



T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONUNDA

LEDİPASVİR/SOFOSBUVİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif BİLGİÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat ALADAĞ

MALATYA

2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Genomik Yapı.....	2
2.2. Replikasyon	3
2.3. HCV Genotip ve Subtipleri	3
2.4. Bulaş	4
2.5. Patofizyoloji.....	4
2.6. Klinik Seyir.....	4
2.7. Tanı.....	5
2.8. Tedavi	5
2.9. Direkt Etkili Antiviraller	6
3. MATERYAL VE METOT	8
3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	8
3.2. İstatistiksel Yöntem	8
4. BULGULAR	10

5. TARTIŞMA	13
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	16
KAYNAKLAR.....	17



TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emin Tamer Elkıran başta olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Murat Aladağ'a;

Bu zorlu asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan eşim Dr. Mehmet Akif Bilgiç'e, hayatımı güzelleştiren oğlum Ali Türker Bilgiç'e;

Beni yetiştirip hayatta bu noktaya gelmemi sağlayan anne ve babama;

Manevi olarak her zaman yanımda olan ve hayatıma anlam katan ablalarım;

Birlikte çalışmaya başladığımız ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli arkadaşlarım Dr. Furkan Günen, Dr. Sevgi Eryıldız ve Dr. Fatmagül Çıkladilmez'e;

Dr. Mehmet Hanifi Kandemir'e, Dr Salih Cırık'a ve Dr. Fatma Terzioğlu Şahin'e teşekkür ederim

ÖZET

Hepatit C Virüs Enfeksiyonunda Ledipasvir/Sofosbuvir

Tedavisinin Etkinliği

Giriş: Bu çalışmada tedavi deneyimsiz ve tedavi deneyimli [Pegile-İnterferon±Ribavirin (PEG-IFN±RBV)] olup sonrasında nüks gelişmiş Hepatit C Virüsü (HCV) ile enfekte hasta grubunda, yeni geliştirilmiş bir Direkt Etkili Antiviral (DEA) ajan olan Ledipasvir/Sofosbuvir (LED/SOF) kombinasyon teavisinin etkinliği çalışılmıştır.

Materyal ve Metod: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Kliniğine 06.06.2016-23.05.2018 tarihleri arasında başvuran, 3-6 ay boyunca LED/SOF tedavisi alan, tedavi deneyimsiz (daha önce tedavi almamış) ve tedavi deneyimli (PEG-IFN±RBV) olup sonrasında nüks gelişmiş Hepatit C ile enfekte hastaların dosyaları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 20 kadın (%44.4) 25 erkek, (%55.6) olmak üzere 45 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 22'si daha önce PEG-IFN±RBV tedavisi alıp nüks etmiş olup, 23'ü tedavi deneyimsiz hasta idi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tedavi başlangıcındaki ve 6. aydaki aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, albümin, Uluslararası Düzeltme Oranı (INR), hemoglobin (HGB) ve trombosit (PLT) değerleri, tedavi başlangıcındaki, 1. ay, 2. ay ve 6. aydaki HCV-RNA düzeyleri incelendi.

Tedavi öncesi HCV-RNA düzeyleri ile tedavi verildikten sonraki 1.ay, 2.ay ve 6.ay HCV-RNA düzeyleri birbirleri ile karşılaştırıldığında değerlerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$).

Başlangıç ve 6. ay AST, ALT, GGT, albumin ve PLT sonuçları kendi aralarında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$).

Sonuç: HCV enfeksiyonunda tedavi deneyimli veya tedavi deneyimsiz hastalarda LED/SOF tedavisi güvenilir ve başarılı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: RBV, PEG-IFN, HCV-RNA, LED/SOF.

ABSTRACT

Effectiveness of Ledipasvir/Sofosbuvir Treatment in Hepatitis C Virus Infection

Introduction: In this study, the efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir combination therapy, a newly developed RIA, was studied in pre-treated (PEG-IFN±RBV) and treatment-naïve Hepatitis C patient populations.

Material and Method: The files of patients infected with Hepatitis C who were admitted to the İnönü University Turgut Özal Medical Center Gastroenterology Clinic between 06.06.2016 and 23.05.2018, who were either pre-treated (PEG-IFN±RBV) or treatment-naïve (untreated) and had received LED/SOF treatment for 3-6 months following relapse, were evaluated.

Results: Forty-five patients 20 females (44.4%) and 25 males (55.6%) were included in the study. Twenty-two of these patients had relapsed with PEG-IFN±RBV treatment and 23 were treatment-naïve. The age, sex, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, albümin, International Normalized Ratio (INR), hemoglobin (HGB) ve platelet (PLT) 0values of the patients at the beginning of the treatment and at the 6th month of the treatment and HCV-RNA levels at the beginning of the treatment, 1st month, 2nd months and 6th months were evaluated.

When pre-treatment HCV-RNA levels and post-treatment 1st month, 2nd month and 6th month HCV-RNA levels were compared with each other, the decrease in values was statistically significant ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$)

AST, ALT, GGT, albumin and PLT results were found to be statistically significant between the baseline and 6th month ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$).

Conclusion: LED/SOF treatment was found to be reliable and successful in pre-treated (RBV±PEG-IFN) and treatment-naïve Hepatitis C patients.

Keywords: RBV, PEG-IFN, HCV-RNA, LED/SOF.

KISALTMALAR

ARFP	: Alternate Reading Frame Protein
INF	: İnterferon
DEA	: Direkt Etkili Antiviraller
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ER	: Endoplazmik Retikulum
GT	: Genotip
HCV	: Hepatit C Virüs
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSK	: Hepato Sellüler Karsinom
HVR	: Hypervariable Region
IgG	: Immunglobulin G
INF	: Interferon
IV	: İntravenöz
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testi
KVY	: Kalıcı Viral Yanıt
PCR	: Polimerase Chain Reaction
PEG-IFN	: Pegile-İnterferon
RBV	: Ribavirin
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz

INR : Uluslararası Düzeltme Oranı
HGB : Hemoglobin
PLT : Platelet
ROS : Reactive Oxygen Species



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Direkt Etkili Antivirallerin HCV Genomundaki Hedef Noktaları.....	7
Şekil 4.1. Hastalarının Genotipleri.....	10
Şekil 4.2. Tedavi Aylarına Göre HCV-RNA (kopya) Düzeyleri	11



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Tedavi Başlangıcındaki ve 6. Aydaki HCV-RNA, AST, ALT, ALP, GGT Değerleri (ortalama±standart sapma) ile p değerleri.	12
Tablo 4.2. Tedavi Başlangıcındaki ve 6. Aydaki Total Bilirubin, Albumin, INR, HGB ve PLT Değerleri (ortalama±standart sapma) ile p değeri	12



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, her toplumda kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biri olmuştur. Dünya üzerinde tahminen 71 milyon birey HCV ile enfektedir (1). Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki; bu hastalığın prevalansı %1 civarındadır (2).

