalışmalarında SOF/VEL kombinasyonunun pangenotipik etkinliği ile HCV/HIV koenfeksiyonunda ve dekompanse karaciğer sirozundaki etkinliği doğrulanmıştır.^{374,375,376,377} Halen tedavi süresini daha da kısaltmak üzere çalışmalar yapılmaktadır.

DAA tedavisini etkileyen önemli faktörlerden biri, sitokrom P450 enzim subunitlerinde indüksiyon ya da inhibisyon sonucu gelişen farmakokinetik etkileşimler yoluyla, DAA'ların etkinliğinde değişimlere sebep olan ilaç-ilaç etkileşimleridir (özellikle antiretroviraller). Tedavi başlanmadan önce tüm potansiyel ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir.

Pangenotipik tedavilerde potansiyel bir alternatif yöntem konakçı hedefli tedavilerdir (HTA). DAA'lar gibi direkt virüsü hedeflemektense HTA'lar viral replikasyonunun da gerçekleştiği hücrel faktörleri engelleyerek konakçı üzerinden etki eder.³⁷⁸ HTA'lar için buna benzer bir hedef hepatik mikroRNA-122 (miRNA-122) dir. Bu molekül replikasyonda HCV genomuna bağlanır ve viral replikasyonu artırır.³⁷⁹ Modifiye edilmiş bir oligonükleotid olan Miravirsen, miRNA-122'yi ayırır ve inhibe eder. İnsan Faz 2 çalışmalarında miravirsenin HCV-RNA düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.³⁸⁰ Son zamanlarda başka bir miRNA-122 inhibitörü RG-101, HCV tedavisine eklenebilecek değerli bir ajan olarak gösterilmiştir. DAA kombinasyon tedavilerine RG-101 eklenmesi, tedavi süresini 4 haftaya kadar kısaltmıştır. Yapılan ara analizlerde, hastaların %97'sinde (37/38) tedavi bitiminden 8 hafta sonra SVR elde edilmiştir.³⁸¹

HTA'lar, düşük genetik çeşitliliğe sahip konakçı faktörlerini hedefleyerek dirence karşı yüksek bir bariyer oluştururlar.³⁷⁸ DAA'larda bu durum tam tersidir. Yüksek düzeyde viral genetik heterojenite dirence yol açabilir. Sonuç olarak, HTA'ların DAA'lar ile kombinasyonu, tedavi süresini kısaltarak direnç gelişimini engelleyebilir.³⁸² RG-101 gibi ilk HTA'ların çalışmaları umut vadedicidir; ancak bu bulguları doğrulamak için faz 3 çalışmalarının sonuçlarını beklemekteyiz.

7.22. YENİ İLAÇLARIN KISITLILIKLARI, ERADİKASYONDA SORUNLAR

Günümüzde HCV enfeksiyonunda neredeyse her hastada kür sağlayabilmesi nedeniyle, WHO 2030 yılına kadar HCV nin global olarak eradikasyonunu

hedeflemektedir. Ancak bu hedefe ulaşabilmek için terapötik olarak, tanı aşamasında ve tedavi maliyetleri konusunda aşılması gereken birçok sorun bulunmaktadır.

Tedavi maliyetleri birçok ülkede önemli bir sorundur; örneğin ABD’de sadece 12 haftalık bir SOF tedavisinin maliyeti 12.000 USD, İngiltere’de 35.000 £ dur.³⁸³ SDKH veya kontrendikasyonu olmayan tüm hastalar tedavi adayı olduğundan eradikasyon ciddi bir maliyet ortaya çıkarmaktadır. Bu aşamaya kadar da tanı ve GT belirlenmesi de ayrıca bir maliyet oluşturmaktadır. Tanı zorluğu da eradikasyonda önemli bir sorundur. Özellikle enfeksiyonun asemptomatik geçirilmesi birçok KHC hastasının tanısının olmamasına, bu nedenle de ne kadar etkin olursa olsun tedavi edilememesine yol açmaktadır. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde buna benzer geniş bir popülasyon bulunmaktadır.³⁸⁴ Ayrıca bu ülkelerde HCV şüphesi olduğu zaman, tanı için kullanılan PCR gibi teknikler, laboratuvar veya eğitimli personel yetersizliği nedeniyle tanı koyulamayabilir. Tanı koyulan hastalarda da bahsedilen tedavi maliyetleri eradikasyona engel oluşturabilir.

8. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ekim 2016 – Mart 2018 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniği'nde tedavi almış, yaşları 18 ile 80 arasında değişen toplam 83 hasta dahil edildi. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 017.02.2018 tarih, KÜ GOKAEK 2018/ 2.36 sayılı ve 2018/46 projr numaralı onay alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait veriler geriye dönük olarak incelendi. Hastaların poliklinik dosya kayıtlarından ve poliklinik takiplerinde sistem üzerine kaydedilen tetkik sonuçlarından yararlanıldı. Çalışma süresince tanı alan ve 07.10.2016 tarihli Sağlık Uygulama Tebliği'nce poliklinik takiplerinde direkt etkili antiviral tedavi başlanmasına karar verilmiş olan hastalar da sonuçları geriye dönük olarak kaydedilerek çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik verileri ve kronik viral hepatit C tanısını destekleyen testleri ile, poliklinik takiplerinde değerlendirilen HCV-RNA düzeyi (IU/mL), ALT (IU/mL), kreatinin (mg/dL), GFR (CKD-epi), albümin (g/dL), wbc ($\times 10^3/\text{mm}^3$), hgb (g/dL), plt ($/\text{mm}^3$) değerleri kayıt edildi. HCV-RNA pozitifliği hastaların hepsinde 6 aydan uzun süredir devam etmekteydi. Yine poliklinik takiplerinde bakılan görüntüleme ve biyopsi verilerinden hastaların siroz olup olmadığı, fibrozisin ve hepatik inflamasyonun derecesi analiz edildi. Sirozu olan hastalarda ayrıca tedavi öncesi ve sonu MELD skoru hesaplandı.

Hastaların takiplerinde başlanma kararı verilmiş olan herhangi bir DAA tedavisinin öncesinde, 4. Haftasında, 12. Haftasında, eğer tedavisi 24 hafta sürmüştse 24.haftasındaki verileri ile, tedavi bitiminden sonraki 12. Haftasındaki verileri kaydedildi. Herhangi bir sebeple tedavi sonrası kontrollerine gelmeyen hastaların o haftalara ait verileri olmaması nedeniyle, ilgili hafta için yapılan değerlendirmenin dışında bırakıldı. Hastaların mevcut verileri ile tedavi öncesiyle tedavinin 4. Haftası ve tedavi sonundaki viral yükleri, tam kan sayımı ve biyokimyasal verileri karşılaştırıldı. Tedavi bittikten sonra 12. Haftadaki negatif viral yük, kalıcı viral yanıt 12 (SVR12) olarak kabul edildi ve hastaların SVR12'ye ulaşmalarında etkili olabilecek faktörler değerlendirildi.

8.1. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME KRİTERLERİ

1. Tedavi başlangıcında 18 yaşından büyük,
2. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniği'nde 2005-2018 yılları arasında Kronik Viral Hepatit C tanısı almış,

3. Anti HCV pozitif, HCV-RNA pozitif, HCV genotiplendirmesi hastanemiz laboratuvarında veya çevre özel laboratuvarlarda yapılmış,

4. Daha önce geleneksel tedavileri almış (tedavi deneyimli) ya da almamış (tedavi naif), sirozu olan ya da olmayan,

5. Poliklinik takiplerinde antiviral tedavi kararı verilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

8.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. Tedavi başlangıcında 18 yaşından küçük,

2. HCV-RNA düzeyi ölçülemeyen, negatif olan,

3. HIV veya HBV ko-enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.



9. İSTATİSTİK ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. – 75. persentil), kategorik değişkenler frekans (%) olarak verildi. Tedavi öncesi, tedavinin 4. Haftası, tedavinin 12. Haftası ve varsa tedavinin 24. Haftası ile tedavi bittikten sonraki 12. Haftadaki HCV-RNA, alt, kreatinin, eGFR, albümin, wbc, hgb, plt, MELD skoru gibi bağımlı örneklerde t testi ve Wilcoxon t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Fisher Exact Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

10. BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2016 – Mart 2018 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniği'nde tedavi almış, yaşları 18 ile 80 arasında değişen hastalar alındı. Çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 83 hasta tespit edildi ve dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 36'sı erkek (%43,4) ve 47'si kadın (%56,6) olup; yaş ortalamaları $62,6 \pm 10,531$ olarak hesaplandı. Kadınların yaş ortalamaları $64,6 \pm 8,3$ iken erkeklerin yaş ortalamaları $59,8 \pm 12,4$ olarak bulundu ve yaş açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,039$). Hastaların 38'i (%45,8) daha önce kronik viral hepatit C için herhangi bir tedavi almamış naif hastalar iken, 45'i (54,2) tedavi deneyimli idi. Tedavi deneyimli olan hastaların 44 tanesi (%97,8) peg-IFN ± RBV tedavisini, 1 tanesi de (%2,2) peg-IFN+RBV+BOC tedavisini almıştı. Daha önce peg-IFN+RBV+TVR tedavisini alan hasta yoktu. Tedavi deneyimli hastalar ya tedavi sırasında yan etkiler nedeniyle tedavisi sonlanmış, ya tedaviyi tamamlamış ancak tedavi sonu yanıt elde edilememiş, ya da tedavi sonu yanıt elde edilmiş ancak kalıcı viral yanıt elde edilemeyip nüks etmiş olan hastalardı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-2’de verilmiştir.

Yaş (yıl), ortalama ± SD	62,6 ± 10,5
Cinsiyet (erkek/kadın) (%)	36/47 (%43,4/56,6)
Tedavi süresi (12/24 hafta)	37/46
Verilen tedavi (SOF/PrOD)	48/35
Daha önce tedavi öyküsü varlığı, n (%)	45/83 (%54,2)
Karaciğer nakli öyküsü varlığı, n (%)	2/83 (%2,4)
Diyaliz tedavisi öyküsü varlığı, n (%)	15/83 (%18,1)
Siroz varlığı, n (%)	23/83 (%27,7)
MELD, medyan (25;75)	8 (7; 11)
HCV RNA, IU/mL, medyan (25;75)	6520000 (1500000; 20500000)
ALT, IU/mL, medyan (25;75)	48 (29; 88)
eGFR, mL/dk, medyan (25;75)	89,4 (59,4; 98,9)
Wbc, x10 ³ /mL, ortalama (±SD)	6155 ± 2413
Hgb, g/dL, ortalama (±SD)	12,92 ± 1,8
Plt, ortalama (±SD)	168844 ± 79915
Albümin, g/dL, medyan (25,75)	4,2 (3,8; 4,5)
Fibrozis evresi, n (%)	Stage 2: 5/41 (%12,2) Stage 3: 6/41 (14,6) Stage 4: 7/41 (%17,1) Stage 5: 6/41 (14,6) Stage 6*: 17/41 (%41,5)
Genotip, n (%)	GT-1a: 8/83 (%9,6) GT-1b: 33/83 (%39,8) GT-1: 33/83 (39,8) GT-3: 4/83 (%4,8) GT-4: 5/83 (%6)

Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

(*16 tanesi siroza bağlı komplikasyonlar nedeniyle biyopsi yapılamayıp stage 6 kabul edildi)

Sirozun patolojik tanısı için Modifiye Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ve ISHAK skorlama sistemleri kullanıldı. ISHAK skorlamasına göre fibrozis evresi F1-2 olanlar hafif, F3-4 olanlar orta, F5-6 olanlar ileri derece fibrotik olarak gruplandırıldı. F5 ve F6 olan

evreler siroz olarak tanımlandı. Fibrozis evresi ve inflamasyonun belirlenmesinde hastalarımızda kullanılan skorum sistemleri Tablo-3 ve Tablo-4’te belirtilmiştir.

Modifiye HAI Derecelendirmesi: Nekroinflamatuvar Skorlar	Skor
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (“piecemeal” nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50’den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50’den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
C. Fokal (“spotty”) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100’lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100’lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100’lük her büyütmede)	3
10’den fazla odak (x100’lük her büyütmede)	4
D. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Modifiye histolojik aktivite indeksi evrelendirmesi: Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	
Değişiklik	Skor
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanısıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

Tablo 3: Modifiye Knodell Hepatik Aktivasyon İndeksi skorumu

FİBROZİS	
Yok	0
Bazı portal alanlarda genişleme, ince fibröz septa var/yok	1
Portal alanların çoğunda genişleme, ince fibröz septa var/yok	2
Portal alanların çoğunda genişleme, tek tük porto-portal fibrozis	3
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis	4
Belirgin porto-portal, porto-sentral fibrozis, tek tük pseudolobüller	5
Belirgin siroz	6

Tablo 4: İSHAK skrolamasına göre fibrozis evreleri

Hastaların siroz olup olmama durumu takiplerindeki görüntüleme kayıtlarından ve biyopsi raporlarından elde edildi. Bunlara göre 83 hastanın 58'ine (%50,6) biyopsi yapılmamıştı. 58 hastanın 42'sine endikasyonu olmaması nedeniyle (anormal karaciğer enzimleri, anormal görüntüleme olmaması nedeniyle) biyopsi yapılmamıştı. Kalan 16 hastaya ise aşikar siroz bulgularının olması ve kanama riskinden dolayı biyopsi yapılamamıştı. Bu hastaların fibrozis skoru stage 6 olarak kabul edildi. Fibrozis evresi belirlenen 41 hastanın stage dağılımları Tablo-1'de verilmiştir. Bu hastalardan stage 5 ve stage 6 evresinde olanlar sirotik kabul edildi.

Sirozu olan 23 hastanın 5'inde (%16,6) asit, özefajial varis kanaması, hepatik ensefalopati, asit/spontan bakteriyel peritonit gibi nedenlerle dekompanasyon tespit edildi. Bu hastaların dekompanasyona yol açan predispozan faktörlerinin tedavisinden sonra hepsine SOF/LDV tedavisi verilmişti.

Hastaların enfekte olduğu HCV genotipleri incelendiğinde; 83 hastanın 74'ünde (%89,2) GT-1, 4'ünde (%4,8) GT-3, 5'inde GT-4 (%6) saptandı. GT-1 ile enfekte hastaların subtiplerine bakıldığında, 74 hastanın 8'i GT-1a, 33'ü GT-1b idi. Kalan 33 GT-1 hastasının mevcut olanaklar ile subtip ayrımı yapılamadı. Buna göre, ülkemizde en yaygın olarak görülen GT-1b, bizim hastalarımızda da tüm genotipler içinde %39,8 oranında saptandı.

