



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KALICI VİRAL YANIT ELDE EDİLMİŞ KRONİK  
HEPATİT C GENOTİP 1 'Lİ HASTALARDA KALICI VİRAL  
YANITI ETKİLEYEN PREDİKTİF FAKTÖRLER**

**Dr. SERCAN YILMAZ**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. ENGİN ALTINTAŞ**

**MERSİN – 2013**



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KALICI VİRAL YANIT ELDE EDİLMİŞ KRONİK  
HEPATİT C GENOTİP 1 'Lİ HASTALARDA KALICI VİRAL  
YANITI ETKİLEYEN PREDİKTİF FAKTÖRLER**

**Dr. SERCAN YILMAZ**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. ENGİN ALTINTAŞ**

**MERSİN – 2013**

## TEŐEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteğini esirgemeyen ve deneyimlerinden çok yararlandığım, başta Tez Danıőmanım Prof. Dr. Engin Altıntaş'a ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Orhan Sezgin nezlinde bütün hocalarıma, eğitimim süresince sabrını ve manevi desteğini sergileyen ve tez hazırlama aşamasındaki yardımlarından dolayı eşim Ayfer Suna Kara Yılmaz'a,

Teőekkürlerimi sunarım

Dr. Sercan YILMAZ

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET .....	5
I. GİRİŞ VE AMAÇ .....	7
II. GENEL BİLGİLER .....	8
2.1. Hepatit C Virüsü .....	8
2.1.1. Viriyonun ve Genomunun Yapısı .....	8
2.1.2. HCV Replikasyonu .....	11
2.1.3. HCV Genotipleri ve Subtipleri .....	11
2.1.4. Epidemiyolojisi .....	12
2.1.5. Bulaşma Yolları .....	13
2.2. Patogenez .....	15
2.2.1. Humoral İmmünite .....	15
2.2.2. Hücresel İmmünite .....	16
2.2.3. Viral Persistans .....	17
2.3. Klinik Seyir .....	18
2.3.1. Akut Hepatit C .....	19
2.3.2. Kronik Hepatit C .....	19
2.3.2.1. Kronikleşme Patogenezi .....	20
2.4. Hepatit C de Sistemik Bulgular .....	21
2.5. Hepatosellüler Karsinom .....	21
2.6. Hepatit C'de Tanı .....	22
2.6.1. Antikor Araştırma Yöntemleri .....	22
2.6.2. HCV-RNA Araştırma Yöntemleri .....	23
2.6.3. Viral Genotip Tayini .....	23
2.6.4. Karaciğer Biyopsisi .....	24
2.6.5. Tanıda Kullanılan Diğer Yöntemler .....	24
2.7. Tedavi .....	25
2.8. HCV/HIV Ko-İnfeksiyonu .....	29
2.9. HCV/HBV Ko-İnfeksiyonu .....	31
2.10. Kalıcı Viral Yanıtı Etkileyen Faktörler .....	32

<b>III. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	35
<b>3.1. Dışlama Kriterleri</b> .....	36
<b>3.2. Araştırmanın Olanakları</b> .....	36
<b>3.3. İstatistik Analiz</b> .....	36
<b>IV. BULGULAR</b> .....	39
<b>V. TARTIŞMA</b> .....	51
<b>VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b> .....	63
<b>VII. KAYNAKLAR</b> .....	64
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	86
<b>GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	87
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	88

## ÖZET

Kronik hepatit C infeksiyonu dünyadaki yaygınlığı, bulaş şekillerinin tam olarak bilinmemesi ve karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser ile yakın ilişkisi nedeni ile çok önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Halen tek etkili tedavi seçeneği interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu şeklinde uygulanan immünomodülatuvar/antiviral tedavidir. Tedaviye yanıtın önceden tahmin edilmesi, gereksiz/etkisiz tedavi uygulamalarını engelleyerek kişiye göre en uygun maliyet etkin tedavi olanağı sağlamaktadır.

Çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğinde tedavi alan yaşları 18 ile 89 arasında değişmekte olan toplam 318 gentotip 1'li kronik Hepatit C virus infeksiyonlu hasta alındı. Bu amaçla, 2002-2012 tarihleri arasında bu özelliklere sahip hastalara ait kayıtlardan geriye dönük olarak yararlanıldı. 268 hastaya PEG-interferon (2a/2b) ve ribavirin, 50 hastaya ise interferon alfa 2a/2b ve ribavirin tedavisi uygulandı. Tedaviye yanıtta etkisinin olabileceği tahmin edilen tedavi öncesi parametreler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, karaciğer enzimleri, lipid profili, HCV-RNA yükü, genotip, karaciğer biyopsi vb. incelemeleri) değerlendirildi. Bu parametreler ile kalıcı viral yanıt arasında ilişki araştırıldı.

Bulgularımız daha genç, yüksek LDL düzeyi, LDL/HDL indeksi, hızlı virolojik yanıt, erken virolojik yanıt, yavaş virolojik yanıt, tedavi sonu yanıt ve ALT düzeyinin hastalarda kalıcı viral yanıt elde etmede etkili prediktif faktörler olduğunu düşündürmektedir (sırasıyla;  $p=0,002$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,007$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,001$  ).

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit C, HCV-RNA, kalıcı viral yanıt, tedavi öncesi parametre

## ABSTRACT

Chronic hepatitis C virus infection is a very important public health problem due to its prevalence in the world and close relationship with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma and because its ways of transmission are not known exactly. Currently, the only effective treatment option is immunomodulatory/antiviral therapy in the form of a combination of interferon alpha and ribavirin. Prediction of the response to treatment provide the most cost effective treatment suitable for a person by preventing unnecessary/ineffective treatment applications.

This study enrolled a total of 318 patients with genotype 1-chronic hepatitis C virus infection who were between the ages of 18 and 89 and receiving treatment in the Gastroenterology Clinic of Mersin University Faculty of Medicine. For this purpose, the records of patients with these characteristics between the years 2002 and 2012 were retrospectively used. A total of 268 patients were treated with PEG-interferon (2a/2b) and ribavirin while 50 patients were treated with interferon-alpha 2a/2b and ribavirin. The pre-treatment parameters that were estimated to be likely to influence the response to treatment (e.g. as age, gender, body mass index, liver enzymes, lipid profile, HCV-RNA load, genotype, liver biopsy, and so on) were evaluated. The relationship between these parameters and the sustained viral response was investigated.

The results suggest that younger age, high LDL levels, LDL/HDL index, rapid virological response, early virological response, slow virological response, end of treatment response and ALT levels are predictive factors effective in achieving a sustained virological response in patients ( respectively;  $p=0,002$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,007$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,001$  ,  $p=0,001$  ).