HCV tedavisinde ilk hedef kalıcı viral yanıt (KVY) oluşturmaktır. KVY, tedavi başladıktan sonraki 12 ve 24. haftalarda olan aviremiyi tanımlar (KVY12-KVY24). KVY, karaciğer enzimlerinin normale dönmesi ve henüz siroz gelişmemiş olan hasta grubunda nekroinflamasyonun baskılanması ile ilişkilidir. KVY gelişen hastalarda relaps ihtimali oldukça azalmıştır. İleri derecede karaciğer yetmezliği bulunan olgularda (METAVİR skoru F3-F4) KVY hepatik yetmezlik ve portal hipertansiyon risklerinde azalmaya yol açar. İleri derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar göstermektedir ki; KVY, Hepatosellüler karsinom (HSK) gelişim riskini ve karaciğere bağlı ölümleri azaltmıştır (3–9).

Yıllar içerisinde HCV yaşam döngüsü, genomik yapısı ve patogenezi aydınlatıldıkça virüse karşı direkt etkili tedavi çalışmaları geliştirilmiştir (10). Yeni geliştirilen direkt etkili antiviraller (DEA) ile İnterferon (IFN)’suz ve RBV’siz rejimler oluşturulmuştur. Bu tedavi rejimleri ile tama yakın oranda KVY gelişmiş olup hastaların hayat kalitesinde belirgin yükselme elde edilmiştir (11). Yeni geliştirilen DEA’lar eski kullanılan ilaçlara nazaran komorbid hastalığı olanlarda güvenle kullanılabilir ve tedaviye yüksek yanıt oranları bulunmaktadır. Bu bilgilerin ışığında DEA’lar, HCV enfeksiyonunun tedavisinde devrim niteliğinde olup hastalığın küratif kabul edilebileceğini göstermiştir (12,13).

Çalışmamızın amacı direkt etkili antiviral ajanlardan biri olan LED/SOF tedavisinin tedavi deneyimsiz ve nüks HCV hastalarında etkinliğinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genomik Yapı

HCV ilk olarak 1989 yılında tanımlanan bir RNA virüsüdür (14). Flaviviridea virüs ailesine mensup olup Hepacivirüs genusunda bulunur. 40-50 nm boyutta, lipit yapıda zarf ihtiva eden, tek zincirli, pozitif helikal yapıda bir RNA virüsüdür (15).

Virüs genomu minimum 11 proteinin kodlanmasını sağlar. Bu 11 protein yapısal ve yapısal olmayan olarak ikiye ayrılır. Üç adet yapısal protein bulunur. Bunlar; core, E1 ve E2 olarak adlandırılmıştır. Core proteini, viral kapsid oluşumunu sağlarken; virüs zarfının yapısını E1 ve E2 proteinleri oluşturur. E1 ve E2 proteinleri, glikoprotein yapıdadırlar. Virüsün hücreye entegrasyon ve füzyonunu sağlarlar. Yapısal olmayan proteinler ise; p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B ve fonksiyonu net olarak bilinmeyen Alternate reading frame protein (ARFP)'dir (16).

E2, en fazla varyasyona sahip zarf proteinidir. Yapısında iki tane varyasyon bölgesi bulunur (HVR: Hypervariable region). Çoğu mutasyon, bu iki varyasyonel bölgeye karşı gelişen nötralizan antikolar ve virüse spesifik CD8 T lenfositler etkisi ile gerçekleşmektedir (17,18).

E2 ve NS2 gen lokusları arasında P7 proteini yer alır. P7 proteini Endoplazmik Retikulum (ER)'da bulunan polipeptit yapıda bir transmembran proteindir. P7, virüs enfeksiyonunu iyon kanalları oluşumu ile destekler. Partikül toplanmasını ve virionların salınımını sağlar. NS2 proteini, bir transmembran proteindir ve viral replikasyon döngüsüne katkıda bulunur. NS3 proteini, multifonksiyonel bir proteindir. C-terminali NTPaz/ helikaz, N-terminali serin proteaz aktivitesine sahiptir. NTPaz/ helikaz aktivitesi, HCV RNA replikasyon gelişimi için zorunludur. ER membranı, NS3 ve NS4A proteinlerini bağlar. NS4A proteini, NS3 proteininin kofaktörüdür. NS4B proteini, hidrofobik bir entegre zar proteindir. ER membranında bulunur. NS5A proteini, hücre sinyal yollarında, virüs replikasyonunda, INF tedavi yanıtında rol oynayan ve transmembran alanlar içermeyen bir fosfoproteindir. Bunun yanında HSK oluşumunu sağlayan fosfatidilinositol 3-kinaz ve reactive oxygen species (ROS) yollarında rol oynamaktadır. NS5B proteini, RNA genomunun sentezinde RNA'ya bağımlı RNA polimeraz fonksiyonu sağlar. HCV replikaz kompleksinin ana bileşeni olarak görev alan NS5B, antiviral tedaviler için öncelikli hedef olmaktadır (19).

2.2. Replikasyon

Virüs, hepatositler dışında kemik iliği hücrelerinde, kandaki mononükleer hücreler ve lenfoid hücrelerde de çoğalmaktadır (20). Virüs yaşam siklusu, hücre yüzey reseptörüne (LDL-R, CD81, SR-B1) entegrasyon ile başlar (21). Viral RNA konak hücre sitoplazması içerisinde serbestleşir ve RNA genomu sitoplazma içerisinde soyunur. İlk olarak translasyon, poliproteinlerin işlenmesi, sonrasında ise RNA replikasyonu gerçekleşir. Ardından viral partiküller birleştirilir. Böylelikle virion olgunlaşması gerçekleşir ve gelişen virüs hücreden ekzositoz yoluyla salınır (21,22).

HCV genomu oldukça değişken bir yapıya sahiptir. Bu değişkenliğinin nedeni RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin tamir fonksiyonunun olmamasıdır. Genotipi yedi ana grup ve birçok alt gruptan oluşur (23). En yaygın olan genotip 1 (GT1) (%42.2) olup, en nadir genotip ise GT5'tir (<%1) (24). GT yapısı, tedavi direnci ile ilgilidir. GT1 grubunda INF tedavi başarısı diğer gruplara oranla daha düşüktür (25). Türkiye'de en sık görülen genotip GT1b (%75.3)'dir (26). GT1b'de enfeksiyon tablosu daha ağır seyretmektedir. GT1b alt grubunda INF tedavi başarısızlığı, kronik enfeksiyon riski ve HSK gelişme riski diğer tiplere oranla daha fazla görülür (27).

2.3. HCV Genotip ve Subtipleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri gösteriyor ki, dünya nüfusunun neredeyse %3'ü HCV virüsü ile enfektedir. Ayrıca 210 milyon civarında kronik taşıyıcı saptanmıştır (28). İngiltere ve İskandinav ülkeleri <%1 oran ile dünyada HCV enfeksiyonu prevalansının en nadir görüldüğü bölgeler iken, Mısır %15-20 oranı ile prevalansın en sık görüldüğü bölge olarak saptanmıştır. Türkiye %1-1,9 prevalansı arasında bulunan ülkelerdendir (29)

2.4. Bulaş

HCV parenteral ve non-parenteral olarak iki şekilde bulaşır. Çoğunlukla bulaş parenteral şekilde olur (%30-60). 1990 yılından önce anti-HCV taraması rutin tetkikler arasında olmadığından bu tarihlerde bulaş oldukça sık olarak görülmüştür. Tarama olmadan yapılan transfüzyonlardan %7-10 oranında HCV bulaşı gerçekleşmiştir. HCV ile enfekte bireylerden yapılan transfüzyon sonrasında %90'ı aşan oranlarda bulaş gerçekleşmiştir. 1996 yılından itibaren ülkemizde HCV açısından rutin tarama yapılmaktadır. Günümüzde kan transfüzyonu neticesinde HCV bulaş riski 1/100.000 oranına kadar düşmüştür. Bu düşük oranın sebebinin ise bağışçılarda anti-HCV pozitifliği saptanmadan yapılan transfüzyonlar olduğu sanılmaktadır (30). Parenteral bulaşın diğer nedenleri; intravenöz (IV) ilaç bağımlılığı ve nazokomiyal bulaş gibi sebepler olup, non-parenteral bulaşta ise anneden bebeğe bulaş, cinsel yolla bulaş ve aile içi bulaş gibi sebepler bulunur (31).