Hastalara, Sağlık Uygulama Tebliği ve Türkiye Viral Hepatit Kılavuzu 2017'nin belirlediği koşullara ve klinik durumlarına göre karar verilerek 48 tanesine (%57,8) SOF, 35 tanesine (%42,2) de PrOD içeren tedavi verilmişti. Bunların 22 tanesi PrOD, 13 tanesi PrOD+RBV, 42 tanesi SOF+LDV, 4 tanesi SOF+LDV+RBV, 2 tanesi de SOF+RBV almıştı. Sirozu olanlarda daha çok SOF, olmayanlarda daha çok PrOD rejimleri tercih edilmişti. Aldıkları tedavi gruplarına göre sirozu olan veya olmayan, tedavi deneyimli veya naif olan hastalar tabloda verilmiştir (Tablo-5).

Alınan Tedavi Türü	Önceki Tedavi	Non sirotik	Sirotik	Toplam
PrOD	Naif	17	1	18
	Tedavi Deneyimli	3	1	4
SOF+LDV	Naif	4	6	10
	Tedavi Deneyimli	19	13	32
PrOD+RBV	Naif	7	0	7
	Tedavi Deneyimli	5	1	6
SOF+LDV+RBV	Naif	1	0	1
	Tedavi Deneyimli	2	1	3
SOF+RBV	Naif	2	0	2
	Tedavi Deneyimli	0	0	0
Toplam	Naif	31	7	38
	Tedavi Deneyimli	29	16	45

Tablo 5: Hastaların aldıkları tedavilere, daha önceki tedavi öyküsüne ve siroz durumlarına göre dağılımı

Hastaların bu tedavilerinin sürelerine bakıldığında; 37 hasta (%44,6) 12 hafta, 46 hasta (%55,4) 24 hafta tedavi almıştı. Tamamı tedavi sürelerini ilaçlara ara vermeden doldurmuştu.

Çalışmaya dahil edilen 83 hastadan 15'i (%18,1) son dönem kronik böbrek hastalığı nedeniyle hemodiyalize girmekteydi. Bu hastaların hepsine PrOD tedavisi verilmişti. Ayrıca hastaların 2'sine (%2,4) tedavi öncesi karaciğer nakli yapılmıştı.

Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. Haftası, tedavinin 12. Haftası (12 hafta tedavi alanlar için tedavi sonu), tedavinin 24. Haftası (24 hafta tedavi alanlar için tedavi sonu, 12 hafta tedavi alanlar için tedavi bittikten sonraki 12. Hafta) ve 24 hafta tedavi alan hastalar için tedavi bittikten sonraki 12. Hafta; serum HCV-RNA, ALT, kreatinin, albümin düzeyleri, CKD-epi formülü ile tahmini GFR'si, tam kan sayımı ile wbc, hgb ve plt değerleri kaydedildi ve sirozu olan hastalar için MELD skorları hesaplandı. Bunlara göre tedavi sonu verileri kaydedilen 76 hastanın, tedavi öncesi değerlerinden HCV-RNA düzeylerinin medyan değeri 6520000 IU/mL (1500000 – 20500000), serum ALT medyan değeri 48 IU/mL (29 – 88), serum kreatinin medyan değeri 0,8 mg/dL (0,66-0,99), eGFR medyan değeri 89,4 mL/dk (59,4 – 98,9), serum albümin medyan değeri 4,2 g/dL (3,8 – 4,5) ve MELD skoru medyan değeri 9 (8 – 12) saptandı. Tam kan sayımlarında tedavi öncesi wbc ortalaması $6155 \pm 2413 \times 10^3/\text{mm}^3$, Hgb ortalaması $12,92 \pm 1,8 \text{ g/dL}$, plt

ortalaması $168844 \pm 79915 /\text{mm}^3$ idi. Bu değişkenlerin tedavi sonundaki ölçümlere göre tanımlayıcı istatistikleri (ortalama \pm standart sapma, medyan (25. – 75. Persentil) 6, 7, ve 8 numaralı tabloda verilmiştir.

	Yaş	MELD (Tedavi öncesi)	HCV RNA (Tedavi öncesi)	ALT (Tedavi öncesi)	Kreatinin (Tedavi öncesi)	eGFR (Tedavi öncesi)	Albümin (Tedavi öncesi)	Wbc (Tedavi öncesi)
Toplam	83	23	83	83	83	83	83	83
Ortalama	62,6	10,09	15547109	76,59	1,79	74,32	4,08	6155,28
Medyan	65	9	6520000	48	0,8	69,4	4,2	5952
SD	10,53	2,89	22507838	121,83	2,28	36,22	0,58	2413,6
En küçük	28	7	1470	12	0,44	3	2,4	1320
En büyük	80	17	102000000	1079	8,61	127,5	5,2	12400
25.p	56	8	1500000	29	0,66	59,4	3,8	4430
75.p	70	12	20500000	88	0,99	98,9	4,5	7610

Tablo 6: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. Haftası ve tedavi sonundaki biyokimyasal değerleri-1 (p: persentil)

	Hgb (Tedavi öncesi)	Plt (Tedavi öncesi)	HCV RNA (4. Hafta)	ALT (4. Hafta)	Kreatinin (4. Hafta)	eGFR (4. Hafta)	Albümin (4. Hafta)	Wbc (4. Hafta)	Hgb (4. Hafta)
Toplam	83	83	81	81	81	81	81	81	81
Ortalama	12,92	168844	11,95	21,23	1,77	72,83	4,22	6537	12,83
Medyan	13,1	168600	0	17,8	0,8	88,8	4,3	6190	12,75
SD	1,8	79915	104,45	14	2,18	35	0,52	2519	1,91
En küçük	7,58	24300	0	4,5	0,45	4,4	2,5	1361	8,25
En büyük	16,61	454900	940	94	8,66	124,6	5,3	11712	16,76
25.p	11,7	103000	0	12,6	0,68	55,6	4	4600	11,44
75.p	14,2	218000	0	25,5	1,05	97,13	4,6	8110	14,21

Tablo 7: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. Haftası ve tedavi sonundaki biyokimyasal değerleri-2 (p: persentil)

	Plt (4.hafta)	HCV RNA (Tedavi sonu)	ALT (Tedavi sonu)	Kreatinin (Tedavi sonu)	eGFR (Tedavi sonu)	Albümin (Tedavi sonu)	Wbc (Tedavi sonu)	Hgb (Tedavi sonu)	Plt (Tedavi sonu)	MELD (Tedavi sonu)
Toplam	81	76	76	76	76	76	76	76	76	18
Ortalama	186541	0	12,55	1,70	74,6	4,19	6544	12,45	192846	10,06
Medyan	184900	0	6,5	0,79	89,8	4,3	6004	12,39	196050	9
SD	85331	0	11,99	2,02	35,97	0,48	2726	2,01	89472	3,5
En küçük	25900	0	3,10	0,42	5	2,7	1785	7,32	23800	6
En büyük	440500	0	58	7,76	141	5,1	15139	16,01	499200	19
25.p	126750	0	4,36	0,66	58,77	3,91	4581	11,36	123900	7,75
75.p	230600	0	16,15	1,10	98,42	4,5	8202	13,83	247350	11

Tablo 8: Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 4. Haftası ve tedavi sonundaki biyokimyasal değerleri-3 (p: persentil)

Tedavi sonu HCV-RNA düzeyleri 0 IU/mL olan veya miktar ölçüm alt limitinin altında olan hastalar tedavi sonu yanıt (EOT) ulaşmış kabul edildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda tedavi sonu yanıt gözlemlendi. Hastaların tedavi bitiminden sonraki 12. Haftada ölçülen HCV-RNA düzeyi 0 IU/mL ise veya kantitatif ölçüm alt limitinin altında ise SVR12'ye ulaşmış ve tedavisi başarılı kabul edildi. Kliniğimizde takipleri sırasında, Türkiye'de halen kronik viral hepatit C tedavisinde onaylı olan Sofosbuvir/Ledipasvir, Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir tedavilerinden birini alarak SVR12'ye ulaşan hasta oranı %98,6 (70/71) olarak bulundu. 1 hastada tedavi sonu yanıt alınmasına rağmen tedavi bittikten sonraki 12. Haftada yeniden HCV-RNA yüksekliği görüldü. Bu hasta idame hemodiyaliz almaktaydı. Hasta relaps kabul edildi. Tedavisi sırasında viral alevlenme görülen hasta olmadı. Hastaların 12 tanesinde tedavi sonrası 12. Hafta verileri olmadığı için SVR12 değerlendirilemedi (Tablo-9).

		Sayı	Yüzde
SVR12	Başarısız	1	%1,4
	Başarılı	70	%98,6
Toplam		71	%100,0
Kayıp		12	

Tablo 9: Tüm hastaların tedavi bittikten sonraki 12. Haftada HCV RNA değerlerine göre SVR12 oranları

SVR12'ye ulaşma oranı; SOF veya PrOD tedavisini alanlarda, sirozu olan ve olmayanlarda, diyalize giren ve girmeyenlerde, karaciğer nakli olanlarda ve olmayanlarda, farklı genotiplere sahip olanlarda ve cinsiyete göre incelendiğinde, yapılan analizler aşağıdaki gibi sonuçlanmıştır:

Sirozu olan ya da olmayan hastalarda arasında SVR12'ye ulaşma açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=1) (Tablo-10).

Siroz varlığı	SVR12 Başarısız	SVR12 Başarılı	Toplam
Non sirotik	1	52	53
Sirotik	0	18	18
Toplam	1	70	71

Tablo 10: Siroz varlığına göre SVR12 elde etme oranları

Hastaların fibrozis evresine göre bakıldığında, her evrede SVR12 elde edilmiştir. Hepsinde SVR elde edildiğinden p değeri hesaplanamamıştır (Tablo-11).

Fibrozis Evresi		SVR12 Başarılı	Toplam
Stage 2	Non sirotik	3	3
Stage 3	Non sirotik	6	6
Stage 4	Non sirotik	6	6
Stage 5	Sirotik	5	5
Stage 6	Sirotik	13	13
Toplam	Non sirotik	15	15
	Sirotik	18	18
Toplam		33 (%100)	33 (%100)

Tablo 11: Fibrozis evrelerine göre SVR12 elde etme oranları

Genotip dağılımlarına göre SVR12'ye ulaşma oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,9) (Tablo-12).

Aldığı Tedavi Türü		HCV Genotipleri			Toplam
		1	3	4	
PrOD	SVR12 Başarısız	1	0	0	1
	SVR12 Başarılı	28	0	2	30
SOF	SVR12 Başarılı	33	4	3	40
Toplam	SVR12 Başarısız	1	0	0	1
	SVR12 Başarılı	61	4	5	70
Toplam		62 (%98,36)	4 (%100)	5 (%100)	71 (%98,6)

Tablo 12: Genotip dağılımlarına göre SVR12 oranları

Diyalize giren 15 hastanın 9 tanesi GT-1b, kalan 6'sı subtipi belirlenemeyen GT-1 ile enfekte hastalardı. Diyalize giren ve girmeyen hastalar arasında SVR12'ye ulaşma açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,183) (Tablo-13).

	SVR Başarısız	SVR Başarılı	Toplam
Diyaliz Yok	0	58	58
Diyaliz Var	1	12	13
Toplam	1 (%1,4)	70 (98,6)	71 (%100)

Tablo 13: Diyalize giren ve girmeyen hastalarda SVR12 oranları

Karaciğer nakli yapılan 2 hastanın biri GT-1b olup SOF/LDV almış, diğeri subtipi belirlenemeyen GT-1 olup SOF/LDV/RBV kombinasyonu almıştı. Nakil yapılan ve yapılmayan hastalar arasında SVR12'ye ulaşma açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=1) (Tablo-14).

	SVR Başarısız	SVR Başarılı	Toplam
Nakil öyküsü var	0	2	2
Nakil öyküsü yok	0	69	69
Toplam	0	71 (%100)	71 (%100)

Tablo 14: Karaciğer nakli olan ve olmayan hastalarda SVR12 oranları

Hastaların aldığı tedavi rejimlerine göre (SOF içeren / PrOD içeren rejimler) SVR12'ye ulaşma açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=1) (Tablo-15).

Aldığı Tedavi		SVR Başarısız	SVR Başarılı	Toplam
PrOD	Siroz Yok	1	21	22
	Siroz Var	0	9	9
	Toplam	1 (%3,2)	30 (%96,8)	31 (%100)
SOF	Siroz Yok	0	19	19
	Siroz Var	0	21	21
	Toplam	0	40 (%100)	40 (%100)

Tablo 15: Hastaların aldıkları tedaviye göre SVR12 elde etme oranları

Hastaların biyokimyasal verileri, tam kan sayımı değerleri ile MELD skorlarının tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığı istatistiksel veriler 16 numaralı tabloda verilmiştir. Buna göre: HCV RNA, ALT, hgb ve plt değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı farklılık görülmüştür (sırasıyla p=0, p=0, p=0,013, p=0). Benzer şekilde PrOD kombinasyonları karşılaştırıldığında aynı sonuç alınmıştır (sırasıyla p=0, p=0, p=0,03, p=0,22) (Tablo-17). Ancak SOF içeren rejimleri alan hastalarda bundan farklı olarak yalnızca HCV RNA, ALT ve plt değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı fark görülmüştür (sırasıyla p=0, p=0,011, p=0) (Tablo-18) (*p<0,05).