**Key words:** Chronic hepatitis C, HCV-RNA, sustained virological response, pre-treatment parameters

## I- GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüsü kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatocellüler karsinomun önemli nedenlerinden biridir ve bütün dünyada 170 milyon civarında hepatit c ile infekte insan vardır <sup>1</sup>.

Kronik hepatit C li hastalarda pegileinterferon ve ribavirin standart tedaviyi oluşturmaktadır. Yapılan kilit çalışmalarda elde edilen verilere göre hepatit C genotip 1 infekte bireylerde kalıcı viral yanıt oranı % 40-50, genotip 2 infekte bireylerde ise % 70-80 olarak izlenmiştir <sup>2, 3, 4</sup>.

Peginterferon ve ribavirin ile tedavi kür şansı sağlasa da bazı hastalarda yan etkiler tedaviyi sınırlayıcı olabilir. İyi dökümente edilmiş yan etkiler; yorgunluk, grip benzeri belirtiler, depresyon, trombositopeni ve nötropenidir <sup>5, 6, 7, 8</sup>.

Kronik Hepatit C tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve Kronik Hepatit C infeksiyonunda başarılı antiviral tedavi sağlanan pegile interferon alfa (peginterferon-a) ve ribavirin arasında büyük bir uyum mevcuttur. Viral ve konağa ait tedaviye yanıt üzerinde etkisi olan faktörler var <sup>9</sup>.

HCV genotip 1 düşük yanıt ilişkili major viral faktördür. Daha az ölçüde düşük yanıt ilişkili diğer faktörler ise ileri yaş, ileri derece fibrozis veya siroz, Afrika-Amerika etnik kökenden olma ve yüksek viral yük olmasıdır. Son zamanlarda tip III interferon (IFN-3) u kodlayan İL28B nin genetik varyantlarının kronik hepatit C tedavisinin cevabı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir <sup>10</sup>.

Hepatit C virüsü (HCV) taşıyan hastaların, hayatlarının ileriki yıllarında karşılaşacağı sağlık sorunları ve sağlıklı kişilere bulaştırabilme olasılıkları göz önüne alındığında öncelikle hastalığın bulaştırılmasının engellenmesi, tedavi edilmesi ve karşılaşılabilecek komplikasyonlarla mücadele edilmesi önemlidir. Günümüzde yüksek oranlarda tedavi edilebilen bu hastalıkta kullanılan ilaçlar, maliyetleri, yan etkileri ve sebep oldukları komplikasyonlar yönünden incelenip hastaya göre bir tedavi protokolü belirlenmektedir. Tedavinin etkinliği, infeksiyonun derecesi, hastaya ait faktörler, virüsün özelliği ve tedavi protokolüne ne kadar uyulabildiği ile ilişkilidir.

Biz çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavinin belirlenmiş dönemlerindeki bazı laboratuvar parametrelerini değerlendirerek, tedavi sonunda kalıcı viral yanıtı etkileyen parametreleri araştırdık.



## II- GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit C Virüsü

Hepatit C virüsü parenteral yolla bulaşan non-A non-B hepatitlerinin en önemli nedenidir. İnsanlarda akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve karaciğer kanserine yol açabilen, Flaviviridae ailesinde yer alan, zarflı, tek zincirli küresel bir RNA virüsüdür <sup>11</sup>.

#### 2.1.1. Viriyonun ve Genomunun Yapısı

HCV yaklaşık 50 nm çapında, lipit bir zarf taşıyan küçük bir virüstür. Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı viriyonun özellikleri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. HCV'nin immunelektron mikroskopi ile görüntülenmesi başarılı olmuş, 55-65 nm büyüklüğünde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar taşıyan partiküller görüntülenmiştir <sup>12</sup>.

HCV genomu tek sarmallı pozitif RNA molekülüdür. Tek bir "open reading frame" (ORF) içeren yaklaşık 3020 aminoasitli poliproteini kodlar <sup>11</sup>. ORF'nin 5' ve 3' uçlarında 230 ve 341 nükleotidlerinde "nontranslated regions" (NTR) vardır. 5' ve 3' NTR'nin her ikisi de poliprotein çevrilmesi ve genom replikasyonu için gerekli RNA yapısını içerir. Etkenin pozitif RNA virüsü olarak değerlendirilmesinin sebebi mRNA görevi yapabilen tek sarmallı bir RNA içermesidir. 5' NTR, 332-342 nükleotid uzunluğunda tüm dünyadaki genotipler arasında çok fazla benzerlik gösteren bir bölgedir. I'den IV'e kadar yapısal domain içerir. Domain III "psödoknot" içerir. Domain IV'te ORF'nin translasyon başlangıç kodonu bulunur. Domain II, III, IV ve kor bölgesini kodlayan bölgenin ilk 24 ile kırkinci nükleotidleri ribozomlara doğrudan bağlanmayı sağlayan "internal ribosome entry site" (IRES)'i oluşturur. AUG kodonu, ribozomun 40S alt birimine bağlanmayı ve poliprotein translasyonunun başlamasını IRES aracılığı ile sağlar. HCV genomundaki IRES bölgesi konağın translasyonel mekanizmasının dinamik işleticisidir. 3' NTR bölgesi değişken 40 nükleotidlik bölge ve değişmez ana bağlanma yapısını da içeren, HCV genotipi içinde korunan 98 nükleotidlik internal poli/poliprimidin bölgesini içerir. Bu bölge viral replikasyonun başlamasında önemli rol oynar. HCV'nin farklı genotiplerine göre değişmek üzere "poly U" veya "poly A" ile sonlanmaktadır. "Poly U" bölgesinden sonra çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda 3'dizisi bulunmaktadır. Bu bölgenin

replikasyon sırasında negatif RNA zincir sentezinin başlamasında replikaz tanıma bölgesi olarak çalıştığı düşünülmektedir <sup>12</sup>.