2.5. Patofizyoloji

HCV enfeksiyonunun patogeneğinde hücrel ve humoral immünite birlikte rol oynar. Virüse karşı gelişen ilk antikorlar kapsid ve NS3 proteinlerini hedef alırlar. Sonrasında ise zarf proteinleri (E1 ve E2) ve NS4 proteinlerine spesifik antikor oluşur. HCV enfeksiyonu sonrasında kapsid proteinlerine IgG1 (immunglobulin G1) ve IgG3 yapıda antikor oluşurken diğer proteinlere karşı yalnızca IgG1 yapıda antikor oluşur. HVR-1'in çoklu varyantının oluşu enfeksiyona karşı oluşan antikorların koruyucu olmamasının en önemli nedenlerindedir. Aşı çalışmalarının başarısızlığının temel nedenlerinden biri de yine bu durumdur (32-34).

2.6. Klinik Seyir

Akut HCV enfeksiyonu, HCV maruziyeti sonrasında ilk 6 aylık süreyi kapsar (35). Yapılan çalışmalar neticesinde elde edilen verilerde; HCV enfeksiyonunun %80'i semptomatik seyrederken, %50-80'nde kronikleşme gelişir (36). Semptomatik aktif HCV'li hastalar; sarılık (%68), koyu renkli idrar ve beyaz dışkı (%39), bulantı (%34), karın ağrısı (%24) şikayetleri ile başvururlar (37). Kronik enfekte bireylerin %20-30'unda kronik karaciğer hastalığı görülür.

Kronik karaciğer hastalığı bulunan HCV'li bireylerde HSK oranı %3 civarında tespit edilmiştir (36).

2.7. Tanı

HCV enfeksiyonunun taramasında anti-HCV testi kullanılır; fakat rutin tarama önerilmez. HIV veya HBV benzeri enfektif hastalığı olanlar, hemodiyaliz hastaları, organ nakli yapılan hastalar, 1990 yılı öncesinde kan transfüzyonu yapılanlar, etiyojisi bilinmeyen transaminaz yüksekliği olan hastalar, IV madde bağımlıları, HCV ile enfekte annelerden doğan bebekler, HCV ile enfekte kan teması olanlar ve alkol kullanımı olan kişilerde tarama önerilir. Anti-HCV pozitifliği, geçirilmiş hastalıkla akut hepatiti birbirinden ayırmaz (38). Yapılan tarama testlerinde anti-HCV pozitifliği tespit edilen hastalarda viremi düzeyi belirlenmesi nedeniyle HCV-RNA (PCR tekniği ile) düzeyi ölçülmelidir (39). HCV-RNA düzeyi, anti-HCV'ye oranla duyarlılığı daha yüksek bir testtir. Alt limit genotipe bağlı olup yaklaşık olarak 500-3000 HCV-RNA IU/ml'ye denk gelmektedir (40-42).

2.8. Tedavi

Kronik HCV tedavisinde ilk olarak 1991 tarihinde IFN kullanılmıştır. Ardından guanozin analogu olan RBV tedavisi geliştirilmiştir. INF ve RBV kombinasyonu ile tedavi başarısı artmıştır (43). PEG-INF'un 2001 yılında buluşu ile hem enjeksiyon sayısında azalma hem de tedavi yanıtında artma sağlanmıştır (44). DEA virüs genomunu direkt hedef alan bir tedavi modalitesidir. Bu grupta ilk önce keşfedilen ilaçlar proteaz inhibitörleridir. Bu ilaçların tedaviye girişi ile %99 civarında bir başarıya ulaşılmıştır (45).

Tedavinin amacı: HCV'ye bağlı hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonların önlenmesidir. Hepatik nekroinflamasyon, fibrozis, siroz, dekompanzasyon, HSK ve ölüm hepatik komplikasyonlardır (46). Kronik HCV'de antiviral tedavi sonrası aviremi olmasına KVV denilmektedir. KVV sonrası yapılan biyopsilerde, fibrozis ve nekroinflamasyonun histolojik olarak gerilediği kanıtlanmıştır. Özetle; KVV elde edilmesiyle kronik HCV enfeksiyonunda kür sağlanmaktadır (47). KVV elde edilmesi karaciğer ilişkili ölümlerin, karaciğer transplantasyonlarının, HSK oranlarının ve karaciğer hastalığı ile ilgili komplikasyonların azalmasına yol açar (48).

Ledipasvir, HCV genomunda NS5A inhibitörü; Sofosbuvir, NS5B polimeraz inhibitörüdür. Dünyanın her yerinde HCV tedavisinde onaylanmış bir tedavidir. Ledipasvir 90mg ve Sofosbuvir 400mg dozunda kombinasyonla tek tablet halinde bulunan preparatı mevcuttur. Günde bir defa oral yolla tüketilir. Sofosbuvir %20 feçes, %80 böbrek yoluyla atılır. Sofosbuvir P-glikoprotein ile taşınır fakat sitokrom p450 metabolizasyonu yoktur. Bu nedenle P-glikoprotein ile etkileşen rifampisin, karbamazepin ve fenitoin gibi ilaçlar ile kullanılırken dikkat edilmelidir. Ledipasvir çoğulukla safradan atılır, %1 kadarı böbrek yoluyla itrah edilir. LED/SOF tedavisinde orta derecede böbrek yetmezliği varlığında doz ayarlaması gerekmez. Bu tedavinin bilinen en sık yan etkisi baş ağrısı ve halsizliktir LED/SOF diğer antiviraller ile birlikte kullanılabilir (49).

2.9. Direkt Etkili Antiviraller

Proteaz inhibitörleri:

A- I. Kuşak proteaz inhibitörleri

Telaprevir: NS3/4A serin proteaz aktivitesi gösteren enziminin selektif inhibitörüdür. HCV GT1a ve GT1b subgruplarına karşı in vitro olarak mükemmel bir antiviral aktivite gösterir (50).

Bocepravir: NS3/4A proteaz inhibitörüdür. Merck tarafından geliştirilmiştir. INF+RBV tedavisi benzeri yan etkiler görülür (51).