Laboratuvar verileri	Sayı	p
HCV RNA (tedavi öncesi) & HCV RNA (tedavi sonu)	76	,000*
MELD (tedavi öncesi) & MELD (tedavi sonu)	18	,380
ALT (tedavi öncesi) & ALT (tedavi sonu)	76	,000*
Kreatinin (tedavi öncesi) & Kreatinin (tedavi sonu)	76	,132
eGFR (tedavi öncesi) & eGFR (tedavi sonu)	76	,278
Albümin (tedavi öncesi) & Albümin (tedavi sonu)	76	,133
Wbc (tedavi öncesi) & Wbc (tedavi sonu)	76	,124
Hgb (tedavi öncesi) & Hgb (tedavi sonu)	76	,013*
Plt (tedavi öncesi) & Plt (tedavi sonu)	76	,000*

Tablo 16: Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar verilerinin istatistiksel veriler

Laboratuvar verileri	Sayı	p
HCV RNA (tedavi öncesi) & HCV RNA (tedavi sonu)	34	,000*
MELD (tedavi öncesi) & MELD (tedavi sonu)	3	,199
ALT (tedavi öncesi) & ALT (tedavi sonu)	34	,000*
Kreatinin (tedavi öncesi) & Kreatinin (tedavi sonu)	34	,177
eGFR (tedavi öncesi) & eGFR (tedavi sonu)	34	,536
Albümin (tedavi öncesi) & Albümin (tedavi sonu)	34	,306
Wbc (tedavi öncesi) & Wbc (tedavi sonu)	34	,532
Hgb (tedavi öncesi) & Hgb (tedavi sonu)	34	,003*
Plt (tedavi öncesi) & Plt (tedavi sonu)	34	,022*

Tablo 17: ProOD içeren rejimi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar verilerinin istatistiksel verileri

Laboratuvar verileri	Sayı	p
HCV RNA (tedavi öncesi) & HCV RNA (tedavi sonu)	42	,000*
MELD (tedavi öncesi) & MELD (tedavi sonu)	15	,723
ALT (tedavi öncesi) & ALT (tedavi sonu)	42	,011*
Kreatinin (tedavi öncesi) & Kreatinin (tedavi sonu)	42	,352
eGFR (tedavi öncesi) & eGFR (tedavi sonu)	42	,379
Albümin (tedavi öncesi) & Albümin (tedavi sonu)	42	,280
Wbc (tedavi öncesi) & Wbc (tedavi sonu)	42	,136
Hgb (tedavi öncesi) & Hgb (tedavi sonu)	42	,692
Plt (tedavi öncesi) & Plt (tedavi sonu)	42	,000*

Tablo 18: SOF içeren rejimi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar verilerinin istatistiksel verileri

Hastaların SVR12 elde etmelerinde cinsiyetin de anlamlı fark yaratmadığı görüldü (p=0,4) (Tablo-19).

Cinsiyet	SVR Başarısız	SVR Başarılı	Toplam
Erkek	1	28	29 (%96,5)
Kadın	0	42	42 (%100)
Toplam	1	70	71 (%98,6)

Tablo 19: Cinsiyete göre SVR12 oranları

Hastaların tedaviye başladıktan sonra 4. Haftadaki HCV-RNA düzeylerine bakılarak RVR oranları da değerlendirildi. Tüm hastalarda RVR'ye ulaşıldı. HCV RNA düşüşü anlamlı olarak değerlendirildi (p=0).

11. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdirdiğimizde Türkiye’de geri ödemesi olan her iki kombinasyonun da kronik viral hepatit C tedavisinde çok etkili olduğu görülmektedir. Bu etkinlik hastaların sirozunun olup olmaması, tedavi deneyimli veya naif olması, HCV genotipi, ya da cinsiyet ayırt etmeksizin tüm hasta gruplarında gözlenmiştir.

Kronik hepatit C enfeksiyonu, ileri dönemde kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HCC ile bunların komplikasyonlarının gelişmesine neden olabileceğinden; hem hastaların yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmakta, hem de maliyeti yüksek tedavilere gereksinim doğurmaktadır. Bu nedenle hastalıktan korunma çok önemlidir. Tedavi maliyetli olsa da ileride oluşabilecek komplikasyonların tedavisi için harcanmak zorunda kalınacak miktar düşünüldüğünde, tedavi maliyet etkin olarak görülmektedir. DAA’ların kullanılmaya başlanmasından önce geleneksel IFN bazlı tedavilerden fayda görebilecek hastaları belirlemek için birçok faktöre bakılmaktaydı; ancak DAA ve HTA döneminde birçok farklı hasta gruplarında artık tedaviye optimal yanıt alınmaktadır. Kronik viral hepatit C için tedaviye yanıt SVR’ye ulaşılmasıdır. SVR elde edilen hastalarda karaciğer fibrozisinde gerileme, HCC insidansında azalma, karaciğer yetmezliği ve karaciğerle ilişkili ölümlerde azalma ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme elde edilebilmektedir.

Kronik viral hepatit C tedavisi son birkaç yılda önemli ölçüde değişmiş ve başarı belirgin olarak artmıştır. Daha önceki çok uzun süren, belirgin yan etkileri olan, ancak başarısı çok düşük olan tedavilerden; tamamı oral, minimal yan etkisi olan, çok daha kısa süreli ve hasta bakımından konforlu tedavilere geçilmiştir.

Çalışmamızda, ülkemizde onaylı ve geri ödemede olan SOF ile PrOD tedavilerinin literatürde yer alan çalışmalarda elde ettikleri tedavi başarısının kendi hastalarımızda da elde edilip edilmediğini araştırmayı amaçladık. Hastalarımızdaki tedavi başarısına genel olarak bakıldığında yapılan çalışmalar ile benzer başarı oranları olduğunu gözlemledik.

Tedavi başarısını etkileyen faktörlere bakıldığında, SVR oranını etkileyen en önemli faktör karaciğerdeki fibrozisin evresi gibi görünmektedir. Yapılan çalışmalarda, hem tedavi deneyimli hem de tedavi naif hastalarda, non invaziv fibrozis ölçümü ile bakılan FIB-4 skorunun >3.25 olması, bizim de çalışmamızda değerlendirdiğimiz kombinasyonların tümünde, başarılı tedavi için negatif bir prediktör olarak görülmüştür.³⁸⁵

Bizim çalışmamızda karaciğer biyopsisi, biyoşimik ve radyolojik değerlendirme kullanılmış olup, FIB-4 değerleri güncel çalışmada yer almamıştır.

Çalışmamızda SOF içeren (SOF/LDV, SOF/LDV/RBV, SOF/RBV) tedavilerden birini alan HCV GT-1, GT-3 ve GT-4 ile enfekte hastalarda SVR12'ye ulaşma oranı %100 idi. IFN'suz tedavi rejimlerinde SOF etkinliği daha önce bahsedilen birçok Faz-3 çalışmasında kanıtlanmış olmakta birlikte, ülkemizde ve dünyada bu tedavi ile elde edilen gerçek yaşam verilerindeki etkinlik Faz-3 çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Özellikle ION-3³⁸⁶ çalışmasında sirozu olmayan hastalarda, 8 haftalık SOF/LDV tedavisi ile de 12 haftalık tedaviyle eşit etkinlik gözlenmiştir. Siroz varlığında 8 haftalık tedavi, hem daha düşük SVR hem de daha çok relaps oranı ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle 8 haftalık tedavi yalnızca sirozu olmayan tedavi naif hastalarda etkin ve maliyeti düşürücü bir tedavi olarak önerilmektedir. Bizim çalışma grubumuzda 8 hafta tedavi verilen hasta bulunmamaktadır.

Flisiak ve ark.³⁵⁶ nın yaptığı prospektif çalışmada SOF/LDV±RBV tedavisini alan 86 hasta incelenmiştir. Bu çalışmaya alınan hastalar 20-86 yaşları arasında, %82,6'sı (71/86) GT-1b ile enfekte, %50'si (43/86) sirotik, %52,3'ü (45/86) de daha önceden peg-IFN alan tedavi deneyimli ve %38,5'i (33/86) de yanıt alınamayan hastalar olup, tedavi naif ve sirozu olmayan (fibrozis skoru en fazla 2 olan) hastaların 10 tanesine RBV'siz 8 hafta SOF/LDV verilmiştir. Bu hastaların hepsinde SVR12 elde edilmiştir. Tedavi sonunda tüm hastaların %94,2'sinde SVR12 'ye ulaşılmıştır. Yanıt elde edilemeyen hastaların hepsinin sirotik olduğu (fibrozis skoru>2 ve Child>A) ve albümin düzeylerinin <3 g/dL olduğu görülmüştür. Biri GT-2, biri de GT-4 ile enfekte 2 hastada tedavi sırasında yeniden viral alevlenme görülmüş ve biri subtipi belirlenemeyen GT-1, biri GT-3 ve biri de GT-5 olan 3 hastada ise SVR12 elde edildikten sonra relaps görülmüştür. Bizim çalışmamızda farklı olarak sirozu olan ve olmayan tüm hastalarda viral yanıt elde edilmiştir. Relaps görülen hasta sirozu olmayan, kronik böbrek hastalığı nedeniyle hemaodiyalize giren bir hasta olup PrOD tedavisi almıştır.

SOF ile GT-1 hastalarda etkinliğin değerlendirildiği daha çok sayıda hastanın dahil edildiği gözlemsel bir kohort çalışmasında,³⁵⁵ 252 hastaya 8 hafta, 574 hastaya 12 hafta olmak üzere, hepsi tedavi naif toplamda 826 hastaya SOF/LDV tedavisi verilmiştir. Hastaların %71'i (587/826) sirotik olup, 8 hafta tedavi alanlarda SVR12 oranı %95,2 ve 12

hafta tedavi alanlarda SVR12 %95,3 olarak saptanmış ve tedavi süresine, fibrozis evresine veya genotipe göre SVR12 oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Relaps görülen 9 hastanın 7 tanesi GT-1a, 1 tanesi de subtipi belirlenemeyen GT-1 ile enfekte hasta iken, 8 hafta tedavi alan 3 hastanın da GT-1a subtipinde olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalar da özellikle GT-1a ile daha sık relaps oranları göstermiştir.

Günümüzde SOF içeren rejimlerin, tüm GT ve subtiplerde SVR oranları değişmekle birlikte etkin olduğu bilinmektedir. SOF tedavisinin etkinliğinin GT-1 dışı genotipler üzerinde incelendiği çalışmalarda yine yüksek oranda SVR elde edilmiştir. Wehmeyer ve ark.³⁸⁷ nın yaptığı prospektif bir gerçek yaşam çalışmasında GT-3 ile enfekte 342 hasta prospektif olarak incelenmiş ve “tedavisi zor” olarak nitelendirilen, sirotik, HIV ile ko-enfekte ve tedavi deneyimli hasta gruplarında da SOF/DCV±RBV ve SOF/LDV±RBV kombinasyonlarının etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diğer çalışmalarda etkinliği gösterilemeyip³⁸⁸ güncel kılavuzlarda GT-3 için önerilmeyen LDV de bu çalışmada diğer kombinasyonlar ile benzer etkinlikte bulunmuştur. Kılavuzların önerisine ters düşen bu durum hasta sayısının az olmasıyla ilişkilendirilmiş. Yine Moser ve ark.³⁸⁹ da pangenotipik NS5A inhibitörlerinin kullanılmadığı (DCV mevcut olmayan ülkelerde) SOF/LDV+RBV kombinasyonunun da GT-3 tedavisinde etkin bir alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmiştir.

SOF ile yapılan NEUTRINO faz 3 çalışmalarında³⁴¹ GT-4 ile enfekte hastalarda da %96 oranında SVR’ye ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda 4 tane GT-3, 5 tane GT-4 ile enfekte hasta bulunmaktaydı. Bunlardan 2 GT-4 hastasında PrOD tedavisi, kalan hastalarda SOF tedavisi verilmişti ve hepsinde SVR12 elde edildiği görüldü.

Ülkemizdeki diğer tedavi alternatifi olan PrOD (PrOD±RBV) rejimini alan hastalarımızda SVR12 oranı %96,7 (30/31) olarak bulundu. SVR12 elde edilemeyen tek hasta daha önce de belirtildiği gibi sirozu olmayan, hemodiyalize giren, GT-1b ile enfekte olan hasta idi. PrOD ile elde edilen SVR12 oranı ile SOF ile elde edilen SVR12 arasında anlamlı fark bulunmadı (GT-1 ler için p=0,46; tüm genotiplerde p=0,43). PrOD ile SVR oranlarının değerlendirildiği gerçek yaşam çalışmalarında da yüksek SVR oranları elde edilmiştir.

Perelló ve ark.³⁹⁰ nın İspanya’da GT-1 ve GT-4 ile enfekte hastalar üzerinde yaptığı ulusal bir retrospektif çalışmada toplamda 291 hasta değerlendirilmiş ve SVR12 elde

edilme oranı %96,2 (252/291) olarak bulunmuştur. SVR oranlarında genotipe veya fibrozis derecesine göre anlamlı farklılık görülmemiştir. Hastaların ayrıca tedavinin 4. haftasındaki HCV RNA düzeyleri de değerlendirilmiş ve 215'inde yanıt görülmüş, 58'inde görülmemiştir. SVR12'ye ulaşamayan 12 hasta olmuş ve bunların hepsinin RVR yanıtı elde edilemeyen hastalar olduğu görülmüştür. Alt grup analizlerine bakıldığında GT-4 ile enfekte hastalarda SVR12 %100, GT-1a'da %96,9; GT-1b'de %96,1; subtipi belirlenemeyen GT-1'de %75 olarak bulunmuştur. Sirozu olan hastalarda SVR12 %95,3; olmayanlarda %98,7 saptanmıştır. Tedavi naif hastalarda bu oran %93,1 iken, tedavi deneyimli olup önceki tedaviye yanıtızsız hastalarda %98,1; önceki tedaviyle relaps görülen hastalarda %100 olarak bulunmuştur. MELD skoru 10'un altında olan hasta grubunda %99, 10'un üzerindeki grupta %81,6 başarı elde edilmiştir. Yine albümin düzeylerine göre incelendiğinde >3,5 g/dL albümin düzeyinde SVR12 %98; <3,5 g/dL olanlarda %84,2 bulunmuştur. Diğer alt grup analizlerinde SVR oranlarındaki farklılık anlamlı görülmezken; MELD skorunda, albümin düzeyindeki farklılık anlamlı olarak bulunmuştur (p değerleri <0,01). Aynı durum bilirubin düzeyi yüksekliğinde ve özefagial varis varlığında da gözlenmiştir.

Yalnızca GT-1 ile enfekte hastaların incelendiği başka bir gerçek yaşam verisinde Flisiak ve ark.³⁹¹ 209 hastayı prospektif olarak incelemiş ve hastalarda %99 (207/209) oranında SVR12 elde etmişlerdir. Sirozu olan 119 hastanın 117'sinde (%98,3) SVR12'ye ulaşılmıştır. Dekompansasyon öyküsü olan 11 hasta ve karaciğer nakli öyküsü olan 21 hasta da buna dahildir. Her ne kadar güncel bilgilerle Child Pugh B ve üzeri hastalarda ve karaciğer nakilli hastalarda önerilmese de, bu çalışmada karaciğer yetersizliği orta seviye olan hastaların da PrOD tedavisinden fayda görebileceği belirtilmektedir.