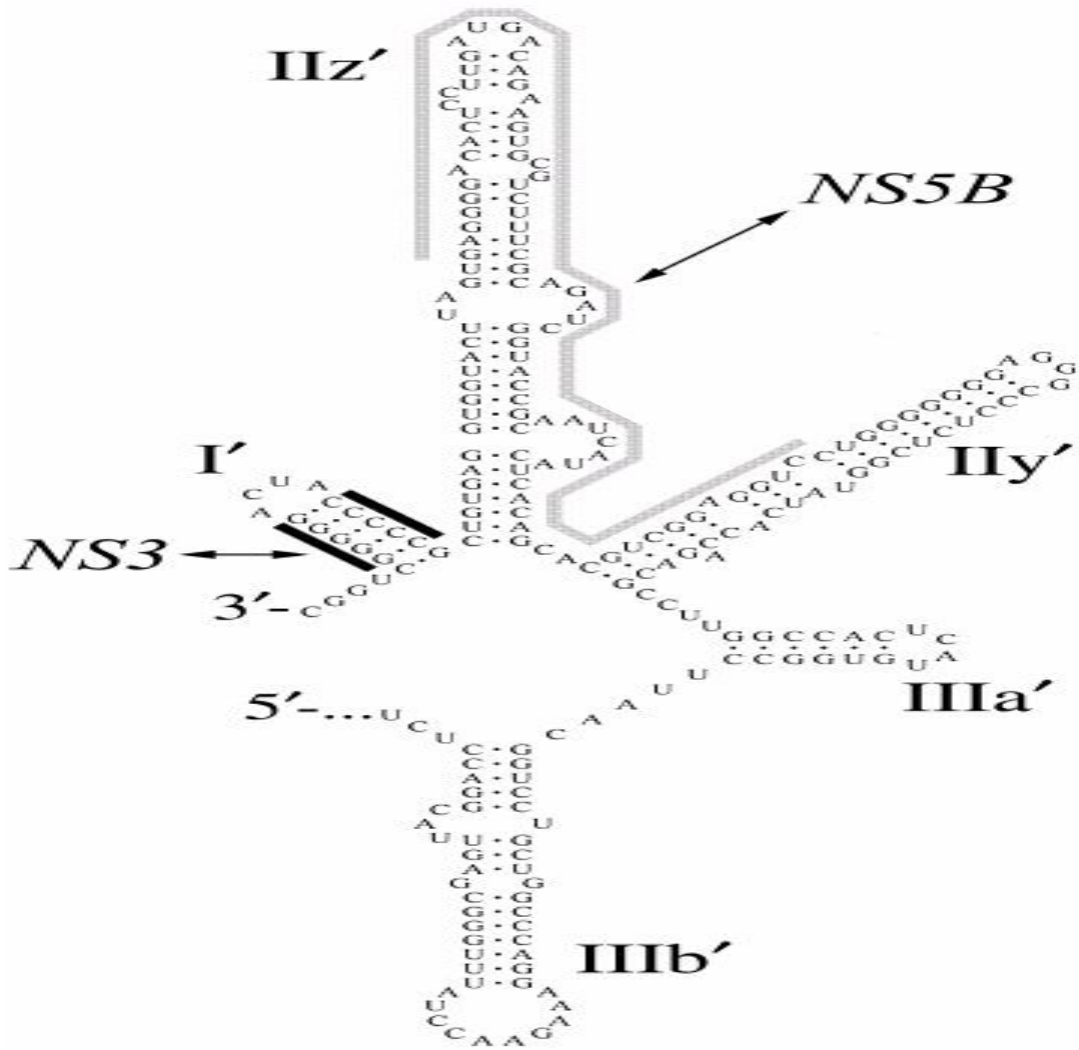
HCV ORF'sinin kodladığı poliprotein, translasyon esnasında ve sonrasında endoplazmik retikulum membranında hücrel ve viral proteazlar ile on ayrı proteine dönüşür. Bunların bir kısmı virüsün enfeksiyöz ve dış ortamda bütünlüğünü korumasını sağlayan yapısal proteinlerdir. Yapısal olmayan proteinler ise başlıca genomun enfekte hücreler içinde replikasyonunu düzenler. Poliproteinlerin N ucundan itibaren yaklaşık dörtte birlik bölümü yapısal proteinleri, kalan kısmı ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur <sup>12</sup>.

Yapısal proteinler bir viral kapsid olan kor ve iki zarf glikoproteini E1 ve E2 dir. Konak hücre sinyal peptidazları ile salınırlar. Yapısal proteinler viroporin olduğu düşünülen 63 aminoasit içeren membran peptidi p7 ile yapısal olmayan proteinlerden ayrılır. Kor proteini çok immünojenik bir proteindir. Önemli işlevi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini sağlamaktır. Bunun dışında Hepatit B virüsü (HBV) replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi, tümör oluşumu, apoptoz ve lipid metabolizmasını etkilemek gibi bir çok biyolojik etkisi vardır <sup>13</sup>. Zarf proteinleri konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidirler. E2 geninin önemli bir özelliği ilk 27 aminoasidine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu bölge "hypervariable region" 1 (HVR-1) olarak adlandırılmaktadır. Bu aminoasitler HCV genotipleri arasında ve hatta aynı genotipin alt tipleri arasında bile % 80'den fazla değişkenlik göstermektedir. HVR-1 bölgesinin nötralize edici epitoplara taşıyabileceği ve immün seleksiyon için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altında oluştuğu düşünülmektedir. Bir diğer çok değişken bölge HVR-2 genotip 1 ile infekte hastalarda E2 glikoproteininde bulunmuştur. Yedi aminoasitte % 100 dizi farkı gösterilmiştir <sup>14</sup>.

Yapısal olmayan (nonstructural: NS) proteinlerin NS2'den NS5B'ye kadar olanları viral replikasyon ve poliprotein işlenmesinde kullanılır. NS poliproteininin proteolizi komplekstir ve iki farklı proteinaza gereksinim vardır; NS2-3 için çinko bağımlı metalloproteinaz ve NS3'ün N terminal bölgesinde sınırlı NS3 serin proteinaz. NS2-NS3 proteinaz, otokatalitik mekanizmalarla hızla oluşan NS2/NS3'teki bölünmeye özel görünmektedir. Kalan NS proteinler NS3 proteinaz ve kofaktörü NS4A tarafından salınır. NS3 proteininin C-terminal bölgesi NTPaz ve RNA helikaz aktivitesine sahiptir. NS4B endoplazmik

retikulum ile ilişkili translasyona yardımcı integral membran proteindir. NS5A yapısı ve fonksiyonu bilinmeyen polifosforile proteindir. Bu proteinin interferona (IFN) yanıtta potansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. IFN tedavisine yanıt ile NS5A'nın bir bölgesindeki mutasyonlar arasında korelasyon tanımlanmıştır <sup>15</sup>.

NS5B RNA 5 bağımlı RNA polimeraz (RdRp) 'dır <sup>11</sup>.NS5B'nin C-terminalinde "Cis-acting" replikasyon elemanı (SL3-CRE) bulunmuştur. Bu yapı RNA'nın içindeki zorunlu uç bağlantılarını oluşturur <sup>16</sup>. HCV 'nin şematif görünümü şekil 1 de verilmiştir.