B- II. Kuşak proteaz inhibitörleri

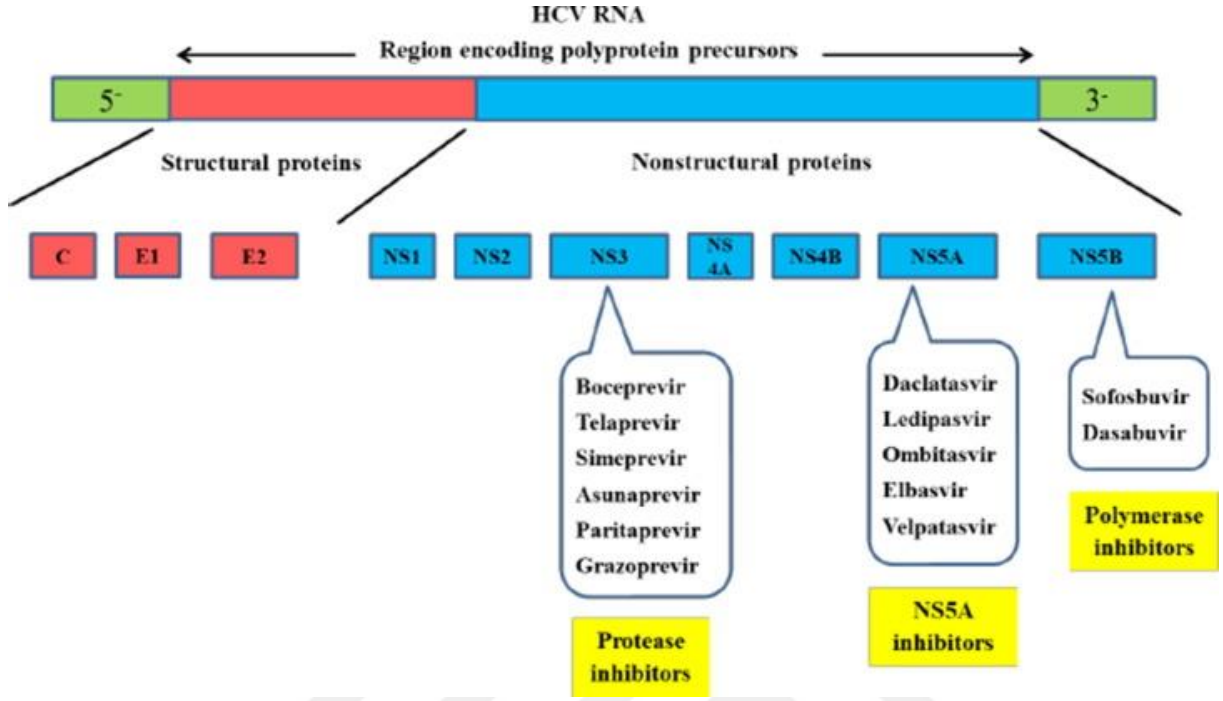
NS3/4A proteaz inhibitörleri: Paritaprevir, Simeprevir, Asunaprevir, Grazoprevir , Glecaprevir, Voxilaprevir (52).

C- NS5A İnhibitörleri

Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir (52).

D- NS5B İnhibitörleri

Sofosbuvir, Dasabuvir (52) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Direkt Etkili Antivirallerin HCV Genomundaki Hedef Noktaları (52).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Vaka Seçimi ve Verilerin Toplanması

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Kliniği'ne 06.06.2016-23.05.2018 tarihleri arasında başvuran, 3-6 ay boyunca LED/SOF tedavisi alan, tedavi deneyimsiz ve tedaviye deneyimli (PEG-IFN±RBV) olup sonrasında nüks gelişmiş HCV hastalarının dosyaları Helsinki Deklerasyon kararları, Hasta Hakları Yönetmeliği ve etik kurallara uygun bir şekilde Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayıyla, retrospektif olarak değerlendirildi. (Onay numarası:

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tedavi başlangıcındaki ve 6. Aydaki AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albumin, INR , HGB ve PLT değerleri ile tedavi başlangıcındaki, 1. ay, 2. ay ve 6. aydaki HCV-RNA düzeyleri incelendi. Hastaların tedavi başlangıcı ile tedavi sonrası 6. ay değerleri karşılaştırılarak tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapıldı. Pediatrik yaş grubu hastalar çalışmaya dahil edilmezken; 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya alındı. Yirmi altı hasta tedavi öncesinde karaciğer nakli olduğu için, 10 hasta düzenli takibe gelmediği için ve 1 hasta LED/SOF ile birlikte RBV tedavisi aldığı için çalışma dışı bırakıldı. Daha önce tedavi almamış 23 hasta ve PEG-IFN±RBV tedavisi alıp nüks etmiş tedaviye deneyimli 22 hasta olmak üzere toplam 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan %44.4'ü kadın, %55.6'sı erkekti. Hastaların yaş ortalaması 66.16 idi. Çalışmamız retrospektif nitelikte olup hastalara invaziv işlem uygulanmamıştır. İnönü üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı verileri kullanılmıştır.

3.2. İstatistiksel Yöntem

HCV hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası HCV-RNA değerlerinin %95 güven düzeyinde ($\alpha=0.05$) ve %80 güç ile ($\beta=0.20$) karşılaştırılması için etki büyüklüğü 0.79 olarak öngörüldüğünde çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum hasta sayısı 15 olarak hesaplanmıştır.

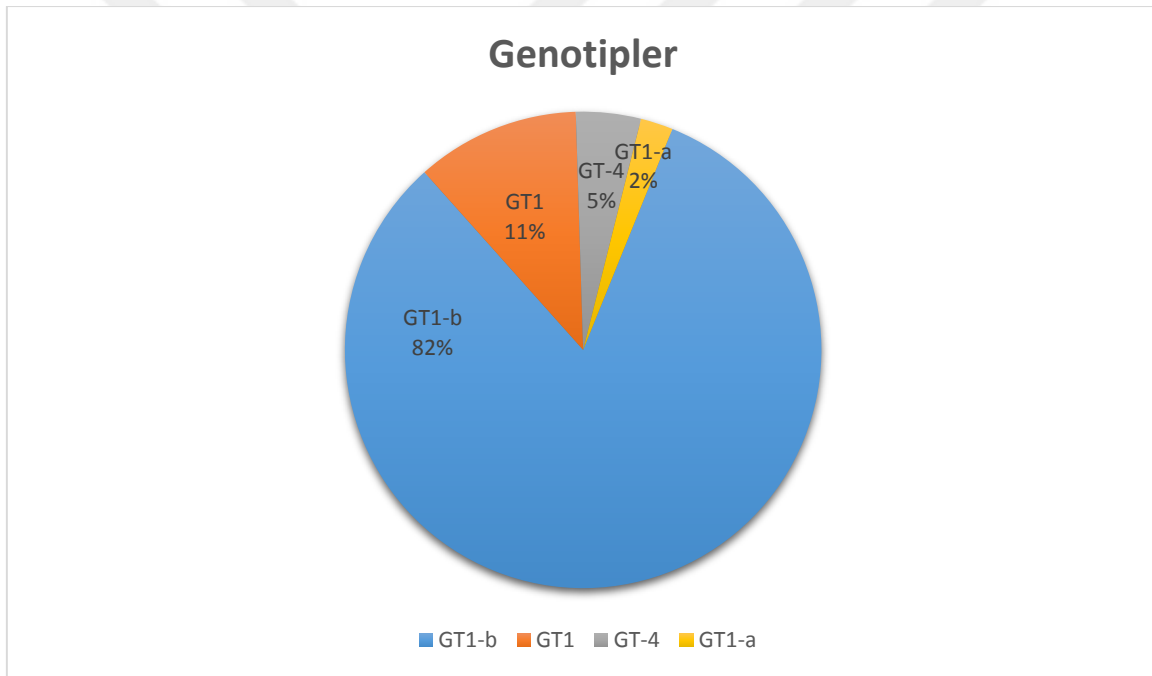
Veriler ortalama±standart sapma ve sayı (yüzde) ile verildi. Normal dağılıma uygunluk

Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde Fridman testi, Wilcoxon testi, Spearman korelasyon katsayısı uygun olan yerlerde kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı



4. BULGULAR

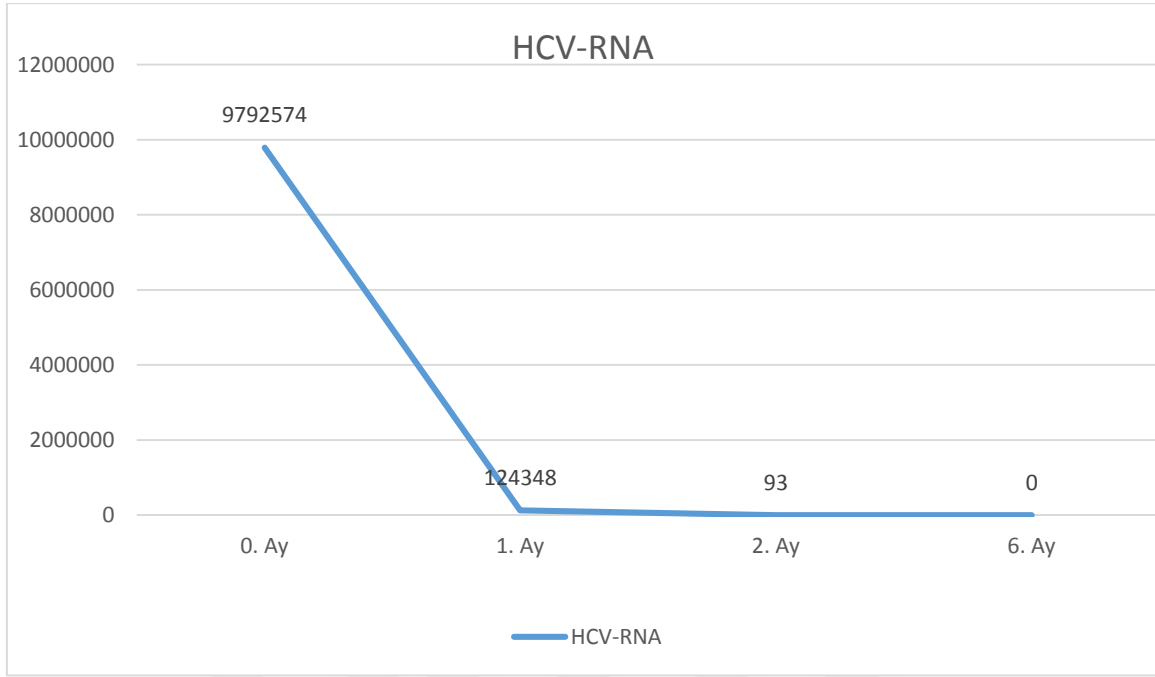
Çalışmamıza 20 kadın (%44.4) ve 25 erkek (%55.6) olmak üzere toplamda 45 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 22'si daha önce PEG-IFN±RBV tedavisi alıp nüks etmiş olup, 23'ü tedaviye deneyimsiz hasta idi. Hastaların yaşı 25-90 aralığında olup ortalama yaş 66.16/yıl olarak belirlendi. Hastaların tedavi süreleri: 5 (%22.5) hasta 3 ay, 40 (%77.5) hasta 6 ay olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar genotiplerine göre sınıflandırıldığında: 37 (%82.2) hasta GT1b, 5 (%11.1) hasta GT1, 2 (%4.4) hasta GT4, 1 (%2.2) hasta GT1a idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastalarının Genotipleri

Hastaların tedavi öncesi ölçülen HCV-RNA düzeyleri 9.79 ± 17.22 milyon / kopya olup, tedavi sonrası 1. ay HCV-RNA düzeyleri $0,12 \pm 0,71$ milyon / kopya olarak ölçülürken, 2. ay ve 6. ay HCV-RNA düzeyleri 0 (sıfır) olarak saptandı. Tedavi sonrası hastaların HCV-RNA değerlerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Tedavi öncesi HCV-RNA düzeyleri ile tedavi verildikten sonraki 1. ay, 2. ay ve 6. ay HCV-RNA düzeyleri birbirleri ile karşılaştırıldığında değerlerdeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Tedavi Aylarına Göre HCV-RNA (kopya) Düzeyleri

Çalışılan diğer parametrelerden AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albumin, INR, HGB, PLT değerleri kendi aralarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay verileri ile birlikte karşılaştırıldı. Başlangıç ve 6. ay AST, ALT, GGT, albumin ve PLT sonuçları kendi aralarında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$). Başlangıç ve 6. ay ALP, total bilirubin, INR ve HGB sonuçları kendi aralarında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, $p > 0.05$, $p > 0.05$, $p > 0.05$). (Tablo 4.1,2) (Laboratuvar değerleri referans aralıkları; AST: 5-34 U/L, ALT: 0-55 U/L, ALP: 40-150 U/L, GGT: 9-64 U/L, total bilirubin: 0.2-1.2 mg/dl, albumin: 3.5-5 g/dl, INR: 0.8-1.2)

Tablo 4.1. Tedavi Başlangıcındaki ve 6. Aydaki HCV-RNA, AST, ALT, ALP, GGT Değerleri (ortalama±standart sapma) ile p değerleri.

Parametreler	HCV-RNA (milyon / kopya)	AST(U/L)	ALT(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)
Başlangıç (O ± SS)	9.79 ± 17.22	110.42±278. 59	148.87±419. 48	104.66±38. 77	86.24±84.20
6. ay (O ± SS)	0	26.26±10.11	23.03±15.12	87.30±31.1 5	31.75±17.64
p değeri	<0.001	<0.001	<0.001	0.330	<0.001

(O: Ortalama, SS: Standart Sapma, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin, ALP: alkalin fosfat, GGT: gama-glutamil transferaz)

Tablo 4.2. Tedavi Başlangıcındaki ve 6. Aydaki Total Bilirubin, Albumin, INR, HGB ve PLT Değerleri (ortalama±standart sapma) ile p değerleri.

Parametreler	Total bilirubin (mg/dl)	Albumin (g/dl)	INR	HGB	PLT
Başlangıç (O ± SS)	1.12±0.66	3.42±0.50	1.15±0.23	13.52±2.22	158.09±73.17
6. ay (O ± SS)	1.15±0.79	3.66±0.51	1.10±0.16	13.73±2.45	154.45±78.72
P Değeri	0.829	0.003	0.132	0.151	0.046

(O: Ortalama, SS: Standart Sapma, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, HGB: hemoglobin ve PLT: trombosit)

5. TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu her toplumda kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biri olmuştur (53). Yıllar içerisinde HCV yaşam döngüsü, genomik yapısı ve patogenezi aydınlatıldıkça virüse karşı direkt etkili tedavi çalışmaları geliştirilmiştir (10). DEA'lar HCV enfeksiyonunun tedavisinde devrim niteliğinde olup hastalığın küratif kabul edilebileceğini göstermiştir (12,13). Tüm dünyada en sık görülen HCV alt tipi genotip 1'dir (54). Yapılan bir araştırmada dünyada genotip sıklığı şu şekildedir: GT1 %46, GT3 %22, GT2 %13 ve GT4 %13 (55). Ülkemizde HCV ile ilgili yapılan çalışmalarda görülüyor ki dünya genelinde de olduğu gibi en sık görülen tip GT1b olarak saptanmıştır ve GT1b'nin sıklığı %60-100 olarak belirlenmiştir (26). Bizim çalışmamızda da GT1b (%82.2) en sık görülen grup olmuştur.