GT-4 üzerinde yapılan çalışmalarda da buna benzer sonuçlar elde edilmiş ve dekompanasyon riski yüksek hastalarda PrOD önerilmemiştir.³⁹² Bizim çalışmamızda GT-4 ile enfekte sirozu olmayan 2 hasta PrOD+RBV almış ve SVR12 ye ulaşılmıştır. Ancak bu veri hasta sayısının az olması nedeniyle karaciğere yan etkileri açısından güncel çalışmaları desteklememektedir.

Kronik hepatit C hastalarında komorbidite eşlik edip etmemesi de tedavi kararında önemlidir. Örneğin kronik böbrek hastalığında veya idame diyaliz tedavisi altında olan hastalarda HCV mortalitesi artmıştır. Fabrizi ve ark.³⁹³ kronik HCV enfeksiyonunun

hemodiyaliz hastalarındaki etkilerini incelemiş ve bu hastalarda HCV negatif hemodiyaliz hastalarına göre karaciğer ilişkili mortalitenin 1.57 kat artmış olduğunu saptamışlardır. ABD’de yapılan başka bir çalışmada da 13.000’den fazla hemodiyaliz hastası incelenmiş ve kronik HCV enfeksiyonu olanlarda tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin arttığı görülmüştür.³⁹⁴

Özellikle idame hemodiyaliz alan hastalarda tedavi seçimi önem arz etmektedir. Tüm genotiplerde ve fibrozis evresinde oldukça etkili olan SOF, renal ekskresyonu fazla olması nedeniyle eGFR<30 mL/dk/1,73m² olan hastalarda çalışılmadığından önerilmemektedir;³⁹⁵ çünkü SOF’un aktif metaboliti olan GS331007 renal yolla atılır ve düzeyi eGFR<30 mL/dk/1,73m² olan hastalarda oldukça yüksektir. Bu metabolitin ve ilacın potansiyel toksisitesi insan çalışmalarında belirlenememektedir; ancak hayvan çalışmalarında kardiyovasküler ve hepatik toksisite belirtilerini arttırmıştır. SOF tedavisinin renal yetmezliği olan hastalardaki etkinliğinin ve güvenliliğinin değerlendirildiği HCV-TARGET çalışmasında 1789 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların klinik özellikleri; 73 tanesinde eGFR<45 mL/dk/1,73m² (18’inde <30 mL/dk/1,73m²) olup 5’i hemodiyaliz tedavisi almakta olarak belirtilmiştir. Tüm hastaların %72’si GT-1, %17’si GT-2, %9’u GT-3, %2’si de GT-4/6 ile enfekte olduğu saptanmıştır. eGFR<45 mL/dk/1,73m² olan hastalar diyalize giren hastalar da dahil olmak üzere SOF içeren rejimler (SOF/SMV/RBV, SOF/RBV, SOF/RBV/peg-IFN) ile tedavi edilmiş ve tüm eGFR gruplarında SVR %82-83 şeklinde eşit oranda gözlenmiştir. Ancak eGFR<45 mL/dk/1,73m² olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık anemi, renal fonksiyonda kötüleşme ve ciddi yan etkiler görülmüştür. RBV’siz tedavi alan grupta da aynı ilişki bulunmuştur. eGFR<30 mL/dk/1,73m² ve 31-45 mL/dk/1,73m² arasında olan hastalarda benzer etkinlik ve güvenlilik sonuçları gözlenmiştir.³⁹⁶ Ayrıca başka bir çalışmada SOF/LDV kombinasyonu verilerek etkinlik ve güvenlilik değerlendirilmiştir.³⁹⁷ Dahil edilen hasta sayısı 21 olması nedeniyle çalışma kısıtlı olsa da, eGFR normal olan hastalar ile benzer SVR oranları elde edilmiştir. Verilen tedavide terapötik ilaç dozları monitörize edilmediğinden doz ayarlı tedavi konusunda değerlendirme yapılamamıştır. Güvenliliği arttırmak amacıyla yalnızca tedavi naif ve sirozu olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma yapıldığı sırada renal yetmezlikte bu kombinasyonla ilgili yeterliliği olmadığından hastalar yakın takip edilmiş ve standart dozun yarısı

uygulanmıştır. Bu nedenle eşlik eden siroz varlığı durumları için daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronik böbrek hastalığı veya diyaliz tedavisinde olan hastalarda bugün için 2 tedavi rejimi onaylanmıştır: EBR/GZR ve GLC/PIB (sırasıyla C-SURFER ve EXPEDITION-4 çalışmaları ile).³⁹⁸ Ancak ülkemizde ikisi de onaylı değildir.

Ülkemizde onaylı olup kronik böbrek hastalığı veya idame diyaliz tedavisinde olan hastalarda kullanılan rejim PrOD kombinasyonudur. Bu kombinasyonun renal yetmezliği olan hastalarda değerlendirildiği faz-3 çalışmalarında tedavi sonunda renal fonksiyonda anlamlı bozulma görülmemiştir. Yalnızca evre-1 kronik böbrek hastalığı olanlarda takiplerinin 52. Haftasında ortalama GFR'de düşüş görülmüş, ancak klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Düşüşün nedeni olarak evre-1 kronik böbrek hastasında sıklıkla, GFR normal olan hastalarda da düşüşe neden olan BMI>30 kg/m² ve HOMA-IR>3 parametreleri gösterilmiştir. Aynı zamanda uzun süre takip edilen hastaların yaşa bağlı GFR düşüşleri de buna neden olarak düşünülmüştür.³⁹⁹ Güncel meta-analizlerde eGFR<30 mL/dk/1,73m² olup PrOD kombinasyonu ile HCV tedavisi alan hastaların %40'ında GFR değerlerinde %20'ye varan artış gözlenmiştir. Bu olumlu sonuca göre, HCV enfeksiyonu tedavi edilen kronik böbrek hastalarında PrOD±RBV kombinasyonu SDBH gelişimi yavaşlatabilir ve uzun vadede mortaliteyi azaltabilir.

Karaciğer nakli sonrası rekürren HCV enfeksiyonu tedavisi zor bir hasta grubu olmuştur. Peg-IFN tedavileri bu hastalarda çok düşük (%18-43) SVR başarısı sağladığı gibi birçok yan etkiye neden olmaktadır. Daha sonrasında gelen 1. Kuşak PI BOC ve TVR de SVR bir miktar artsa da yan etki profili benzerdi ve güvenilirlik açısından yetersizdi. Ayrıca beraberinde verilen immunsupresif ilaçlar ile etkileşim sık görülmekteydi. Günümüzde kullanıma giren IFN'suz DAA kombinasyonları farklı etki mekanizmaları, düşük yan etki insidansı ile karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların HCV tedavisinde çok başarılı sonuçlar vermektedir. Karaciğer naklinden sonra özellikle pangenotipik NS5B inhibitörü SOF ve pangenotipik NS5A inhibitörü DCV kombinasyonunun incelendiği ALLY-1 çalışmasında, bu tedavi tüm genotiplerde etkili bulunmuştur.⁴⁰⁰

Mısır'da karaciğer nakli yapılmış, GT-4 ile nüks görülen 190 hasta ile yapılan prospektif bir çalışma'da SOF içeren rejimler (SOF/RBV, SOF/SMV, SOF/DCV, SOF/LDV±RBV) ile SVR oranı %89,5 saptanmıştır. Çalışmada kombinasyonlar ile SVR

başarısında anlamlı fark gözlenmemiştir. Yan etkiler arasında anemi (özellikle SOF/RBV alan grupta), geçici hiperbilirubinemi (SOF/SMV alan gruptan 13 hastada), 8 hastada akut hücrel rejeksiyon (%4,2) ve 2 hastada HCC (%1) olarak gözlenmiştir. Rejeksiyon ve HCC gelişimi ile 2 hastanın tedavi sonrasında ölümü altta yatan karaciğer hastalığı ilişkilendirilmiş ve HCV tedavisine bağlı olarak düşünülmemiştir.

ABD’de yapılan retrospektif bir çalışmada da SOF tedavisinin yaygınlaşmasıyla karaciğer transplantasyon listesinde bekleyen hastaların mortalitesinde azalma görülmüş ve listedeki HCV olmayan hastalar ile benzer mortaliteye sahip oldukları saptanmıştır.⁴⁰¹

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da, Akın ve ark. 12 renal, 11 karaciğer nakilli hastaya SOF/LDV±RBV tedavisi uygulamış ve RBV alan hastalarda anlamlı olarak görülen anemi haricinde, bu kombinasyonu güvenli olarak bulmuşlardır.⁴⁰²

11.1. ÇALIŞMANIN EKSİKLİKLERİ

Çalışmanın bizce en önemli eksiklikleri şunlardır:

1. Çalışmanın retrospektif olması,
2. Yan etkilerin kaydedilmemesi, dosya kayıtlarından ya da elektronik verilerden ulaşılamaması,
3. BMI bakılmamış olması,
4. Hasta sayılarının az olması, alt gruplarda da karaciğer nakli, diyaliz gibi ek özelliklere sahip hasta sayılarının da az olması,
5. Hastaların tedavi sonrası takip süresinin kısa olması,
6. Nüks hastadaki olası sebeplerin (İlacın doğru kullanılmayışı, ilaç etkileşimleri, ilaca direnç gibi) relaps görülen hasta sayısının az olması nedeniyle incelenememesi

12. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniğimizde takip ettiğimiz hastalarımızda, kronik viral hepatit C tedavisi için DAA kullanımı ile elde edilen kalıcı viral yanıt oranlarını araştırdık.
 - a. SOF içeren kombinasyonlar (SOF/LDV, SOF/RBV, SOF/LDV/RBV) ve PrOD tedavileri GT-1,3,4 hastalarımızda uygun endikasyonla verildiğinde yüksek oranda etkindir.
 - b. İlaçların yüksek etkinlikleri nedeniyle ileride hepatit C virüsünün eradike olması açısından umut vadedicidir.
2. Mevcut tedaviler ile kalıcı viral yanıtı ulaşamayan ya da relaps görülen hastalar için ülkemizde onaylanacak yeni rejimlere ihtiyaç vardır.
3. İlaçların yüksek maliyeti nedeniyle, her ne kadar etkin de olsalar, hastalığın yayılmasının engellenmesinde en önemli yol enfeksiyondan korunmak olmalıdır.

13. ÖZET

Kronik Viral Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Direkt Etkili Antiviral Ajanların Etkinliğinin Farklı Hasta Gruplarında İncelenmesi

Giriş: Kronik viral hepatit C (KVHC) tüm dünyada 180 milyon kişiyi etkileyen, tedavi edilmediğinde önemli sağlık sorunlarına yol açan ve ölüme neden olan önemli bir enfeksiyondur. Son yıllarda kronik hepatit C tedavisinde yaşanan gelişmeler ile tedavi başarısı %90'ların üzerine çıkmıştır. Dünya'da birçok ülkede kullanıma giren bu DAA ajanlar ülkemizde de 07.10.2016 tarihli Sağlık Uygulama Tebliği ile geri ödeme kapsamına alınmış ve kullanılmaya başlanmıştır. Biz de çalışmamızda Gastroenteroloji polikliniğimizde takip ettiğimiz kronik viral hepatit C hastalarımızda tedavi öncesi, tedavi süreci ve tedavi sonrası 12. hafta verilerini değerlendirerek bu ilaçların ne derece etkin olduklarını araştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniği'nde, 2005-2018 yılları arasında tanı almış ve takiplerinde DAA ajanlardan biri verilmiş olan 83 hasta dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi ve tedavi bitimi sonrası SVR12 yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların %43,4'ü (36/83) erkek, %27,7'si (23/83) sirotik, %18,1'i (15/83) tedavi deneyimli, %18,1'i (15/83) hemodiyalize girmekte idi, %2,4'ünde (2/83) karaciğer nakli öyküsü mevcuttu; 48'ine sofosbuvir, 35'ine paritaprevir / ritonavir / ombitasvir + dasabuvir içeren tedavi kombinasyonları verilmişti. Hastaların 76'sında tedavi sonu verileri değerlendirildi ve bunların tamamında tedavi sonu yanıt alındığı görüldü. Tedavi sonrası 12. Haftada HCV RNA düzeylerine bakıldığında %98,6 (70/71) oranında SVR12 yanıtı elde edildiği görüldü. Relaps görülen 1 hasta PrOD tedavisi verilmiş, sirozu olmayan ve diyalize giren hastaydı. Hastaların SOF/ PrOD tedavisi alanları arasında ve yine sirotik/non sirotik, tedavi deneyimli/tedavi naif, diyalize giren/girmeyen, kadın/erkek gibi alt grupları arasında SVR12 oranlarında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Kronik hepatit C tedavisinde SVR, viral küre gösteren en önemli faktörlerden biridir. Ülkemizde kullanıma giren sofosbuvir ve paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir kombinasyonları SVR'ye ulaşmada çok etkin olan tedavilerdir.

Anahtar kelimeler: Kronik viral hepatit C, DAA ajan, Sofosbuvir, PrOD

14. ABSTRACT

Introduction: Chronic viral hepatitis C (CVHC) is an important infection that affects 180 million people all over the world, leading to significant health problems and causing to death when not to treated. In recent years, the success rate of treatment in chronic hepatitis C has increased over 90% through advances in treatment of CVHC. These DAA agents, which have been used in many countries around the world, have been included in the scope of repayment with the Health Implementation Communiqué dated 07.10.2016 in our country and started being used. In our study, we aimed to investigate the effectiveness of these drugs in our chronic viral hepatitis C patients who were followed in our Gastroenterology outpatient clinic by evaluating the data before, during and 12th week after the treatment.

Material and Method: 83 patients who were diagnosed between 2005-2018 in Kocaeli University Medical Faculty Hospital Internal Diseases Gastroenterology Outpatient Clinic and who were given one of DAA agents during their follow up were included in our study. The data of the patients were analyzed retrospectively and the viral responses at the 12th week after the end of the treatment were evaluated.

Results: Of the patients included in the study, 43.4% (36/83) were male, 27.7% (23/83) were cirrhotic, 18.1% (15/83) treatment experienced, 18.1% (15/83) were undergoing hemodialysis, 2.4% (2/83) had a history of liver transplantation, 48 of them were given sofosbuvir, and 35 were treated with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir. End-of-treatment data were evaluated in 76 of the patients and it's observed that all of them had end-of-treatment response. According to their HCV RNA levels at 12th week after treatment, SVR12 response was observed in 98.6% (70/71). One patient who had relapse was treated with PrOD, had no cirrhosis and was undergoing dialysis. No significant difference was observed in the SVR12 ratios between SOF and PrOD patients and the subgroups of patients even in cirrhotic or non-cirrhotic, treatment experienced or treatment naive, receiving or nonreceiving dialysis treatment and female or male.