**Şekil 1:** Hepatit C virüsünün şematik görünümü

### 2.1.2. HCV Replikasyonu

HCV karaciğerin yanı sıra periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve kemik iliğinde de replike olmaktadır<sup>17,20</sup>. Virüsün yaşam döngüsü hücre yüzey reseptörüne bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanmada LDL, CD81 gibi birçok HCV reseptörünün rol aldığı ileri sürülmektedir. Ardından viral RNA sitoplazmada serbest kalır ve viral RNA genom soyunur. 5'NTR'deki IRES ile ilişkili translasyon, hücresel ve viral proteazlarla poliprotein işlenmesi gerçekleşir. RNA'nın replikasyonu olduktan sonra viral partiküller paketlenir, viriyon olgunlaşır ve konak hücreden serbestleşir<sup>18</sup>.

### 2.1.3. HCV Genotipleri ve Subtipleri

HCV'nin genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bunun nedeni RNA'ya bağımlı RNA polimerazların düzeltme aktivitelerinin olmamasıdır. HCV viriyonunun kandaki yarı ömrü yaklaşık 2,5 saat olduğu ve kronik enfekte kişilerde her gün ortalama  $10^{10-12}$  viriyon olduğu hesaplanmıştır. Altı genotip ve doksandan fazla subtip tanımlanmıştır. Genotipe ek olarak konak içinde genetik farklılıkların oluşturduğu açık olmayan ilişkili varyantlar "*quasispesises*" (türümsü) olarak adlandırılmıştır. Bunlar rastgele değil konağa uyum sağlayan mutantlar arasından çıkmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı sonucunda birbirinden bir veya birden fazla nükleotid farkı olan virüsler ortaya çıkar. Genomik sekanslarda % 35'lere, subtiplerde ise % 20'lere varan farklar vardır. Bu farklılıkların hem tedavi direncinde hem de aşı çalışmalarındaki başarısızlıkta rolü olduğu düşünülmektedir<sup>19</sup>. HCV'de mutasyon sıklığı  $0,9-1,92 \times 10^{-3}$  baz/yıl olarak bulunmuştur. En hızlı değişen bölge E2 bölgesindeki HVR-1 yapısıdır. Protein yüzeyde yerleşmiş olan hidrofilik aminoasitler daha değişken olup konak komponentleri ile ilişkiyi düzenlemede yüksek potansiyele sahiptirler<sup>11,20</sup>.

Hem insanlarda hem şempanzelerde yapılan çalışmalarda değişik genotiplerin biyolojik etkiler açısından fark göstermediği bulunmuştur. Viral genotipler antiviral tedaviye yanıt açısından önemlidir. Bağımsız tahmin ettirici bir özellik taşırlar. Özellikle HCV genotip 1 enfeksiyonu IFN tedavisine olumsuz yanıtta sorumlu tutulmaktadır<sup>21</sup>. Genotip 1b enfeksiyonu karaciğer kanseri gelişmesinde büyük ölçüde bağımsız bir risk faktörüdür<sup>22</sup>. Genotip 1b'li hastalarda hastalığın süresi ile siroz gelişimi arasında bir ilişki bulunmuştur<sup>21,23</sup>.

#### 2.1.4. Epidemiyolojisi

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı % 3 civarındadır. Dünya genelinde yaklaşık 170 milyon HCV ile enfekte hasta vardır <sup>1</sup>. Gelişmiş ülkelerde HCV sıklığı % 1-2 arasında değişmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, 40-59 yaş arasında ve erkek cinsiyette prevalans daha yüksektir <sup>24</sup>.

HCV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı farklıdır. Asya ve Afrika ülkelerinde prevalans yüksek, Kuzey Amerika'nın endüstrileşmiş ülkeleri, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avustralya'da ise prevalans daha düşüktür. Avrupa'da genel prevalans ülkeler arasında değişmekle birlikte % 1'dir. Almanya'da prevalans % 0,6, Fransa'da % 1,1, Japonya'da % 1,5-2,3 ve İtalya'da % 2,2 gibi düşük bulunmuştur. Çin'de prevalans % 3,2, en yüksek prevalansa sahip olan Mısır'da % 22-28'dir <sup>24</sup>. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde anti-HCV testi pozitif 3,9 milyon olgunun (genel toplumun % 1,8'i) 2,7 milyonunun kronik enfekte olduğu ve yılda yaklaşık 35.000 yeni enfekte olgunun saptandığı bildirilmektedir. ABD'de 2015 yılına kadar HCV enfeksiyonlu olguların dört kat ve 2020'li yıllara kadar HCV'nin neden olduğu karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin ise üç kat artması beklenmektedir <sup>25</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HCV pozitifliği oranı % 1-2,4 arasında bulunmuştur <sup>26</sup>.

Dünya üzerinde en sık genotip 1, 2 ve 3 mevcuttur. Subtiplere bakıldığında tip 1a Kuzey Amerika ve Avrupa'da baskınken, Japonya ile Güney ve Doğu Avrupa'da 1b baskındır. Tip 2a ve 2b göreceli olarak Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da sıktır. Genotip 3 Güney Asya'da endemiktir ve 3a özellikle Avrupa ve ABD'de damar içi uyuşturucu kullananlarda sıktır. Genotip 4 Orta doğu, Mısır ve Orta Amerika'da, genotip 5 Güney Afrika'da ve genotip 6 ise Hong Kong, Makao ve Vietnam'da daha sık bulunur <sup>27</sup>. Türkiye'deki HCV suşlarının çoğunluğunu subtip 1b (% 66,7-100) oluşturmaktadır. Bunu subtip 1a (% 3,45-33,7) ve 4 (% 3,7) izlemektedir <sup>28</sup>.

### **2.1.5 Bulaşma Yolları:**

HCV başlıca parenteral, cinsel ilişki ve perinatal yollarla bulaşır. Kan-kan ürünleri transfüzyonu, doku-organ transplantasyonu ve damar içi uyuşturucu kullanımı HCV bulaşı için en iyi tanımlanmış risk faktörlerindedir <sup>29</sup>.

#### **A. Parenteral Bulaşma:**

##### **1. Meslek yoluyla bulaş:**

Özellikle HCV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde, sağlık personeli için oldukça ciddi bir risk oluşturmaktadır. Prospektif çalışmalarda, anti-HCV seropozitif kan ile kontamine iğnenin batması ile bu risk yaklaşık %3-4 dolayındadır. Diş hekimliği ve oral cerrahi, HCV enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar <sup>30</sup>.

##### **2. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu:**

Transfüzyonla ilişkili anti-HCV insidansı İngiltere'de %0.5, ABD'de %3-4, Tayvan'da %13 oranında bildirilmiştir <sup>31</sup>. Kan donörlerinin 1990 yılından sonra anti-HCV ile test edilmesi, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonunun sıklığını azaltmıştır. Non disposabl enjektörler ve akapunktur, geçişte rol oynayan risk faktörleridir <sup>32</sup>.