Bu çalışmada HCV enfeksiyonu bulunan daha önce tedavi almış (PEG-IFN±RBV) veya tedavi deneyimsiz hastalarda 3-6 ay süre ile verilen LED/SOF (NS5A/NS5B inhibitörü) tedavisinin etkinliği ve KCFT değerlerine olan etkisi araştırılmıştır. Hastaların tedavi başlangıcı ile tedavi sonrası 1. ay, 2. ay ve 6. aydaki HCV-RNA değerleri karşılaştırılmıştır. Bunun yanında tedavi başlangıcındaki ve tedaviden 6 ay sonraki AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, albumin, INR, HGB, PLT değerleri karşılaştırılmıştır. Onbir hasta takiplerine düzenli gelmediği için KVV24 değerlendirilememiştir. Bu hastaların tedavi sonrası 1. veya 2. aylarda HCV-RNA düzeyi sıfır olduğundan ve tedavi etkinliği izlendiğinden bu aylardaki değerleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Jyh-Jou Chen ve ark. yaptığı bir çalışmada, GT6 enfeksiyonu olan 127 Kronik HCV hastasına 12 hafta süre ile RBV'li (%8.7) veya RBV'siz (%91.3) LED/SOF tedavisi verilmiştir. RBV'siz LED/SOF tedavisi alan hasta grubunda siroz olmayan ve sirozlu hasta grubunda sırası ile KVV12 %100 (39/39) ve %97.3 (73/75) olarak bulunmuştur. KVV sonrası tedavi öncesi değerleri ile kıyaslandığında albumin ve GGT değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Total bilirubin ve INR düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$) (56). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte veriler tespit edilmiş olup; albumin ve GGT değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Total bilirubin ve INR düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$). KVV oranı ise %100 olarak bulunmuştur.

ION çalışmaları, RBV veya INF içermeyen tedavi rejimiyle kronik HCV hastalarına yönelik yapılan ilk değerlendirme olması nedeniyle büyük bir önem taşımaktadır. ION-1

çalışmasında tedavi deneyimsiz GT1 hastalarda 12 haftalık LED/SOF tedavisi verilmiş ve etkili bulunmuştur. Yirmidört haftalık tedavi süresine RBV eklenmesinin KVY'ye ek katkı sağlamadığı tespit edilmiştir. Virolojik yanıtta başarısızlık oranı %0,3 olarak belirlenmiştir (57). Bizim çalışmamızda da KVY %100 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Juan Carlos ve ark. yaptığı bir çalışmada, 122 hasta LDP/SOF tedavisi almış olup 112 hastada SVR elde edilmiştir. Genotiplerine göre GT1 hastalarında %98.82 (84/85), GT3 hastalarında %43.75 (7/16) ve GT4 hastalarında %100 (21/21) oranında KVY elde edilmiştir (58). Bizim çalışmamızda GT1 (%95) ve GT4 (%5) ile enfekte hastalar incelenmiş olup literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir (KVY %100).

Edward J. Gane ve ark. yaptığı bir çalışmada, GT2 hastalarında LDP/SOF tedavisinin etkinliği değerlendirilmiş, 12 hafta tedavi verilen hastalarda KVY %96 (25/26) olarak tespit edilirken 8 hafta tedavi verilen hastalarda KVY %74 (20/27) olarak bulunmuştur. Yanıt oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen tedavi süresinin kısaltılmasının tedaviye yanıtı azaltmakta olduğu saptanmıştır (59). Bizim çalışmamızda da GT1 ve GT4 hastaları incelenmiş olup 12 (5/45) ve 24 (40/45) hafta süre ile LDP/SOF tedavisi verilmiş ve %100 oranında KVY elde edilmiştir.

Quin-Lei Zeng ve ark. yaptığı bir çalışmada, 187 GT1b ile enfekte hasta incelenmiş olup; 1. grupta siroz hastalarına 12 hafta ile LDP/SOF+RBV tedavisi, 2. grupta siroz olmayan hastalara 8 hafta süre ile LDP/SOF+RBV tedavisi, 3. grupta siroz olmayan hastalara 8 hafta süre ile LDP/SOF tedavisi verilmiştir. KVY oranları sırası ile grup 1, 2 ve 3'de %96.8 (61/63), %96.9 (63/65) ve %96.9 (62/64) olarak saptanmıştır. Grup 3'deki bir hastada tedavi sonrası 4. haftada relaps gelişmiştir. Sonuç olarak bu çalışma gösteriyor ki RBV eklensin ya da eklenmesin LDP/SOF tedavisi GT1b hastalarında etkin ve güvenlidir (60). Bizim çalışmamızda da %82 (36/45) GT1b ile enfekte hasta olup 29 tanesi KVY24'e ulaşmıştır ve literatür ile uyumlu olarak %100 oranında KVY tespit edilmiştir.

Edward J. Gane ve ark. yaptığı bir çalışmada GT3 ve GT6 hastalarına LDP/SOF+RBV ve LDP/SOF tedavileri verilmiştir. Tedavi deneyimsiz GT3 hastalarından LDP/SOF tedavisi verilen grupta %64 (16/25) KVY elde edilirken, LDP/SOF+RBV tedavisi verilen 26 hastada %100 (26/26) KVY elde edilmiştir. Tedavi deneyimli GT3 hastalarına LDP/SOF+RBV tedavisi verilmiş olup %82 (41/50) oranında KVY elde edilmiştir. Tedavi deneyimli ve deneyimsiz GT6 hastalarına LDP/SOF tedavisi verilmiş olup %96 (24/25) KVY elde edilmiştir (61). Bizim çalışmamızda GT3 ve GT6 grup hastalar bulunmamakta olup tedavi başarı oranlarımız daha

yüksektir. Bu çalışmadan ve bizim çalışmamızla yapılan karşılaştırmadan çıkan sonuç ise, GT3 hastaların tedavi yanıtlarının diğer GT'lere oranla daha az olduğu ve üçlü kombinasyon tedavisine daha iyi yanıt verdiği'dir.

Anais Corma-Gomez ve ark. yaptığı bir çalışmada, HIV+HCV koenfeksiyonu bulunan hasta grubu ve sadece HCV enfeksiyonu bulunan hasta grubu karşılaştırılmış olup aynı zamanda 8 ve 12 haftalık LDP/SOF tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Sekiz hafta (102) ve 12 hafta (220) tedavi verilmiş HIV+HCV koenfeksiyonu bulunan toplam 322 hastada KVV oranları %92.2 ve %97.3 olarak tespit edilmiştir. Relaps oranları sırası ile %4.9 ve %0.5'tir. Sekiz hafta tedavi verilen HCV monoenfeksiyonu olan %51 (107) ve HIV+HCV koenfeksiyonu bulunan %49 (102) hasta grupları karşılaştırıldığında %96.3 ve % 92.2 oranında KVV tespit edilmiştir. Relaps oranları ise %0.9 ve %4.9 olarak tespit edilmiştir (62). Bizim çalışmamızda da HIV koenfeksiyonu bulunmayan hastalar incelenmiş olup, literatür ile uyumlu olarak KVV oranları HIV+HCV koenfeksiyonu bulunan hastalara oranla daha yüksektir.