Conclusion: In the treatment of chronic hepatitis C, SVR is one of the most important factors showing viral cure. The use of sofosbuvir and paritaprevir / ritonavir / ombitasvir + dasabuvir combinations in our country are very effective in achieving SVR.

Keywords: Chronic viral hepatitis C, DAA agents, Sofosbuvir, PrOD



15. KAYNAKLAR

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-1342. doi:10.1002/hep.26141.
2. Westbrook RH DG. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1):58-68.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-982.
4. Chang W.K K-M. Chronic Hepatitis C virus; virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol Rev*. 2013;19:17-25.
5. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural Biology of Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2004;39(1):5-19. doi:10.1002/hep.20032.
6. Lindenbach BD RC. Flaviviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. In: *Lippin- Cott Williams & Wilkins*. ; 2001:991-1042.
7. Hijikata M, Mizushima H, Akagi T, Mori S, Kakiuchi N, Kato N, Tanaka T et al. Two distinct proteinase activities required for the processing of a putative nonstructural precursor protein of hepatitis C virus. *J Virol*. 1993;67:4665-4675.
8. Walewski JL, Keller TR, Stump DD BA. Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame. *RNA*. 2001;7:710-721.
9. Xu Z, Choi J, Yen TS, Lu W, Strohecker A, Govindarajan S, Chien D et al. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *Embo J*. 2001;20:3840-3848.
10. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *J Virol*. 1993;67(3):1385-1395. doi:10.1093/gerona/glq113.
11. Barba G, Harper F, Harada T, et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94(4):1200-1205. doi:10.1073/pnas.94.4.1200.

12. Yasui K, Wakita T, Tsukiyama-Kohara K, et al. The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. *J Virol.* 1998;72(7):6048-6055.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=110410&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
13. McLauchlan J, Lemberg MK, Hope G, Martoglio B. Intramembrane proteolysis promotes trafficking of hepatitis C virus core protein to lipid droplets. *EMBO J.* 2002;21(15):3980-3988. doi:10.1093/emboj/cdf414.
14. Rouille Y, Delgrange D, Roingard P, et al. Subcellular localization of hepatitis C virus structural proteins in a cell culture system that efficiently replicates the virus. *J Virol.* 2006;80(6):2832-2841. doi:10.1128/JVI.80.6.2832.
15. Chen SY, Kao CF, Chen CM, et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem.* 2003;278(1):591-607. doi:10.1074/jbc.M204241200.
16. Santolini E, Migliaccio G, Monica NLA, Molecolare B, Pomezia PA, La Monica N. Biosynthesis and biochemical properties of the hepatitis C virus core protein. *J Virol.* 1994;68(6):3631-3641. <http://jvi.asm.org/cgi/content/long/68/6/3631>.
17. Suzuki R, Matsuura Y, Suzuki T, et al. Nuclear localization of the truncated hepatitis C virus core protein with its hydrophobic C terminus deleted. *J Gen Virol.* 1995;76(1):53-61. doi:10.1099/0022-1317-76-1-53.
18. Ray RB, Lagging LM, Meyer K, Ray R. Hepatitis C Virus Core Protein Cooperates with ras and Transforms Primary Rat Embryo Fibroblasts to Tumorigenic Phenotype. *J Virol.* 1996;70(7):4438-4443.
19. Chen C-M, You L-R, Hwang L-H, Lee Y-H. Direct interaction of hepatitis C virus core protein with the cellular lymphotoxin-b receptor. *J Virol.* 1997;71(12):9417-9426.
20. Matsumoto M, Hsieh TY, Zhu N, et al. Hepatitis C virus core protein interacts with the cytoplasmic tail of lymphotoxin-beta receptor. *J Virol.* 1997;71(2):1301-1309.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8995654.

21. Zhu N, Khoshnan A, Schneider R, et al. Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis. *J Virol*. 1998;72(5):3691-3697.
22. Ray RB, Steele R, Meyer K, Ray R. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem*. 1997;272(17):10983-10986. doi:10.1074/jbc.272.17.10983.
23. Dolar ME. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu. In: *Klinik Karaciğer Hastalıkları, Patofizyoloji, Tanı, Tedavi*. ; 2002:247-283.
24. JL., Mandell GL, Bennett JE DR. Chronic Viral Hepatitis C. In: *Principals of Infectious Diseases*. New York: Churcill Livingstone. ; 2010:1593-1617.
25. Sciences M. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Med Sci*. 1996;93(December):15394-15399. doi:10.1073/pnas.93.26.15394.
26. Kato N, Sekiya H, Ootsuyama Y. Humoral immune response to hypervariable region 1 of the putative envelope glycoprotein (gp70) of hepatitis C virus. *J Virol*. 1993;67(7):3923-3930. doi:10.1016/0928-4346(94)00157-Z.
27. von Hahn T, Yoon JC, Alter H, et al. Hepatitis C Virus Continuously Escapes From Neutralizing Antibody and T-Cell Responses During Chronic Infection In Vivo. *Gastroenterology*. 2007;132(2):667-678. doi:10.1053/j.gastro.2006.12.008.
28. Jones CT, Murray CL, Eastman DK, Tassello J, Rice CM. Hepatitis C Virus p7 and NS2 Proteins Are Essential for Production of Infectious Virus. *J Virol*. 2007;81(16):8374-8383. doi:10.1128/JVI.00690-07.
29. Pavlović D, Neville DCA, Argaud O, et al. The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine. *FEBS Lett*. 2003;535(10):34-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560074>.
30. Lorenz IC, Marcotrigiano J, Denrzer TG et al. Structure of the catalytic domain of the hepatitis C virus NS2-3 protease. *Nature*. 2006;442:831-835.
31. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, Wiley TE, Perelson AS, Layden TJ. Dose-

- dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with interferon alfa. *Hepatology*. 1997;26(1):226-231. doi:10.1002/hep.510260130.
32. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ PA. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science (80-)*. 1998;282:103-107.
 33. Agnello V, Abel G, Elfahal M, Knight GB, Zhang Q-X. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Pnas*. 1999;96(22):12766-12771. doi:10.1073/pnas.96.22.12766.
 34. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J*. 2002;21(19):5017-5025. doi:10.1093/emboj/cdf529.
 35. Gardner JP, Durso RJ, Arrigale RR, Donovan GP, Maddon PJ, Dragic T OW. L-SIGN (CD 209L) is a liver-specific capture receptor for hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(8):4498-4503.
 36. Lozach PY, Lortat-Jacob H, De Lacroix de Lavalette A, et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J Biol Chem*. 2003;278(22):20358-20366. doi:10.1074/jbc.M301284200.
 37. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, Galli G, Falugi F, Petracca R, Weiner AJ, Houghton M, Rosa D, Grandi G AS. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science (80-)*. 1998;282(5390):938-941.
 38. Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, Syder AJ, Panis M, Wölk B, Hatzioannou T, McKeating JA, Bieniasz PD RC. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*. 2007;446(7137):801-805.
 39. Grove J, Huby T, STAMATAKI Z, et al. Scavenger receptor BI and BII expression levels modulate hepatitis C virus infectivity. *J Virol*. 2007;81(7):3162-3169. doi:10.1128/JVI.02356-06.
 40. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL LJ. *Harrison's Principles of Internal Medicine.*; 2018.

41. Lerat H, Berby F, Trabaud MA, et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J Clin Invest.* 1996;97(3):845-851.
doi:10.1172/JCI118485.
42. Shimizu YK, Igarashi H, Kanematu T, et al. Sequence analysis of the hepatitis C virus genome recovered from serum, liver, and peripheral blood mononuclear cells of infected chimpanzees. *J Virol.* 1997;71(8):5769-5773.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9223464><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC191830>.
43. Chang TT, Young KC, Yang YJ, Lei HY, Wu HL. Hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells: Comparing acute and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1996;23(5):977-981.
doi:10.1053/jhep.1996.v23.pm0008621178.
44. Navas S, Martín J, Quiroga J a, Castillo I, Carreño V. Genetic diversity and tissue compartmentalization of the hepatitis C virus genome in blood mononuclear cells, liver, and serum from chronic hepatitis C patients. *J Virol.* 1998;72(2):1640-1646.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=124648&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
45. Zehender G, Meroni L, De Maddalena C, Varchetta S, Monti G GM. Detection of hepatitis C virus RNA in CD19 peripheral blood mononuclear cells of chronically infected patients. *J Infect Dis.* 1997;176(5):1209-1214.
46. Lanford RE, Chavez D, Chisari F V, Sureau CC-P. Lack of detection of negative-strand hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and other extrahepatic tissues by the highly strand-specific rTth reverse transcriptase PCR. *J Virol.* 1995;69(12):8079-83 ST-Lack of detection of negative-strand.
doi:10.1039/C4TA03356F.
47. T. L, M. R, L.-F. W, J. C, H. V, J. R. Hepatitis C virus negative strand RNA is not detected in peripheral blood mononuclear cells and viral sequences are identical to those in serum: A case against extrahepatic replication. *J Gen Virol.* 1997;78(11):2747-2750. doi:10.1099/0022-1317-78-11-2747.
48. 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-S57. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.027.
49. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161-176. doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
 50. Abdel-Wahab MF, Zakaria S, Kamel M, Abdel-Khaliq MK, Mabrouk MA, Salama H, Esmat G, Thomas DL SG. High seroprevalence of hepatitis C infection among risk groups in Egypt. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;51(5):563-567.
 51. Kamel MA, Ghaffar YA, Wasef MA, Wright M, Clark LC MF. High HCV prevalence in Egyptian blood donors. *Lancet.* 1992;340(8816):427.
 52. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9633-9652. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9633.
 53. Osella AR, Misciagna G, Leone A, Di Leo A, Fiore G. Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of Southern Italy. *J Hepatol.* 1997;27(1):30-35. doi:10.1016/S0168-8278(97)80276-0.
 54. Chiamonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: A case-control study in Italy. *J Hepatol.* 1996;24(2):129-134. doi:10.1016/S0168-8278(96)80020-1.
 55. Nakashima K, Ikematsu H, Hayashi J, Kishihara Y, Mutsutake A KS. Intrafamilial transmission of hepatitis-C virus among the population of an endemic area of Japan. *JAMA.* 1995;274(18):1459-1461.
 56. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: A community-based survey in southern Italy. *Hepatology.* 1997;26(4):1006-1011. doi:10.1002/hep.510260431.
 57. Prati D, Capelli C, Silvani C, et al. The incidence and risk factors of community-acquired hepatitis C in a cohort of Italian blood donors. *Hepatology.*

- 1997;25(3):702-704. doi:10.1002/hep.510250335.
58. Noguchi S, Sata M, Suzuki H, Mizokami M TK. Routes of transmission of hepatitis C virus in an endemic rural area of Japan. Molecular epidemiologic study of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis*. 1997;29(1):23-28.
 59. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355(9207):887-891. doi:10.1016/S0140-6736(99)06527-7.
 60. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-1026. doi:10.1016/j.cmi.2015.06.028.
 61. Fabrizi F, Messa P. The epidemiology of HCV infection in patients with advanced CKD/ESRD: A global perspective. *Semin Dial*. 2018;sdi.12757. doi:10.1111/sdi.12757.
 62. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: Results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-583. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0.
 63. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998 Oct 16;47(RR-19):1-39.
 64. Mendel I, Muraine M, Riachi G, el Forzli F, Bertin C, Colin R, Brasseur G B-JC. Detection and genotyping of the hepatitis C RNA in tear fluid from patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 1997;51(3):231-233.
 65. Wang JT, Wang TH, Lin JT, Sheu JC, Lin SM CD. Hepatitis C virus RNA in saliva of patients with post-transfusion hepatitis C infection. *Lancet*. 1991;337(8732):48.
 66. Abe K IG. Transmission of hepatitis C by saliva. *Lancet*. 1991;337(8735):248.
 67. Esteban JI, López-Talavera JC, Genescà J, Madoz P, Viladomiu L, Muñoz E, Martín-Vega C, Rosell M, Allende H, Vidal X et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med*.

- 1991;115(6):443-449.
68. PhD Miriam J. Altera, MD Bruce L. Evatta, MD Harold S. Margolis et al. Public health service interagency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C.
 69. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The Risk of Transfusion-Transmitted Viral Infections. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1685-1690. doi:10.1056/NEJM199606273342601.
 70. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL, Quan S, Sayre KR, Johnson PJ, Wilber JC LA. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med*. 1992;327(13):910-915.
 71. König V, Bauditz J, Lobeck H, Lüsebrink R, Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Neuhaus R, Steffen R HU. Hepatitis C virus reinfection in allografts after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992;5:1137-1143.
 72. Desenclos J-C. Epidemiology of hepatitis C. *Rev du Prat*. 2000;50(10):1066-1070. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed5&NEWS=N&AN=2000206505>.
 73. Martins T, Narciso-Schiavon JL, de Lucca Schiavon L. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(1):105-110. doi:10.1016/S0104-4230(11)70024-0.
 74. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R NK. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Med*. 1995;74(4):212-220.
 75. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC NK. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Heal*. 1996;86(5):655-661.
 76. Ko YC, Ho MS, Chiang TA, Chang SJ CP. Tattooing as a risk of hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 1992;38(4):288-291.
 77. Sun DX, Zhang FG, Geng YQ XD. Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing

- in women. *Lancet*. 1996;347(9000):541.
78. Dusheiko GM, Smith M SP. Hepatitis C virus transmitted by human bite. *Lancet*. 1990;336(8713):503-504.
 79. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC HS. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med*. 2009;150(1):33-39.
 80. CDC C for DC and P (CDC). Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic--Nevada, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(19):513-517.
 81. Munro J, Briggs JD ME. Detection of a cluster of hepatitis C infections in a renal transplant unit by analysis of sequence variation of the NS5a gene. *J Infect Dis*. 1996;174(1):177-180.
 82. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Nakano Y, Furuta S, Nishioka K, Purcell RH AH. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):367-369.
 83. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, Tanaka T MS. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology*. 1992;16(5):1109-1114.
 84. Seeff LB, Wright EC, Zimmerman HJ, Alter HJ, Dietz AA, Felsher BF FJ. Type B hepatitis after needle-stick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med*. 1978;88(3):285-293.
 85. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, Manzin A, Navino C VG. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis*. 1993;25(2):270-271.
 86. Thomas DL, Gruninger SE, Siew C, Joy ED QT. Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America. *Am J Med*. 1996;100(1):41-45.