##### **3. Nazokomiyal bulaşma:**

Hepatit C virüsünün hastane ortamından bulaşması nazokomiyal bulaşma olarak tanımlanır ve genellikle HCV ile kontamine kan, kan ürünleri veya enfekte solid organın transplantasyonu sonucu bulaşma olmaktadır <sup>33</sup>.

##### **4. Hemodializ hastaları:**

Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda HCV enfeksiyonu sıklığı, genel popülasyona göre oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır. Hemodiyaliz merkezlerinden %14-82.8 arasında değişen anti-HCV seropozitiflik oranları bildirilmiştir <sup>31</sup>.

##### **5. İntravenöz ilaç bağımlılığı:**

Ortak şırınga ve iğne paylaşımına bağlı olarak anti-HCV pozitifliği %40'ın üzerindedir <sup>34</sup>.

## **B. Non-parenteral bulaşma:**

### **1. Cinsel yolla bulaşma:**

Erken yaşta cinsel aktiviteye başlama, çok sayıda cinsel partner, cinsel temas ile bulaşan diğer hastalıkların varlığı ve prezervatif kullanmama ile HCV enfeksiyonu ilişkili bulunmuştur<sup>35</sup>. HCV seropozitif hastaların cinsel partnerlerinde anti-HCV pozitifliği, %0-27 arasında değişmektedir<sup>35,36</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda; KHC'li hastaların eşleri arasında anti-HCV seroprevalansı %6-8 oranında saptanmıştır<sup>37</sup>.

### **2. Perinatal bulaşma:**

Geniş çaplı araştırmalar, HCV-RNA seviyesi yüksek annelerden perinatal dönemde yenidoğana HCV'nin vertikal olarak geçebileceğini göstermiştir<sup>38</sup>. Özellikle HCV-RNA seviyesi >106 kopya/mL olan annelerden doğan bebeklerde bu oran %36'lara varmaktadır<sup>39</sup>. Enfekte annelerin sütü ile beslenen bebeklerde, HCV enfeksiyon riski artmamaktadır. Bebekler açısından HCV bulaşmasında anne sütünden ziyade tükrük salgısının daha riskli olduğu belirtilmektedir<sup>40</sup>.

HCV'de, HBV gibi aile içi bulaşma söz konusudur. Anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde, HCV enfeksiyon sıklığı %4.9 oranında bulunmuştur ve bu oran kan donörlerinde saptanın prevalansın üstündedir<sup>41</sup>. HCV'ye bağlı sirotik hastaların yakınlarında yapılan bir diğer çalışmada, anti-HCV sıklığı eşlerde %12.5, çocuklarda %11.3 oranında bulunmuştur<sup>42</sup>. Ülkemizde bildirilen intrafamilyal bulaşma oranları %0-4.2 arasında değişmektedir<sup>34</sup>.

## **C. Diğer Bulaşma yolları:**

Birçok çalışmada, düşük sosyoekonomik düzeyin HCV enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Traş bıçağı ve diş fırçası gibi kişisel malzemelerin ortak kullanımı, perkütan yolla bulaşmaya neden olabilir. Dövme, "piercing" (deldirme), cildi kesme, sünnet töreni gibi kozmetik veya töresel uygulamalarda kullanılan kontamine aletlerin HCV'nin bulaştırılmasındaki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır<sup>35</sup>. HCV ile enfekte tıbbi malzemelerin kullanımı da risk oluşturmaktadır<sup>43</sup>. Uygun şekilde sterilize edilmeyen iğnelerle ve deneyimsiz kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir.

## 2.2. Patogenez

HCV enfeksiyonu için deneysel modellerin azlığı ve akut enfeksiyon tanısının az olmasından dolayı viral klerens mekanizması tam anlaşılamamıştır. Belirli klas II majör histokompatibilite (MHC) alellerinin varlığı gibi konak farklılıkları tanımlanmıştır<sup>13</sup>.

### 2.2.1. Humoral İmmünite

Patogenezde humoral veya hücreyel bağışıklığın hangisinin daha önemli yer tuttuğu kesin değildir. Gerek insanlarda gerekse şempanzelerde daha önce HCV enfeksiyonu geçirmiş olguların başka HCV suşlarıyla enfekte olabildikleri gösterilmiştir<sup>44,45</sup>. Dolayısıyla HCV'ye karşı geliştirilen bağışıklığın zayıf olduğu anlaşılmaktadır. Diğer bir olasılık ise konağın bağışıklık mekanizmalarından kaçmasıdır. İnsanlarda HCV enfeksiyonunun yüksek oranda kronikleşmesi de bağışık yanıtın yetersizliğinin bir başka kanıtıdır. HCV enfeksiyonunda virüsün antijenine karşı ilk gelişen antikor yanıtı NS3 ve kapsid proteinlerini hedeflemektedir. Daha sonra NS4 ve kılıf proteinlerine (E1 ve E2) karşı antikor gelişir. Başka virüslere karşı gelişen antikor yanıtlarına göre daha uzun bir sürede antikor gelişmektedir. Hem koruyucu bağışıklık hem immünopatogenez açısından antikorların rolü çok iyi bilinmemektedir. Şempanzelerle yapılan çalışmalarda dolaşımda antikor varken yeni enfeksiyonlar oluşturulabilmiştir. HCV'ye karşı koruyucu bir bağışıklık oluşmamasına rağmen serumda nötralizan antikorlara rastlanmıştır. Deneyle, bu nötralizan antikorların başlıca hedefinin tüm HCV genomu içinde en değişken bölge olan HVR-1 bölgesi olduğunu göstermiştir. Bu antikorların enfeksiyon seyrini etkilediği düşünülmektedir. HCV ile enfekte kişilerin serumlarında HVR-1'e karşı gelişmiş antikorlarla virüsün immün kompleksler oluşturduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Kronik enfeksiyon sırasında HVR varyasyon kalıbının enfeksiyonda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. HCV enfeksiyonunda kapsid bölgesine karşı gelişen antikorlar başlıca IgG1 ve IgG3 izotiplerini kapsamaktayken diğer HCV proteinlerine karşı gelişen antikorlar IgG1 izotipindedir. Çok sayıda HVR-1 varyantı ile reaksiyon veren antikor varlığı bu antikorların korunmada etkili olmayacağını düşündürmektedir. Söz konusu sonuçlar aşı çalışmalarını olumsuz etkilemektedir<sup>46</sup>.