Mete Akın ve ark. Türkiye'de yaptığı bir çalışmada, HCV enfeksiyonu bulunan 11 karaciğer ve 12 böbrek nakli hastasına LDP/SOF±RBV tedavisi verildi. Böbrek nakli yapılan hastaların tümü, karaciğer nakli yapılan hastaların ise %91'i GT1 ile enfekte idi. Dokuz böbrek nakli hastası ana immünsüpresif ajan olarak tacrolimus kullanmakta iken iki tanesi siklosporin kullanıyordu. Tüm karaciğer nakil hastaları tacrolimus kullanıyordu. Tedaviden 4 hafta sonra böbrek nakli hastalarının %75'inde ve karaciğer nakli hastalarının %91'inde KVV elde edildi. Tedaviden 12 hafta sonra karaciğer ve böbrek nakli yapılan tüm hastalarda KVV elde edildi. Bu çalışmanın kısıtlılığı az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır (63). Bizim çalışmamızda da karaciğer nakli yapılmamış hastalar incelenmiş olup literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Bu çalışmada GT1 (%95) ve GT4 (%5) ile enfekte 45 hasta incelenmiş olup bu hastalardan 9 tanesinin 24. hafta kontrol verilerine ulaşamamıştır. Bu hastaların 1. veya 2. ay HCV-RNA değerleri sıfırlandığından çalışmaya dahil edilmiştir. 24. Hafta kontrollerine gelen (36) hastaların tümünde KVV24 elde edilmiştir. Bu bağlamda çalışmamız literatür ile uyumlu sonuçlar göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tedavi deneyimi olan veya olmayan GT1 ve GT4 ile enfekte HCV hastalarında 3-6 aylık LDP/ SOF tedavisi yüksek KVY oranlarına sahip bir başarıya sahiptir. Bu tedavi HCV hastalığında son derece etkili olup hem KCFT üzerine hem viral replikasyon düzeyine olan etkisi umut vericidir. Gerek yan etki profilinin düşük olması gerekse de tedavi süresinin kısa olması tedaviye uyumu arttırmıştır. Çalışmamızda yer alan hastalar, 25-90 yaşları arasında geniş bir profili oluşturmakta olup bu durum; geniş yaş dağılımında bu ilacın güvenle kullanılabileceğini göstermiştir.

Tedavi başlangıcındaki HCV-RNA düzeyleri ile tedavi sonrası 6. aydaki HCV-RNA düzeyleri karşılaştırıldığında, değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Başlangıç ve 6. ay AST, ALT, GGT, albumin ve PLT sonuçları kendi aralarında incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). Başlangıç ve 6. ay ALP, total bilirubin, INR ve HGB sonuçları kendi aralarında incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$). Bu da gösteriyor ki: ilaç kullanımı viral replikasyonun baskılanmasının yanı sıra tedavi sonrası KCFT düzeylerinde de düşüş sağlamıştır.

Bilimin gelişmesi ile birlikte HCV-RNA'nın yapısının anlaşılması ve buna bağlı geliştirilen yeni tedaviler son derece yüz güldürücüdür. İlerleyen dönemlerde HCV'ye karşı kür sağlanması fikri umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, Marra F, Puoti M, Wedemeyer H. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69:461–511.
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:1020–6.
3. Chen J, Han Y, Xu C, Xiao T, Wang B. Effect of type 2 diabetes mellitus on the risk for hepatocellular carcinoma in chronic liver diseases: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24:89–99.
4. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, Aghemo A, Cabibbo G, Viganò M, Boccaccio V, Craxì A, Colombo M, Maisonneuve P. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 7];64:1217–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059129>
5. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HLA. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* [Internet]. 2012 [cited 2019 Oct 7];308:2584–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268517>
6. Kew MC. Interaction between hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinogenesis. Vol. 13, *Journal of Viral Hepatitis*. 2006. p. 145–9.
7. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology*. 1997;112:184–7.
8. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, Fontaine H, Larrey D, De Lédighen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki JP, Zarski JP, Leroy V, Riachi G, Calès P, Péron JM, Alric L, Bourlière M,

- Mathurin P, Dharancy S, Blanc JF, Abergel A, Serfaty L, Mallat A, Grangé JD, Attali P, Bacq Y, Wartelle C, Dao T, Benhamou Y, Pilette C, Silvain C, Christidis C, Capron D, Bernard-Chabert B, Zucman D, Di Martino V, Thibaut V, Salmon D, Ziol M, Sutton A, Pol S, Roudot-Thoraval F, Nahon P, Marcellin P, Guyader D, Pol S, Fontaine H, Larrey D, De Lédighen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki JP, Zarski JP, Leroy V, Riachi G, Calès P, Péron JM, Alric L, Bourlière M, Mathurin P, Blanc JF, Abergel A, Serfaty L, Mallat A, Grangé JD, Attali P, Bacq Y, Wartelle C, Dao T, Benhamou Y, Pilette C, Silvain C, Christidis C, Capron D, Thieffin G, Hillaire S, Di Martino V. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2017;152:142-156.e2.
9. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45:529–38.
 10. Borba HHL, Wiens A, Steimbach LM, Tonin FS, Pedroso MLA, Ivantes CAP, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Rapid virological response of telaprevir and boceprevir in a Brazilian cohort of HCV genotype 1 patients: A multicenter longitudinal study. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:59–64.
 11. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, Jacobson I, Zeuzem S, Sulkowski M, Henry L, Nader F, Cable R, Afendy M, Hunt S. Superiority of interferon-free regimens for chronic hepatitis C: The effect on health-related quality of life and work productivity. *Med (United States)*. 2017;96.
 12. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) - A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther*. 2018;183:118–26.
 13. Sugawara Y, Hibi T. Direct-acting agents for hepatitis C virus before and after liver transplantation. *Biosci Trends*. 2017;11:606–11.
 14. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* [Internet]. 2009 [cited 2019 Oct 3];29 Suppl 1:74–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207969>
 15. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2000 [cited 2019 Oct 3];20:1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10895428>
 16. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. HCV Genome and Life Cycle [Internet]. Hepatitis C