87. Thomas DL, Factor SH, Kelen GD, Washington AS, Taylor E Jr QT. Viral hepatitis in health care personnel at The Johns Hopkins Hospital. The seroprevalence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med*. 1993;153(14):1705-1712.
88. JL. G. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. *J Infect Dis*. 1994;170(6):1410-1417.
89. Fiore RJ, Potenza D, Monno L, Appice A, DiStefano M, Giannelli A, LaGrasta L, Romanelli C, DiBari C PG. Detection of HCV RNA in serum and seminal fluid from HIV-1 co-infected intravenous drug addicts. *J Med Virol*. 1995;46(4):364-367.
90. Liou TC, Chang TT, Young KC, Lin XZ, Lin CY WH. Detection of HCV RNA in saliva, urine, seminal fluid, and ascites. *J Med Virol*. 1992;37(3):197-202.
91. Thomas DL, Zenilman JM, Alter HJ, Shih JW, Galai N, Carella AV QT. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore--an analysis of 309 sex partnerships. *J Infect Dis*. 1995;171(4):768-775.
92. van Doornum GJ, Hooykaas C, Cuypers MT, van der Linden MM CR. Prevalence of hepatitis C virus infections among heterosexuals with multiple partners. *J Med Virol*. 1991;35(1):22-27.
93. Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, Sakamoto M, Miyazaki Y TT. Hepatitis C virus infection in spouses of patients with type C chronic liver disease. *Ann Intern Med*. 1994;120(9):748-752.
94. Chayama K, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, Arase Y, Saitoh S, Ikeda K KH. Molecular analysis of intraspousal transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1995;22(4):431-439.
95. Kao JH, Chen PJ, Yang PM, Lai MY, Sheu JC, Wang TH CD. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: the important role of infections between spouses. *J Infect Dis*. 1992;166(4):900-903.

96. Bresters D, Mauser-Bunschoten EP, Reesink HW, Roosendaal G van der PC. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet*. 1993;342(8865):210-211.
97. Everhart JE, Di Bisceglie AM, Murray LM, Alter HJ, Melpolder JJ, Kuo G HJ. Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Intern Med*. 1990;112(7):544-545.
98. Brettler DB, Mannucci PM, Gringeri A, Rasko JE FA. The low risk of hepatitis C virus transmission among sexual partners of hepatitis C-infected hemophilic males: an international, multicenter study. *Blood*. 1992;80(2):540-543.
99. Gordon SC, Patel AH, Kulesza GW, Barnes RE SA. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(12):1849-1851.
100. Osmond DH, Charlebois E, Sheppard HW, Page K, Winkelstein W, Moss AR RA. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. *J Infect Dis*. 1993;167(1):66-71.
101. Bodsworth NJ, Cunningham P, Kaldor J DB. Hepatitis C virus infection in a large cohort of homosexually active men: independent associations with HIV-1 infection and injecting drug use but not sexual behaviour. *Genitourin Med*. 1996;72(2):118-122.
102. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K IC. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(11):744-750.
103. Zanetti AR, Tanzi E NM. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1:96-100.
104. 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):437-441. doi:10.1136/bmj.317.7156.437.
105. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H AM. 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):1880-1889.
106. Ogasawara S, Kage M, Kosai K, Shimamatsu K KM. Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers. *Lancet.* 1993;341(8844):561.
 107. Resti M, Azzari C, Lega L, Rossi ME, Zammarchi E, Novembre E VA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Acta Paediatr.* 1995;84(3):251-255.
 108. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH HS. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr.* 1995;126(4):589-591.
 109. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics.* 1998;101(3 Pt 1):481-485.
 110. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet.* 2000;356(9233):904-907. doi:10.1016/S0140-6736(00)02681-7.
 111. Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW. Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *BMJ.* 1997;315(7104):333-337.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2127245&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 112. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM LS. 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):1480-1488.
 113. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D CS. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis.* 1996;174(4):690-695.
 114. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez AG, Harrison S, Urdea M, Neuwald P WJ. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol.* 1993;10:2679-2682.

115. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM GJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood*. 1994;84(4):1020-1023.
116. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A GJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med*. 1991;115(10):764-768.
117. Lam JP, McOmish F, Burns SM, Yap PL, Mok JY SP. Infrequent vertical transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 1993;167(3):572-576.
118. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown DE Jr YD. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1992;327(6):369-373.
119. Blajchman MA, Bull SB FS. Post-transfusion hepatitis: impact of non-A, non-B hepatitis surrogate tests. Canadian Post-Transfusion Hepatitis Prevention Study Group. *Lancet*. 1995;345(8941):21-25.
120. Bassett SE, Guerra B, Brasky K, et al. Protective immune response to hepatitis C virus in chimpanzees rechallenged following clearance of primary infection. *Hepatology*. 2001;33(6):1479-1487. doi:10.1053/jhep.2001.24371.
121. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH HH. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science (80-)*. 2003;302(5645):659-662.
122. Major ME, Mihalik K, Rehermann B, Nascimbeni M, Rice CM, Feinstone SM. Previously Infected and Recovered Chimpanzees Exhibit Rapid Responses That Control Hepatitis C Virus Replication upon Rechallenge. *Biosystems*. 2002;76(13):6586-6595. doi:10.1128/JVI.76.13.6586-6595.2002.
123. Weiner AJ, Paliard X, Selby MJ, et al. Intrahepatic genetic inoculation of hepatitis C virus RNA confers cross-protective immunity. *J Virol*. 2001;75(15):7142-7148. doi:10.1128/JVI.75.15.7142-7148.2001.
124. Fornis X, Payette PJ, Ma X, et al. Vaccination of chimpanzees with plasmid DNA encoding the Hepatitis C virus (HCV) envelope E2 protein modified the infection after challenge with homologous monoclonal HCV. *Hepatology*. 2000;32(3):618-

625. doi:10.1053/jhep.2000.9877.
125. Choo QL, Kuo G, Ralston R, et al. Vaccination of chimpanzees against infection by the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(4):1294-1298. doi:10.1073/pnas.91.4.1294.
126. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, et al. Mechanisms of disease Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet*. 2002;359:1478-1483.
127. Sulkowski MS, Ray SC, Thomas DL. Needlestick transmission of hepatitis C. *J Am Med Assoc*. 2002;287(18):2406-2413. doi:10.1001/jama.287.18.2406.
128. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T MJ. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1452-1457.
129. *Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu.*; 2017.
130. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B PR. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*. 1991;325(2):98-104.
131. Shimizu YK, Weiner AJ, Rosenblatt J, et al. Early events in hepatitis C virus infection of chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87(16):6441-6444. doi:10.1073/pnas.87.16.6441.
132. Abe K, Inchauspe G, Shikata T PA. Three different patterns of hepatitis C virus infection in chimpanzees. *Hepatology*. 1992;15(4):690-695.
133. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, et al. Prospective Evaluation of Community-Acquired Acute- Phase Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):951-958. doi:10.1086/428578.
134. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2005;42(1):86-92. doi:10.1002/hep.20742.
135. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 1999;29(3):908-914. doi:10.1002/hep.510290311.
136. 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):1395-1406. doi:10.1084/jem.194.10.1395.
137. Prince AM, Brotman B, Inchauspé G, Pascual D, Nasoff M, Hosein B WC. Patterns and prevalence of hepatitis C virus infection in posttransfusion non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis.* 1993;167(6):1296-1301.
 138. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, et al. The course of hepatitis C viraemia in transfusion recipients prior to availability of antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2008;15(2):120-128. doi:10.1111/j.1365-2893.2007.00900.x.
 139. Cox AL, Mosbrugger T, Mao Q, et al. Cellular immune selection with hepatitis C virus persistence in humans. *J Exp Med.* 2005;201(11):1741-1752. doi:10.1084/jem.20050121.
 140. Erickson AL, Kimura Y, Igarashi S, et al. The outcome of hepatitis C virus infection is predicted by escape mutations in epitopes targeted by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity.* 2001;15(6):883-895. doi:10.1016/S1074-7613(01)00245-X.
 141. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN MA. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1899-1905.
 142. Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, Gil C, Celis R GM. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology.* 1995;21(3):639-644.
 143. Kenny-Walsh E. Clinical Outcomes after Hepatitis C Infection from Contaminated Anti-D Immune Globulin. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1228-1233. doi:10.1056/NEJM199904223401602.
 144. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M GN. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000;284(4):450-456.
 145. Netski DM, Mosbrugger T, Depla E, et al. Humoral Immune Response in Acute Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):667-675. doi:10.1086/432478.

146. Chamorro-de-Vega E, Gimenez-Manzorro A, Rodriguez-Gonzalez CG, et al. Effectiveness and Safety of Ombitasvir-Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin for HCV Genotype 1 Infection for 12 Weeks Under Routine Clinical Practice. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):901-908.
doi:10.1177/1060028016659306.
147. Féray C, Gigou M, Samuel D, Ducot B, Maisonneuve P, Reynès M, Bismuth A BH. Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. *Ann Intern Med.* 1998;128(10):810-816.
148. Piazza M, Saggiocca L, Tosone G, Guadagnino V, Stazi MA OR. Sexual transmission of the hepatitis C virus and efficacy of prophylaxis with intramuscular immune serum globulin. A randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 1997;157(14):1537-1544.
149. Farci P, Shimoda A, Wong D, Cabezon T, De Gioannis D SA. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(26):15394-15399.
150. Farci P, Alter HJ, Wong DC, Miller RH GS. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated in vitro neutralization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(16):7792-7796.
151. Krawczynski K, Alter MJ, Tankersley DL, Beach M, Robertson BH LS. Effect of immune globulin on the prevention of experimental hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 1996;173(4):822-828.
152. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, Valli A, Massari M MC. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest.* 1996;98(3):706-714.
153. Diepolder HM, Gerlach JT, Zachoval R, Hoffmann RM, Jung MC WE. Immunodominant CD4+ T-cell epitope within nonstructural protein 3 in acute hepatitis C virus infection. *J Virol.* 1997;71(8):6011-6019.

154. Grüner NH, Gerlach TJ, Jung MC, Diepolder HM, Schirren CA SW. Association of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis.* 2000;181(5):1528-1536.
155. Chang KM, Thimme R, Melpolder JJ, et al. Differential CD4+ and CD8+ T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2001;33(1):267-276. doi:10.1053/jhep.2001.21162.
156. Gruener NH, Lechner F, Jung MC, et al. Sustained dysfunction of antiviral CD8+ T lymphocytes after infection with hepatitis C virus. *J Virol.* 2001;75(12):5550-5558. doi:10.1128/JVI.75.12.5550.
157. Wedemeyer H, He X-S, Nascimbeni M, et al. Impaired Effector Function of Hepatitis C Virus-Specific CD8+ T Cells in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Immunol.* 2002;169(6):3447-3458. doi:10.4049/jimmunol.169.6.3447.
158. Rutebemberwa A, Ray SC, Astemborski J, Levine J, Liu L DK. High-programmed death-1 levels on hepatitis C virus-specific T cells during acute infection are associated with viral persistence and require preservation of cognate antigen during chronic infection. *J Immunol.* 2008;181(12):8215-8225.
159. Nelson DR, Marousis CG, Davis GL, Rice CM, Wong J, Houghton M LJ. The role of hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis C. *J Immunol.* 1997;158(3):1473-1481.
160. Rehermann B, Chang KM, McHutchison JG, Kokka R, Houghton M, Chisari F V. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest.* 1996;98(6):1432-1440. doi:10.1172/JCI118931.
161. Bronowicki JP, Vetter D, Uhl G, Hudziak H, Uhrmacher A, Vetter JM DM. Lymphocyte reactivity to hepatitis C virus (HCV) antigens shows evidence for exposure to HCV in HCV-seronegative spouses of HCV-infected patients. *J Infect Dis.* 1997;176(2):518-522.
162. Koziel MJ, Wong DK, Dudley D, Houghton M WB. Hepatitis C virus-specific cytolytic T lymphocyte and T helper cell responses in seronegative persons. *J Infect*

- Dis.* 1997;176(4):859-866.
163. Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, et al. Memory CD8⁺ T Cells Are Required for Protection from Persistent Hepatitis C Virus Infection. *J Exp Med.* 2003;197(12):1645-1655. doi:10.1084/jem.20030239.
 164. Kamal SM, Bianchi L, Al Tawil A, et al. Specific Cellular Immune Response and Cytokine Patterns in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and *Schistosoma mansoni*. *J Infect Dis.* 2001;184(8):972-982. doi:10.1086/323352.
 165. Kim AY, Zur Wiesch JS, Kuntzen T, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med.* 2006;3(12):2324-2334. doi:10.1371/journal.pmed.0030492.
 166. Thio CL, Gao X, Goedert JJ, Vlahov D NK. HLA-Cw*04 and hepatitis C virus persistence. *J Virol.* 2002;76(10):4792-4797.
 167. Thursz M, Yallop R, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. *Lancet.* 1999;354(9196):2119-2124. doi:10.1016/S0140-6736(99)91443-5.
 168. Thio CL, Thomas DL, Goedert JJ, et al. Racial differences in HLA class II associations with hepatitis C virus outcomes. *J Infect Dis.* 2001;184(1):16-21. doi:10.1086/321005.
 169. Neumann-Haefelin C, McKiernan S, Ward S, et al. Dominant influence of an HLA-B27 restricted CD8⁺ T cell response in mediating HCV clearance and evolution. *Hepatology.* 2006;43(3):563-572. doi:10.1002/hep.21049.
 170. IN C. Hepatic T cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(1):51-62.
 171. Gale M Jr FE. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature.* 2005;436(7053):939-945.
 172. Blindenbacher A, Duong FH, Hunziker L SS. Expression of hepatitis c virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1465-1475.
 173. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, La Monica N HM. Hepatitis C virus inhibits

- interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology*. 2004;126(1):263-277.
174. Gale MJ, Korth MJ, Tang NM, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology*. 1997;230(2):217-227. doi:10.1006/viro.1997.8493.
 175. Polyak SJ, Khabar KSA, Paschal DM, et al. Hepatitis C Virus Nonstructural 5A Protein Induces Interleukin-8, Leading to Partial Inhibition of the Interferon-Induced Antiviral Response. *J Virol*. 2001;75(13):6095-6106. doi:10.1128/JVI.75.13.6095-6106.2001.
 176. Liu ZX, Govindarajan S, Okamoto S, Dennert G. NK cells cause liver injury and facilitate the induction of T cell-mediated immunity to a viral liver infection. *J Immunol*. 2000;164(12):6480-6486. doi:ji_v164n12p6480 [pii].
 177. Tseng C-TK, Klimpel GR. Binding of the Hepatitis C Virus Envelope Protein E2 to CD81 Inhibits Natural Killer Cell Functions. *J Exp Med*. 2002;195(1):43-50. doi:10.1084/jem.20011145.
 178. Crotta S, Stilla A, Wack A, et al. Inhibition of Natural Killer Cells through Engagement of CD81 by the Major Hepatitis C Virus Envelope Protein. *J Exp Med*. 2002;195(1):35-42. doi:10.1084/jem.20011124.
 179. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP BC. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection. *Science (80-)*. 2004;305(5685):872-874.
 180. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, et al. Negative Regulation of NK Cell Activities by Inhibitory Receptor CD94/NKG2A Leads to Altered NK Cell-Induced Modulation of Dendritic Cell Functions in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Immunol*. 2004;173(10):6072-6081. doi:10.4049/jimmunol.173.10.6072.
 181. Cox AL, Mosbrugger T, Lauer GM PD. Comprehensive analyses of CD8+ T cell responses during longitudinal study of acute human hepatitis C. *Hepatology*. 2005;42(1):104-112.
 182. Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H KJ. Antibody neutralization and escape by HIV-

1. *Nature*. 2003;422(6929):307-312.
183. Ray SC, Wang YM, Laeyendecker O, Ticehurst JR, Villano S a, Thomas DL. Acute Hepatitis C Virus Structural Gene Sequences as Predictors of Persistent Viremia : Hypervariable Region 1 as a Decoy. *J Virol*. 1999;73(4):2938-2946.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=104053&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
184. Farci P, Shimoda A, Coiana A DG. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science (80-)*. 2000;288(5464):339-344.
185. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C HJ. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(8):3468-3472.
186. Shimizu YK, Hijikata M, Iwamoto A, Alter HJ, Purcell RH, Yoshikura2 H. Neutralizing Antibodies against Hepatitis C Virus and the Emergence of Neutralization Escape Mutant Viruses. *J Virol*. 1994;68(3):1494-1500.
doi:10.1128/JVI.74.8.3642-3649.2000.Updated.
187. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical Outcomes after Transfusion-Associated Hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1463-1466.
doi:10.1056/NEJM199506013322202.
188. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E GY. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology*. 1990;12(4 Pt 1):671-675.
189. Hopf U, Möller B, Küther D SR. Long-term follow-up of posttransfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol*. 1990;10(1):69-76.
190. Di Bisceglie AM, Goodman ZD IK. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology*. 1991;14(6):969-974.
191. Tremolada F, Casarin C AA. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol*. 1992;16(3):273-281.

192. LB S. Natural history of hepatitis C. *Am J Med.* 1999;107(6B):10S-15S.
193. Power JP, Lawlor E DF. Hepatitis C viraemia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet.* 1994;344(8930):1166-1167.
194. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: A 20-year multicenter study. *Hepatology.* 2000;32(1):91-96. doi:10.1053/jhep.2000.8169.
195. Rai R, Wilson LE, Astemborski J, et al. Severity and correlates of liver disease in hepatitis C virus-infected injection drug users. *Hepatology.* 2002;35(5):1247-1255. doi:10.1053/jhep.2002.33151.
196. Wilson LE, Torbenson M, Astemborski J, et al. Progression of liver fibrosis among injection drug users with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2006;43(4):788-795. doi:10.1002/hep.21091.
197. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC DS. Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1906-1911.
198. Alberti A, Noventa F, Benvegnù L, Boccato S GA. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):961-964.
199. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS B-BZ. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med.* 2000;132(2):105-111.
200. Fattovich G, Giustina G DF. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112(2):463-472.
201. Colombo M, de Franchis R DNE. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991;325(10):675-680.
202. Tsukuma H, Hiyama T TS. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993;328(25):1797-1801.
203. Poynard T, Bedossa P OP. Natural history of liver fibrosis progression in patients

- with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349(9055):825-832.
204. Ghany MG, Kleiner DE AH. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124(1):97-104.
205. Wali M, Lewis S, Hubscher S, et al. Histological progression during short-term follow-up of patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 1999;6(6):445-452. doi:10.1046/j.1365-2893.1999.00186.x.
206. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):15-20.
207. G F. Critical analysis of the methods used to morphologically quantify hepatic fibrosis. *J Hepatol*. 1995;22(2):49-54.
208. Westin J, Lagging LM, Wejstål R, Norkrans G, Dhillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver*. 1999;19(3):183-187. doi:10.1111/j.1478-3231.1999.tb00033.x.
209. Corrao G AS. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27(4):914-919.
210. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA DP. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1998;27(6):1730-1735.
211. Pessione F, Degos F MP. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1998;27(6):1717-1722.
212. ER S. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):39S-42S.
213. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*. 2002;36(3):729-736. doi:10.1053/jhep.2002.35064.
214. Okuda M, Li K BM. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene

- expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002;122(2):366-375.
215. Fong TL, Di Bisceglie AM WJ. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 1991;14(1):64-67.
216. Eyster ME, Diamondstone LS LJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6(6):602-610.
217. Bierhoff E, Fischer HP WE. Liver histopathology in patients with concurrent chronic hepatitis C and HIV infection. *Virchows Arch*. 1997;430(4):271-277.
218. Cribier B, Schmitt C RD. HIV increases hepatitis C viraemia irrespective of the hepatitis C virus genotype. *Res Virol*. 1997;148(4):267-271.
219. Kamal SM, Rasenack JW BL. Acute hepatitis C without and with schistosomiasis: correlation with hepatitis C-specific CD4(+) T-cell and cytokine response. *Gastroenterology*. 2001;121(3):646-656.
220. Bjoro K, Frøland SS YZ. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med*. 1994;331(24):1607-1611.
221. Gretch DR, Bacchi CE CL. Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation: clinical and virological features. *Hepatology*. 1995;22(1):1-9.
222. Collier J HJ. Hepatitis C viral infection in the immunosuppressed patient. *Hepatology*. 1998;27(1):2-6.
223. Goodman ZD IK. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis*. 1995;15(1):70-81.
224. Winwood PJ, Schuppan D IJ. Kupffer cell-derived 95-kd type IV collagenase/gelatinase B: characterization and expression in cultured cells. *Hepatology*. 1995;22(1):304-315.
225. Paradis V, Scoazec JY KM. Cellular and subcellular localization of acetaldehyde-

- protein adducts in liver biopsies from alcoholic patients. *J Histochem Cytochem.* 1996;44(9):1051-1057.
226. Matsuoka M TH. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology.* 1990;11(4):599-605.
227. Shi Z, Wakil AE, Rokey DC. Strain-specific differences in mouse hepatic wound healing are mediated by divergent T helper cytokine responses. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94(20):10663-10668. doi:10.1073/pnas.94.20.10663.
228. Seki E, De Minicis S OC. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med.* 2007;13(11):1324-1332.
229. Honda M, Kaneko S SA. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology.* 1994;20(5):1144-1151.
230. Noursbaum JB, Pol S NB. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med.* 1995;122(3):161-168.
231. Gretch D, Corey L WJ. Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction: high-titer viremia correlates with advanced stage of disease. *J Infect Dis.* 1994;169(6):1219-1225.
232. Vlahov D, Graham N HD. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+ cell count. *JAMA.* 1998;279(1):35-40.
233. Mellors JW, Rinaldo CR Jr GP. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science (80-).* 1996;272(5265):1167-1170.
234. Wiley TE, Brown J CJ. Hepatitis C infection in African Americans: its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):700-706.
235. Reynolds WF, Patel K PS. A genotypic association implicates myeloperoxidase in the progression of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Genes Immun.* 2002;3(6):345-349.
236. Asti M, Martinetti M ZC. Human leukocyte antigen class II and III alleles and

- severity of hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Hepatology*. 1999;29(4):1272-1279.
237. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;31(4):828-833. doi:10.1053/he.2000.6253.
 238. El-Serag HB MA. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999;340(10):745-750.
 239. Deuffic S, Poynard T, Valleron AJ. Correlation between hepatitis C virus prevalence and hepatocellular carcinoma mortality in Europe. *J Viral Hepat*. 1999;6(5):411-413. doi:10.1046/j.1365-2893.1999.00178.x.
 240. Saito I, Miyamura T OA. Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(17):6547-6549.
 241. Bukh J, Miller RH KM. Hepatitis C virus RNA in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1848-1851.
 242. Bruno S, Silini E CA. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 1997;25(3):754-758.
 243. Simonetti RG, Cammà C FF. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann Intern Med*. 1992;116(2):97-102.
 244. Edamoto Y, Tani M KT. Hepatitis C and B virus infections in hepatocellular carcinoma. Analysis of direct detection of viral genome in paraffin embedded tissues. *Cancer*. 1996;77(9):1787-1791.
 245. Kiyosawa K FS. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. *Curr Stud Hematol Blood Transfus*. 1994;(61):98-120.
 246. Zein NN, Poterucha JJ GJJ. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C genotype 1b. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(12):2560-2562.
 247. Yu MC, Yuan JM RR. Presence of antibodies to the hepatitis B surface antigen is

- associated with an excess risk for hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County, California. *Hepatology*. 1997;25(1):226-228.
248. Chiba T, Matsuzaki Y AM. The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(6):1195-1203.
249. Kew MC, Yu MC KM. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology*. 1997;112(1):184-187.
250. Silini E, Bottelli R AM. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1996;111(1):199-205.
251. Sakamuro D, Furukawa T TT. Hepatitis C virus nonstructural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol*. 1995;69(6):3893-3896.
252. Moriya K, Fujie H SY. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med*. 1998;4(9):1065-1067.
253. Lerat H, Honda M BM. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2002;122(2):352-365.
254. Nakamoto Y, Guidotti LG KC. Immune pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *J Exp Med*. 1998;188(2):341-350.
255. Aach RD, Stevens CE HF. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N Engl J Med*. 1991;325(19):1325-1329.
256. Yanagi M, Kaneko S UM. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1991;324(26):1895-1896.
257. Farci P, Alter HJ SA. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med*. 1996;335(9):631-634.
258. Wright TL, Hsu H DE. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B

- hepatitis. *Ann Intern Med.* 1991;115(2):111-112.
259. Vento S, Garofano T RC. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;338(5):286-290.
260. Foster GR, Goldin RD TH. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology.* 1998;27(1):209-212.
261. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2002;35(3):704-708. doi:10.1053/jhep.2002.31311.
262. Spiegel BM, Younossi ZM HR. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology.* 2005;41(4):790-800.
263. Shakil AO, Conry-Cantilena C AH. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med.* 1995;123(5):330-337.
264. Inglesby TV, Rai R AJ. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology.* 1999;29(2):590-596.
265. RP P. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26(3 Suppl 1):57S-61S.
266. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303-1310. doi:10.1002/hep.21176.
267. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000;133(8):592-599. doi:10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00009.

268. Lonardo A, Adinolfi LE LP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology*. 2004;126(2):586-597.
269. Shintani Y, Fujie H MH. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004;126(3):840-848.
270. Poynard T, Ratziu V MJ. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(1):75-85.
271. Gentile I, Borgia F, Zappulo E, Buonomo AR, Spera AM, Borgia GC and G. Efficacy and safety of sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C: The dawn of a new era. *Rev Recent Clin Trials*. 2014;9(1):1-7. doi:10.2174/1574887108666131213120354.
272. Agnello V, Chung RT KL. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327(21):1490-1495.
273. Misiani R, Bellavita P FD. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med*. 1992;117(7):573-577.
274. Johnson RJ, Gretch DR YH. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1993;328(7):465-470.
275. Alric L, Plaisier E TS. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(4):617-623.
276. Rasul I, Shepherd FA K-RS. Detection of occult low-grade b-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C infection and mixed cryoglobulinemia. *Hepatology*. 1999;29(2):543-547.
277. Negri E, Little D, Boiocchi M, La Vecchia C, Franceschi S. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: A systematic review. *Int J Cancer*. 2004;111(1):1-8. doi:10.1002/ijc.20205.
278. Matsuo K, Kusano A, Sugumar A, Nakamura S, Tajima K, Mueller NE. Effect of

- hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci.* 2004;95(9):745-752. doi:10.1111/j.1349-7006.2004.tb03256.x.
279. Herrero C, Vicente A BM. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda. *Lancet.* 1993;341(8848):788-789.
280. DeCastro M, Sánchez J HJ. Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology.* 1993;17(4):551-557.
281. Gumber SC CS. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med.* 1995;123(8):615-620.
282. Koike K, Moriya K IK. Sialadenitis histologically resembling Sjogren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(1):233-236.
283. Tran A, Quaranta JF BS. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology.* 1993;18(2):253-257.
284. Davila JA, Morgan RO SY. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1372-1380.
285. Bruix J SM. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42(5):1208-1236.
286. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J HW. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007;147(10):677-684.
287. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C LK. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1303-1313.
288. van der Meer AJ, Veldt B, Feld JJ, et al. Association Between Sustained Virological and Advanced Hepatic Fibrosis. *J Am Med Assoc.* 2012;308(24):2584-2593.

- doi:10.1001/jama.2012.144878.
289. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S DD. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-1601.
 290. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis c virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;51(4):1122-1126. doi:10.1002/hep.23444.
 291. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: Management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009;150(2):104-110. doi:10.7326/0003-4819-150-2-200901200-00100.
 292. Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: Meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*. 1997;26(S3):83S-88S. doi:10.1002/hep.510260715.
 293. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon Alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485-1492. doi:10.1056/NEJM199811193392101.
 294. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Optimal therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5):S121-S127. doi:10.1053/jhep.2002.36228.
 295. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55(2):245–264.
 296. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199–236.
 297. Antaki N, Craxi A, Kamal S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: An international consensus report. *Liver Int*. 2010;30(3):342-355. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02188.x.
 298. willke Topcu A, Söyletir G DM. Hepatit Virüslerine Etkili Antiviral İlaçlar. In: *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Sistemlere Göre Enfeksiyonlar*. ;

- 2017:381-383.
299. Blight KJ, Kolykhalov AA, Reed KE, Agapov EV RC. Blight KJ, Kolykhalov AA, Reed KE, Agapov EV, Rice CM. Molecular virology of hepatitis C virus: an update with respect to potential antiviral targets. *Antivir Ther. Antivir Ther.* 1998;3(Suppl 3):71-81.
 300. McGovern BH, Dayyeh BKA, Chung RT. Avoiding therapeutic pitfalls: The rational use of specifically targeted agents against hepatitis C infection. *Hepatology.* 2008;48(5):1700-1712. doi:10.1002/hep.22563.
 301. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(3):172-182. doi:10.1038/nrneph.2015.5.
 302. Malcolm BA, Liu R, Lahser F, et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(3):1013-1020. doi:10.1128/AAC.50.3.1013-1020.2006.
 303. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, Forestier N, Larrey D GS. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1270-1278.
 304. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): An open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376(9742):705-716. doi:10.1016/S0140-6736(10)60934-8.
 305. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS JI. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195-1206.
 306. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S PF. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1207-1217.
 307. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A van de W de RJ.

- Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology*. 2006;131(4):997-1002.
308. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Muir AJ, et al. Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2008;49(2):163-169. doi:10.1016/j.jhep.2008.03.027.
309. Forestier N, Reesink HW, Weegink CJ, et al. Antiviral activity of telaprevir (VX-950) and peginterferon alfa-2a in patients with hepatitis C. *Hepatology*. 2007;46(3):640-648. doi:10.1002/hep.21774.
310. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Team for the PS. Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1827-1838. doi:10.1056/NEJMoa0806104.
311. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1839-1850. doi:10.1056/NEJMoa0807650.
312. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Team AS. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-2416. doi:10.1056/NEJMoa1012912.
313. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-2428. doi:10.1056/NEJMoa1013086.
314. Price JC, Murphy RC, Shvachko VA, Pauly MP, Manos MM. Effectiveness of Telaprevir and Boceprevir Triple Therapy for Patients with Hepatitis C Virus Infection in a Large Integrated Care Setting. *Dig Dis Sci*. 2014;59(12):3043-3052. doi:10.1007/s10620-014-3294-0.
315. Vo KP, Vutien P, Akiyama MJ, et al. Poor Sustained Virological Response in a Multicenter Real-Life Cohort of Chronic Hepatitis C Patients Treated with Pegylated Interferon and Ribavirin plus Telaprevir or Boceprevir. *Dig Dis Sci*. 2015;60(4):1045-1051. doi:10.1007/s10620-015-3621-0.
316. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access

- Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol.* 2013;59(3):434-441. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.035.
317. Lin TI, Lenz O, Fanning G, et al. In vitro activity and preclinical profile of TMC435350, a potent hepatitis C virus protease inhibitory. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(4):1377-1385. doi:10.1128/AAC.01058-08.
318. Reesink HW, Fanning GC, Farha KA, et al. Rapid HCV-RNA Decline With Once Daily TMC435: A Phase I Study in Healthy Volunteers and Hepatitis C Patients. *Gastroenterology.* 2010;138(3):913-921. doi:10.1053/j.gastro.2009.10.033.
319. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I MP. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013;58(6):1918-1929.
320. Moreno C, Berg T, Tanwandee T, et al. Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2-6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study. *J Hepatol.* 2012;56(6):1247-1253. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.033.
321. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9941):403-413. doi:10.1016/S0140-6736(14)60494-3.
322. Manns M, Marcellin P, Poordad F, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9941):414-426. doi:10.1016/S0140-6736(14)60538-9.
323. Sarrazin C, Lathouwers E, Peeters M, et al. Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. *Antiviral Res.* 2015;116:10-16. doi:10.1016/j.antiviral.2015.01.003.
324. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naïve or experienced patients infected with chronic HCV

- genotype 4. *J Hepatol.* 2015;62(5):1047-1055. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.031.
325. Summa V, Ludmerer SW, McCauley JA, et al. MK-5172, a selective inhibitor of hepatitis C virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4161-4167. doi:10.1128/AAC.00324-12.
326. Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients with hepatitis c virus genotype 1 infection without cirrhosis. *Gastroenterology.* 2014;147(2):366-376.e6. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.006.
327. Gane E, Ben Ari Z, Mollison L, Zuckerman E, Bruck R BY. Efficacy and safety of grazoprevir + ribavirin for 12 or 24 weeks in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Viral Hepat.* 2016;23(10):789-797.
328. Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, et al. Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(17):1736-1744. doi:10.1001/jama.2015.3868.
329. Gane E, Poordad F, Wang S, et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016;151(4):651-659.e1. doi:10.1053/j.gastro.2016.07.020.
330. Gane EJ, Schwabe C, Hyland RH, et al. Efficacy of the Combination of Sofosbuvir, Velpatasvir, and the NS3/4A Protease Inhibitor GS-9857 in Treatment-Naïve or Previously Treated Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 or 3 Infections. *Gastroenterology.* 2016;151(3):448-456.e1. doi:10.1053/j.gastro.2016.05.021.
331. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2017;153(1):113-122. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.047.
332. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, et al. Daclatasvir for previously untreated chronic

- hepatitis C genotype-1 infection: A randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(9):671-677. doi:10.1016/S1473-3099(12)70138-X.
333. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: A randomised study. *Gut*. 2015;64(6):948-956. doi:10.1136/gutjnl-2014-307498.
334. Keating GM. Daclatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C. *Drugs*. 2016;76(14):1381-1391. doi:10.1007/s40265-016-0632-x.
335. Poordad F, Lawit E, Gutierrez JA, Al. E. C-SWIFT:Grazoprevir/Elbasvir + Sofosbuvir in Cirrhotic and Noncirrhotic, Treatment-Naive Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection for Durations of 4, 6 or 8 Weeks and Genotype 3 Infection for Durations of 8 or 12 Weeks. *50th Annu Meet Eur Assoc Study Liver*. 2015;11(6 Suppl 3):1-23. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
336. Link JO, Taylor JG, Xu L, et al. Discovery of ledipasvir (GS-5885): A potent, once-daily oral NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *J Med Chem*. 2014;57(5):2033-2046. doi:10.1021/jm401499g.
337. Coburn CA, Meinke PT, Chang W, et al. Discovery of MK-8742: An HCV NS5A inhibitor with broad genotype activity. *ChemMedChem*. 2013;8(12):1930-1940. doi:10.1002/cmdc.201300343.
338. Kowdley K V., Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b Trial of Interferon-free Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 1. *N Engl J Med*. 2014;370(3):222-232. doi:10.1056/NEJMoa1306227.
339. Lawitz E, Freilich B, Link J, et al. A phase 1, randomized, dose-ranging study of GS-5816, a once-daily NS5A inhibitor, in patients with genotype 1-4 hepatitis C virus. *J Viral Hepat*. 2015;22(12):1011-1019. doi:10.1111/jvh.12435.
340. Lam AM, Murakami E, Espiritu C, et al. PSI-7851, a pronucleotide of β -D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine monophosphate, is a potent and pan-genotype inhibitor of hepatitis C virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3187-3196. doi:10.1128/AAC.00399-10.

341. Lawitz E GE. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;369(7):678-679.
342. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):401-408. doi:10.1016/S1473-3099(13)70033-1.
343. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D D-SH. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(3):769-775.
344. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley K V., et al. Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-1877. doi:10.1056/NEJMoa1214854.
345. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1993-2001. doi:10.1056/NEJMoa1316145.
346. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol*. 2015;62(5):1040-1046. doi:10.1016/j.jhep.2014.10.044.
347. Doss W, Shiha G, Hassany M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. *J Hepatol*. 2015;63(3):581-585. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.023.
348. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR CD. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-1603.
349. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1983-1992. doi:10.1056/NEJMoa1402338.
350. 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):1604-1614.

doi:10.1056/NEJMoa1401561.

351. Association E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017;66(1):153-194. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001.
352. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Investigators I-2. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1483-1493. doi:10.1056/NEJMoa1316366.
353. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889-1898. doi:10.1056/NEJMoa1402454.
354. Kowdley K V., Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1879-1888. doi:10.1056/NEJMoa1402355.
355. Curry MP, Tapper EB, Bacon B, et al. Effectiveness of 8- or 12-weeks of ledipasvir and sofosbuvir in real-world treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(5):540-548. doi:10.1111/apt.14204.
356. 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):387-392. doi:10.1016/j.advms.2017.04.004.
357. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2014;383(9916):515-523. doi:10.1016/S0140-6736(13)62121-2.
358. U.S. Food & Drug Administration C for DE and R. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination. Statistical Review and Evaluation, NDA 205834.
359. Vermehren J, Maasoumy B, Maan R, et al. Applicability of Hepatitis C virus RNA viral load thresholds for 8-week treatments in patients with chronic Hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):1228-1234.

doi:10.1093/cid/ciw061.

360. Anita Kohli, M.D., Rama Kapoor, M.D., Zayani Sims, B.S., Amy Nelson, R.N., Sreetha Sidharthan, B.S., Brian Lam, N.P., Rachel Silk, R.N., Colleen Kotb, N.P., Chloe Gross, R.N., Gebeyehu Teferi, M.D., Kate Sugarman, M.D., Phillip S. Pang MD. Ledipasvir and Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 4: A Proof of Concept Phase 2a Cohort Study. *HHS Public Access*. 2015;34(3):355-368. doi:10.3109/10641955.2015.1046604.Association.
361. Gane EJ, Hyland RH AD. High efficacy of LDV/SOF regi- mens for 12 weeks for patients with HCV genotype 3 or 6 infection. *Hepatology*. 2014;60(6):1274A–1275A.
362. Abergel A, Asselah T, Metivier S, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: An open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):459-464. doi:10.1016/S1473-3099(15)00529-0.
363. Brayer SW RK. Ritonavir-boosted protease inhibitor based therapy: a new strategy in chronic hepatitis C therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(5):547-558.
364. Andreone P, Colombo MG, Enejosa J V., et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014;147(2):359-365.e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.045.
365. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014;370(21):1973-1982. doi:10.1056/NEJMoa1402869.
366. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naïve and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): A randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2502-2509. doi:10.1016/S0140-6736(15)60159-3.
367. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, ElKhashab M, Hassanein T PG. Ombitasvir,

- paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):25-35.
368. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M SR. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):36-44.
369. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016;64(2):370-380. doi:10.1002/hep.28467.
370. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology*. 2016;64(2):360-369. doi:10.1002/hep.28422.
371. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR ASG. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211-221.
372. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-1135. doi:10.1002/hep.27726.
373. Administration USF& D. FDA approves Epclusa for treatment of chronic Hepatitis C virus infection.
374. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599-2607. doi:10.1056/NEJMoa1512610.
375. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608-2617.

- doi:10.1056/NEJMoa1512612.
376. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618-2628. doi:10.1056/NEJMoa1512614.
377. Wyles D, Brau N KS. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in patients coinfecting with HCV and HIV-1: the Phase 3 ASTRAL-5 study. *J Hepatol*. 2016;64(2):188–189.
378. Zeisel MB, Crouchet E, Baumert TF, Schuster C. Host-targeting agents to prevent and cure hepatitis C virus infection. *Viruses*. 2015;7(11):5659-5685. doi:10.3390/v7112898.
379. Henke JI, Goergen D, Zheng J, et al. microRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA. *EMBO J*. 2008;27(24):3300-3310. doi:10.1038/emboj.2008.244.
380. Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S R-TM. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med*. 2013;368(18):1685-1694.
381. Therapeutics. R. RG-101 interim analysis shows 97% response at 8 week follow-up.
382. Pawlotsky JM. What are the pros and cons of the use of host-targeted agents against hepatitis C? *Antiviral Res*. 2014;105(1):22-25. doi:10.1016/j.antiviral.2014.02.008.
383. Torjesen I. More UK patients will now be eligible for two costly hepatitis C treatments. *Pharm J*. 2015.
384. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87. doi:10.1002/hep.27259.
385. 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):400-410. doi:10.1111/apt.13696.
386. Buggisch P, Vermehren J, Mauss S, et al. Real-world effectiveness of 8 weeks

- treatment with ledipasvir/sofosbuvir in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2017;1-10. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.009.
387. Wehmeyer MH, Ingiliz P, Christensen S, et al. Real-world effectiveness of sofosbuvir-based treatment regimens for chronic hepatitis C genotype 3 infection: results from the multicenter German hepatitis C cohort (GECCO-03). *J Med Virol.* 2017;(March 2017):304-312. doi:10.1002/jmv.24903.
388. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir, with or Without Ribavirin, for 12 Weeks in Patients with HCV Genotype 3 or 6 Infection. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1454-1461.e1. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.063.
389. Moser S, Kozbial K, Laferl H, et al. Efficacy of ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks in patients with chronic hepatitis C genotype 3 and compensated liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;1. doi:10.1097/MEG.0000000000001027.
390. Perelló C, Carrión JA, Ruiz-Antorán B, et al. Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin: An early access programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2017;24(3):226-237. doi:10.1111/jvh.12637.
391. 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):946-956. doi:10.1111/apt.13790.
392. Petta S, Marzioni M, Russo P, Aghemo A, Alberti A, Ascione A AA. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir, with or without dasabuvir, plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection with cirrhosis (ABACUS): a prospective observational study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(6):427-434.
393. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association between hepatitis C virus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2018;17(3):364-391. doi:10.5604/01.3001.0011.7382.
394. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Hepatitis C Virus and Death

- Risk in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1584-1593.
doi:10.1681/ASN.2006070736.
395. Fabrizi F, Lampertico P MP. Direct-acting antiviral agents, hepatitis C and dialysis: an update. *G Ital Nefrol*. 2018;5(35).
396. Saxena V, Khungar V, Verna EC, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. *Hepatology*. 2017;66(4):1090-1101.
doi:10.1002/hep.29258.
397. Surendra M, Raju SB, Sridhar N, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection in end stage renal disease patients: A prospective observational study. *Hemodial Int*. 2017;1-5. doi:10.1111/hdi.12604.
398. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): A combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386(10003):1537-1545. doi:10.1016/S0140-6736(15)00349-9.
399. Mehta DA, Cohen E, Charafeddine M, et al. Effect of Hepatitis C Treatment with Ombitasvir/Paritaprevir/R + Dasabuvir on Renal, Cardiovascular and Metabolic Extrahepatic Manifestations: A Post-Hoc Analysis of Phase 3 Clinical Trials. *Infect Dis Ther*. 2017;6(4):515-529. doi:10.1007/s40121-017-0171-0.
400. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016;63(5):1493-1505. doi:10.1002/hep.28446.
401. Young K, Liu B, Bhuket T, Gish RG, Wong RJ. Improved liver transplant waitlist mortality and lower risk of disease progression among chronic hepatitis C patients awaiting liver transplantation after the introduction of direct-acting antiviral therapies in the United States. *J Viral Hepat*. 2018;(October).
doi:10.1111/jvh.13039.
402. 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;6:205031211878141. doi:10.1177/2050312118781416.