### 2.2.2. Hücresel İmmünite

HCV'ye bağlı akut enfeksiyonda hem CD4+ antijene özgül helper T lenfositler hem de CD8+ sitotoksik T lenfositler son derece önemli rol oynar. İnsan ve şempanzelerde akut enfeksiyonun klerensi güçlü CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı eşliğinde gelişir. İmmünsüpresyon altında viremi düzeyindeki dalgalanmalar, HIV ile koenfekte hastalarda hastalığın kötüleşmesi, immün ilişkili mekanizmaların viral eliminasyondan sorumlu olduğunu göstermektedir. CD4+ T lenfositlerin başlıca görevi antijene özgül B hücre ve CD8+ T lenfositlerin aktivitelerini kontrol eden lenfokinleri salgılayarak düzenleyici rol oynamaktır. Tümör nekrozis faktör alfa, IFN gama, interlökin 2 gibi sitokinler birçok antiviral mekanizmayı aktive etmektedir. Akut HCV enfeksiyonunda viral klerens ile virüsün yapısal olmayan proteinlerine karşı yöneltilen ve kalıcı olması gereken poliklonal, multispesifik, proliferatif CD4+ T lenfosit yanıtı arasında sıkı korelasyon gösterilmiştir. Kronik enfeksiyonda bile güçlü bir T helper 1 yanıtının, hastalığın daha az inflamatuvar seyretmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür<sup>44,46</sup>.

İyileşmiş hastalarda immün yanıt incelendiğinde, HCV'ye özel bellek CD4+ T lenfositlerin virüsün yok edilmesinden sonra bile devam ettiği gösterilmiştir. Bu hücreler kronik enfekte hastalarda 10 kat daha fazladır. CD4+ T lenfositler koruyucu immünitenin gerekli ve önemli bir parçasıdır. Daha önce HCV geçirmiş şempanzelerde, CD4+ T lenfositleri toplandıktan sonra güçlü bir HCV'ye özel CD8+ T lenfosit yanıtı olmasına rağmen virüs yok edilememiştir. Bu da CD4+ T lenfositlerinin yokluğunda kronik enfeksiyonun daha sık görülmesini açıklamaktadır<sup>47</sup>.

CD8+ T lenfositler antiviral sitokinler gibi sitotoksik olmayan mekanizmaları kullanarak ve enfekte hücreleri direkt öldürerek viral eliminasyonda önemli rol alır. Akut enfekte hastalarda enfeksiyonun ilk 6 ayı içinde gelişen multispesifik spesifik T lenfosit (STL) yanıtı virüsün kontrolü ile ilişkilidir. STL'nin virüsün eliminasyonunda büyük rolünün olduğu birçok çalışmada gösterilmesine rağmen kronik enfeksiyondaki önemi açık değildir. Kronik HCV'li hastalarda intrahepatik lenfositik infiltrasyon ve periferik kanda HCV'ye özel CD8+ STL'lerin saptanmasına rağmen virüs persiste edebilir. Bu sitotoksik hücrelere rağmen süren persistans yine de açıklanamamaktadır ve hücre ölümünün virüsü elimine etmek için yeterli olmadığını göstermektedir<sup>46,48</sup>. Karaciğer ve kandaki güçlü poliklonal STL yanıtı daha düşük viremi düzeyi ile

ilişkilidir. HCV'ye özel CD8+ STL'lerin viral klerenste değilse de virüsün kontrolü için yeterli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HCV ile reenfekte şempanzelerin analizinde gösterildiği gibi, bellek CD8+ T lenfositler reenfeksiyon kontrolünde hayati rol oynar.<sup>45</sup> Bazı deneysel şempanze modellerinde reenfeksiyona karşı korunmada hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositlerin kritik rol oynadığı gösterilmiştir <sup>46</sup>.

### 2.2.3. Viral Persistans

Viral persistansın olası mekanizmalarından birisi konağın enfeksiyonunun erken dönemde geliştirdiği bağışık yanıtın yetersiz olması olasılığıdır. Doğal immün yanıtın yetersizliği viral antijenlerin düşük düzeyde salınması, antijen sunan hücre tipi, bu hücrelerin enfekte olması, T helper hücrelerin sitokin profili, nötralizan antikorların eksikliği veya yokluğu gibi adaptif yanıt uyarımının eksikliğinden veya virüse özgü sitotoksik T lenfosit aktivasyon yetersizliği, T hücre yardımının yetersizliği gibi adaptif yanıtın sürdürülememesinden kaynaklanabilir. Başka bir olasılık ise virüsün bağışıklık sisteminden kaçabilmesidir <sup>46,49</sup>. HCV'nin konağın immün yanıtından kaçma yolları olarak T hücre varyant epitoplari gibi B hücre varyantlarının da olması, lipitlerle HCV'nin ilişkisi sonucu nötralizan antikorlardan viral partiküllerin saklanması, konak immün yanıtını şaşırtmada kullanılan boş viral partiküller gibi tuzakların üretimi, konak immün yanıtının aracılari ile viral antijenlerin direkt etkileşimi, karaciğer dışı rezervuarların kullanımı ve antijen sunan hücre fonksiyonunun bozulması olasılığı olarak bildirilmektedir <sup>49,50</sup>. HCV antijenik epitoplari için T hücreleri inaktive etme potansiyeli olan özel antagonistik peptidlerin üretilmesi immün reaksiyona rağmen persistansın olası bir açıklamasıdır. Böylesi antagonizmalar T hücre üretiminin varlığında bile virüsün uzun dönem persistansını açıklayabilir. Ayrıca HCV'ye özgül T hücreler fonksiyone olmayabilir. Başka bir mekanizma da IFN sistemi ile virüsün interferansıdır. Son zamanlarda enfekte kişilerin karaciğer biyopsilerinde IFN- $\alpha$  etkisiyle HCV interferansı doğrulanmıştır <sup>46,51</sup>.

HCV'nin kor ve E2 proteini immünsüpresif özelliğe sahiptir. Kor proteini C1q reseptörüne bağlanır ve T hücre aktivasyonunu baskılar. CD81 reseptörüne E2 proteininin bağlanmasını hızlandıran doğal öldürücü hücreleri bu hücrelerin fonksiyonlarını inhibe eder. Kor proteini, fas ilişkili apoptozu

artırarak karaciğer hasarını indükler ve periferik T hücrelerin fonksiyonunu bozar<sup>46,48</sup>.