- Viruses: Genomes and Molecular Biology. 2006 [cited 2019 Oct 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250393>
17. Frasca L, Del Porto P, Tuosto L, Marinari B, Scottà C, Carbonari M, Nicosia A, Piccolella E. Hypervariable region 1 variants act as TCR antagonists for hepatitis C virus-specific CD4+ T cells. *J Immunol* [Internet]. 1999 [cited 2019 Oct 3];163:650–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395654>
 18. Roccasecca R, Ansuini H, Vitelli A, Meola A, Scarselli E, Acali S, Pezzanera M, Ercole BB, McKeating J, Yagnik A, Lahm A, Tramontano A, Cortese R, Nicosia A. Binding of the Hepatitis C Virus E2 Glycoprotein to CD81 Is Strain Specific and Is Modulated by a Complex Interplay between Hypervariable Regions 1 and 2. *J Virol*. 2003;77:1856–67.
 19. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virol J*. 2011;8.
 20. Petersen S V., Thiel S, Jensenius JC. The mannan-binding lectin pathway of complement activation: Biology and disease association. In: *Molecular Immunology*. 2001. p. 133–49.
 21. Matsushita M, Hijikata M, Ohta Y, Iwata K, Matsumoto M, Nakao K, Kanai K, Yoshida N, Baba K, Mishiro S. Hepatitis C virus infection and mutations of mannan-binding lectin gene MBL. *Arch Virol*. 1998;143:645–51.
 22. Cox AL, Mosbrugger T, Mao Q, Liu Z, Wang XH, Yang HC, Sidney J, Sette A, Pardoll D, Thomas DL, Ray SC. Cellular immune selection with hepatitis C virus persistence in humans. *J Exp Med*. 2005;201:1741–52.
 23. Nakano T, Lau GMG, Lau GML, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int*. 2012;32:339–45.
 24. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61:77–87.
 25. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:223–35.
 26. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, Simmonds P.

- The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* [Internet]. 1995 [cited 2019 Oct 4];2:297–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8732176>
27. Bolcic F, Sede M, Moretti F, Westergaard G, Vazquez M, Laufer N, Quarleri J. Analysis of the PKR-eIF2alpha phosphorylation homology domain (PePHD) of hepatitis C virus genotype 1 in HIV-coinfected patients by ultra-deep pyrosequencing and its relationship to responses to pegylated interferon-ribavirin treatment. *Arch Virol*. 2012;157:703–11.
 28. European Association of the Study of the Liver V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int*. 2012;32 Suppl 1:2–8.
 29. Hepatitis C--global prevalence (update). *Relev Epidemiol Hebd*. 2000;75:18–9.
 30. Lo Re V, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Postgrad Med J*. 2005;81:376–82.
 31. Ozaras R, Tahan V. Acute hepatitis C : prevention and treatment. 2009;7:351–61.
 32. Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immune system: a concise review. *Rev Med Virol*. 2005;15:235–68.
 33. Lai ME, Mazzoleni AP, Argiolu F, De Virgilis S, Balestrieri A, Purcell RH, Cao A, Farci P. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet (London, England)*. 1994;343:388–90.
 34. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han J-H, Hanson HL, Ghayeb J, Murthy KK, Rice CM, Walker CM. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science*. 2003;302:659–62.
 35. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: A chronic problem. *Hepatology* [Internet]. 2007 [cited 2019 Oct 7];47:321–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.21902>
 36. Publisher Wiley MF. Schiff's Diseases of the Liver. 17th ed. Schiff, Eugene R.; Maddrey, Willis C.; Sorrell MF, editor. Wiley; 2012. 582–634 p.
 37. J.T. G, H.M. D, R. Z, N.H. G, M.-C. J, A. U, W.W. S, C.A. S, M. W, M. B, G.R. P, Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung M-C, Ulsenheimer A,

- Schraut WW, Schirren CA, Waechtler M, Backmund M, Pape GR. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 [cited 2019 Oct 7];125:80–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36799109>
38. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000;31:1014–8.
 39. Akarca U, Balık I, Ömerci N, Tabak F. Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2011;117–26.
 40. Chevaliez S, Feld J, Cheng K, Wedemeyer H, Sarrazin C, Maasoumy B, Herman C, Hackett J, Cohen D, Dawson G, Pawlotsky JM, Cloherty G. Clinical utility of HCV core antigen detection and quantification in the diagnosis and management of patients with chronic hepatitis C receiving an all-oral, interferon-free regimen. *Antivir Ther*. 2018;23:211–7.
 41. Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky J-M. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Virol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 8];61:145–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24973282>
 42. Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, Raupach R, Jäckel E, Barg-Hock H, Lehner F, Klempnauer J, von Hahn T, Cornberg M, Manns MP, Ciesek S, Wedemeyer H. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat* [Internet]. 2014 [cited 2019 Oct 8];21:769–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251818>
 43. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2012;55:279–90.
 44. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet (London, England)*. 1997;349:825–32.
 45. Poordad F, Lawitz E, Gutierrez J a., 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;11:1–23.
46. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, Castelnau C, Giuily N, Ray A El, Cardoso AC, Moucari R, Asselah T, Marcellin P. 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;51:1122–6.
 47. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis*. 2011;52:889–900.
 48. Medline ® Abstract for Reference 14 of “Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection” - UpToDate [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection/abstract/14>
 49. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66:153–94.
 50. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, Kauffmann W, Kallinowski B, Cornberg M, Jaeckel E, Wedemeyer H, Manns MP. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: The HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology*. 2006;43:250–6.
 51. Gottwein JM, Scheel TKH, Jensen TB, Ghanem L, Bukh J. Differential efficacy of protease inhibitors against HCV genotypes 2a, 3a, 5a, and 6a NS3/4A protease recombinant viruses. *Gastroenterology*. 2011;141:1067–79.
 52. El-Shabrawi M, Hassanin F. Paediatric hepatitis C virus infection and its treatment: Present, past, and future. *Arab J Gastroenterol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 7]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687197919300760>
 53. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 7];63:199–236. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911336>
 54. Nakano T, Lau GMG, Lau GML, Sugiyama M, Mizokami M. An updated analysis of

- hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int.* 2012;32:339–45.
55. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. Vol. 61, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2014. p. S45–57.
 56. Chen J, Lee P, Chiu H, Tung H, Chiu Y, Cheng P. Real- world effectiveness and safety of ledipasvir/sofosbuvir for genotype 6 chronic hepatitis C patients in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 8];jgh.14845. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.14845>
 57. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski J-P, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [cited 2019 Nov 8];370:1889–98. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402454>
 58. Del Rio-Valencia JC, Asensi-Diez R, Tamayo-Bermejo R, Muñoz-Castillo I. Effectiveness of 12 week ledipasvir/sofosbuvir and predictors of treatment failure in patients with hepatitis C. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 8];32:296–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31232572>
 59. Gane EJ, Hyland RH, Yang Y, Svarovskaia E, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Stedman CAM. Efficacy of Ledipasvir Plus Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection. *Gastroenterology*. 2017;152:1366–71.
 60. Zeng Q-L, Xu G-H, Zhang J-Y, Li W, Zhang D-W, Li Z-Q, Liang H-X, Li C-X, Yu Z-J. Generic ledipasvir-sofosbuvir for patients with chronic hepatitis C: A real-life observational study. *J Hepatol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 8];66:1123–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28189754>
 61. Gane EJ, Hyland RH, An D, Svarovskaia E, Pang PS, Brainard D, Stedman CA. Efficacy of Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, for 12 Weeks in Patients With HCV Genotype 3 or 6 Infection. *Gastroenterology*. 2015;149:1454-1461.e1.
 62. Corma-Gómez A, Macías J, Merino Muñoz D, Téllez F, Granados R, Morano LE, De Los Santos Gil I, Vera-Méndez FJ, Collado A, Palacios R, Pineda JA. Higher relapse

rate among HIV/HCV-coinfected patients receiving sofosbuvir/ledipasvir for 8 vs 12 weeks. *J Infect* [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 8];79:30–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31100364>

63. 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.