### 2.3. Klinik Seyir

HCV enfeksiyonu akut ve kronik seyirli olsa da, çoğunun anikterik ve asemptomatik seyretmesi nedeniyle hepatit C enfeksiyonunun akut dönemde tanınması oldukça güçtür. Akut HCV enfeksiyonu, temastan bir-üç hafta sonra kanda HCV-RNA'nın ortaya çıkması yanında, semptomatik ve ikterik vakalarda; halsizlik, iştahsızlık, hafif kas ağrıları, sarılık gibi belirtilerle seyrederek. Bu belirtiler genellikle düzelir. Virüs ile teması takiben olguların % 15-25'inde iyileşme gözlenirken, % 75-85'inde kronik hepatit gelişmektedir. Enfeksiyonun oluşma yaşı hastalığın kronikleşme riski ve ilerleme hızı ile ilişkili olan en önemli faktördür. Etnik köken (zenciler beyazlara göre daha fazla), erkek cinsiyet, akut enfeksiyonu klinik olarak hafif, belirtisiz, anikterik geçirme, HIV (Human immunodeficiency virus) enfeksiyonu kronikleşme oranını artıran diğer faktörlerdir<sup>20</sup>. Çocuklarda ve adölesan dönemde enfeksiyonun spontan iyileşme oranı yaklaşık % 40-45'tir. Bu olguların % 2-4'ünde 20 yıl sonra siroz gelişir. Erişkinlerde ise virüsün kaybolma oranı son derece düşüktür ve 20 yıl veya daha uzun sürede siroza ilerleme oranı % 10-15'tir. Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanseasyon oranı yılda % 4-5 ve karaciğer kanseri insidansı yılda % 1-5'tir<sup>50,52</sup>.

Doğal seyir sürecinde hastaların çoğunda ilerleyici karaciğer hasarının ortaya çıkışı sinsidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde (hızlı fibrotik ilerleme), 1/3'ünde 20-30 yıl içinde (intermediate fibrotik ilerleme) ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra (yavaş fibrotik ilerleme) siroz gelişir. Normal alanin-aminotransferaz (ALT) 'lı kişilerde hastalığın ilerleme hızı yavaştır. İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden birçok faktör vardır. Bunlar, enfeksiyonun ileri yaşta alınması (>40 yaş), kronik alkol kullanımı (erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün), HIV veya HBV koenfeksiyonu, erkek cinsiyet, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin derecesidir<sup>50</sup>. Irk, şişmanlık, karaciğer yağlanması, diyabet, immün yetmezlik HCV persistansında etkili diğer faktörlerdendir<sup>29,50</sup>. Serumdaki viral yük, genotip 3 dışı enfeksiyonlar, enfeksiyon etkeninin bulaş yolu ve karaciğerdeki viral yük fibrozis üzerine etkili değildir. Human lökosit antijen (HLA) tipi ile siroza ilerleme arasında ilişki vardır.

HLA-B54 artmış siroz riski ile, DRB1\*0301 ise siroz gelişmemesi ile koreledir  
20,23

### **2.3.1. Akut Hepatit C**

HCV' nin akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni, akut hepatit C (AHC) olgularının çoğunlukla anikterik ve subikterik seyretmesidir. İkterik AHC, %25'in altındadır. İkterik olguların bile bir kısmının AHC olduğu anlaşılmamaktadır. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikörlerinin saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle ikterin başlamasından sonra olmaktadır. Bu devrede tanı, serumda HCV-RNA'nın saptanması ile mümkündür. Bu da oldukça pahalı bir testtir ve ancak büyük merkezlerde yapılabilmektedir. AHC'nin inkübasyon periyodu ortalama 7-8 haftadır. Kan ve kan ürünleriyle bulaşan HCV'nin inkübasyon periyodu daha kısadır (2-4 hafta). AHC'de serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, genellikle 600 Ü/L'yi aşmaz ve eğer varsa ikter 4 haftadan daha fazla sürmez. Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. AHC geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup, olay kronikleşmezken, %25'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir göstermektedir. Bu hastalarda ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içine inmektedir. Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, histolojik olarak progresyon göstermektedir. KHC tanısı konulanların çoğunda bir akut hepatit öyküsü yoktur<sup>53</sup>.

AHC'de histolojik bulgular: AHC'nin histolojik özellikleri spesifik ve tanı koydurucu değildir. Yağlanma sıklıkla gözlenir, hafif derecededir, makro veya mikroveziküler tipte olabilir. Asidofilik dejenerasyon ve asidofil yapılar izlenir. Belirgin sinüzoidal ve portal iltihap vardır. Safra duktus hasarı mevcuttur, ancak duktus kaybı yoktur. Benekli nekroz mevcuttur<sup>13</sup>.

### **2.3.2. Kronik Hepatit C**

En az altı ay boyunca serumda HCV-RNA'nın saptanması KHC olarak tanımlanır. KHC hastalarında spontan temizlenme oranı her yıl için % 0,5'tir<sup>20</sup>.

KHC hastalarının büyük kısmında herhangi bir yakınma olmayıp, % 70'i asemptomatik seyreder. Olguların çok az bir bölümünde halsizlik, yorgunluk,

iştahsızlık gibi yakınmalar vardır. Genellikle siroz, karaciğer yetmezliği veya karaciğer kanseri ortaya çıkana kadar asemptomatik bir seyir söz konusudur. Bazı hastalarda karaciğer dışı bulgular saptanabilir. HCV-RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmalar gösterir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez<sup>29,54</sup>.

Karaciğer kanseri kronik hepatit C enfeksiyonunun geç dönem bir komplikasyonudur. KHC enfeksiyonu olanların % 2,5'inde ortaya çıkar. Genellikle sirotik olgularda görülür. HCV ilişkili sirozlu hastalarda karaciğer kanser gelişme insidansı her yıl için % 2-5 olarak bildirilmiştir ve kanser riski HCV enfeksiyonu olmayanlara göre 17 kat artmıştır. Kanser gelişmesine yol açan risk faktörleri karaciğer hastalığının ilerlemesine yol açan faktörlerle aynıdır. Sağ üst kadranda ağrısı sıklıkla görülür. Bazı olgular asemptomatik olabilir. Serum alfa fetoprotein düzeyi çok yüksektir. Kesin tanı karaciğer biyopsisi ile konur. Görüntüleme yöntemleri tanıda yardımcıdır<sup>20,24</sup>.

### **2.3.2.1. Kronikleşme Patogenezi**

Kronik hepatitin gelişmesi için, virüsün konakta kalıcı olması gerekir. Virüsün kalıcı oluşunun mekanizması ve karaciğer hasarı patogenezi birbirinden farklı olabilir. HCV, diğer RNA virüsleri gibi immunolojik olarak birbirinden farklı üyelerden oluşan bir ailedir. Bir hastada aynı anda 20'den fazla HCV varyantı olabilir. HCV genomu "quasipecies" özelliği sayesinde, enfekte konakta oluşan immun cevaba karşı değişime uğramakta, her an var olan genomdan, çok az farklar taşıyan virüs toplulukları oluşarak enfeksiyonu sürdürmede hakim duruma geçmekte ve enfeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır. İnsanlarda gelişen antikorların, varyanta özgü olması nedeniyle tüm varyantları etkisiz hale getirmek mümkün olmamaktadır<sup>55</sup>. Anti-HCV antikor gelişmesine karşın, virüsün vücuttan atılamaması immun sistemden kaçan, çeşitli varyantlara bağlanmış ve antikorun varyant gelişimine katkısı olabileceği düşünülmüştür. Nitekim agammaglobulinemili hastalarda, virüs popülasyonunun homojen olması bunu destekler<sup>56</sup>. HCV'nin antiviral sitokinleri etkisizleştirme yeteneğinin olması, enfekte hücrelere sitotoksik T hücrelere karşı direnç kazandırması, immunolojik olarak tercihli dokuları enfekte etmesi veya immun toleransın uyarılması, kronikleşme sürecinde olası diğer faktörler<sup>57</sup>.

Çoğu hastada, HCV genomu boyunca üretilen tüm proteinlere karşı antikor geliştiği halde virüs temizlenememekte ve kalıcı enfeksiyon gelişmektedir. İmmun yanıt türe özgü olup HCV enfeksiyonundan tam iyileşen kişiler bile, yeni enfeksiyona açıktırlar <sup>44</sup>. Hücrel immünitenin HCV enfeksiyonundaki rolü halen net değildir, ancak şempanzelerde yapılan çalışmalarda HCV'nin humoral immuniteden olduğu gibi sitotoksik T hücrelere bağlı immüniteden de kaçtığı gösterilmiştir <sup>58</sup>.

HCV enfeksiyonunda, hücre ölüm mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre hasarının, virüsün yalnızca sitopatik etkisine bağlı olmadığı <sup>58</sup>. Hücre hasarı; direkt viral etki, hücrel immünite sitokin etkisi, apoptotik olaylar ve henüz bilemediğimiz bazı hücre içi olayların ortak sonucu olabilir.

#### **2.4. Hepatit C'de Sistemik Bulgular**

HCV enfeksiyonunun, sadece karaciğeri tutan bir enfeksiyon değil, sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir <sup>50,59</sup>. HCV, polimorfonükleer hücrelere, monositlere ve B lenfositlerine afinite gösterir. T hücreleri bu virüs ile enfekte değildir. HCV ile immün sistemin etkileşimi sonucu HCV ye bağlı karaciğer dışı bulgular ortaya çıkar <sup>59</sup>. HCV ile enfekte kişilerin % 1-2'sinde karaciğer dışı bulgular görülür <sup>60</sup>. KHC seyrinde bir çok otoimmün veya lenfoproliferatif hastalık tanımlanmıştır. En sık esansiyel mikst kriyoglobulinemi görülmekle birlikte membranoproliferatif glomerülonefrit ve porfiriya kutanea tarda bunların başlıcalarıdır <sup>52</sup>.

#### **2.5. Hepatosellüler Karsinom**

HSK, kronik HCV enfeksiyonunun geç bir komplikasyonudur ve genellikle sirozu olan hastalarda ortaya çıkar. Sirozlu hastaların yaklaşık %25'inde 5 yıl içinde son dönem karaciğer hastalığı (özefagus varisi, asit, hepatik ensefalopati) ve HSK gelişmektedir. Genotip 1b'li hastaların, HSK gelişimi açısından diğer genotiplere göre daha fazla risk altında olduğu bildirilmektedir <sup>61</sup>. Siroz oluştuktan sonra HSK'ye ilerleme hızı yılda %1 - 4'tür <sup>62,63</sup>. Kronik HCV enfeksiyonu ya da sirozu olan kişiler her 6 ayda ultrasonografi ve alfafetoprotein (AFP) bakılarak HSK yönünden takip edilmelidir. Kesin tanı biyopsi ile konur.

## 2.6. Hepatit C'de Tanı

Günümüzde HCV enfeksiyonu için en pratik tarama testi, ikinci kuşak enzim immünassay (EIA-2) yöntemi ile antikor araştırılmasıdır. Bu test ile elde edilecek sonuç rekombinant immüblot assay (RIBA) yöntemi ile ya da HCV-RNA araştırılarak doğrulanabilir. RIBA ile her bir HCV antijenine karşı gelişen antikorlar araştırılır ve EIA-2'ya göre testin özgüllüğü daha yüksektir. HCV-RNA'nın araştırılabileceği testlerden kalitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi tanının doğrulanması için yeterli ve kantitatif testlere göre basit bir yöntemdir <sup>23</sup>.

### 2.6.1. Antikor Araştırma Yöntemleri

#### 1. ELISA (EIA)

“Enzyme-Linked Immunoassay” veya “Enzyme Immunoassay” olarak adlandırılan yöntemde rekombinant HCV antijenleri kullanılarak antikor araştırılır. Birinci jenerasyon testlerde tek antijen ile çalışılırken, sonraki jenerasyon testlerde antijen sayısı artırılmıştır.

Günümüzde standart olarak ikinci ya da üçüncü jenerasyon testler kullanılmaktadır. Amerika'da FDA tarafından Abbott HCV EIA 2.0 (Abbott Laboratories, Abbott Park IL) ve ORTHO HCV Version 3.0 ELISA (Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) testleri onaylanmıştır. Bu testlerin özgüllüğü % 99'un üzerindedir <sup>64</sup>. Yalancı pozitiflik otoimmün hastalığı olanlarda, KHC enfeksiyonu olan anneden doğan bebeklerde söz konusu olabilir. HIV enfeksiyonu, solid organ transplantasyonu, agamaglobulinemi, hemodiyaliz hastaları gibi immünsüpresyon veya akut enfeksiyon durumunda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Anti-HCV'nin gelişmesi için ortalama sekiz haftalık süre geçmesi gerektiğinden erken dönemde kesin tanı için HCV-RNA bakılmalıdır <sup>65,66</sup>.

#### 2. RIBA

RIBA ile her bir HCV antijenine karşı gelişen antikorlar araştırılır ve EIA-2'ya göre testin özgüllüğü daha yüksektir. Klinikte kullanımı çok sınırlı olmakla birlikte anti-HCV pozitifliği ve HCV-RNA negatifliği saptanan hastada durumu açıklayıcı olabilir. RIBA'nın negatifliği anti-HCV'nin yalancı pozitifliğini

gösterecektir. RIBA pozitifliğinde ise iki veya daha fazla testte HCV-RNA'nın negatifliğinin gösterilmesi geçirilmiş enfeksiyon lehine olacaktır <sup>67</sup>.

### **2.6.2. HCV-RNA Araştırma Yöntemleri**

Anti-HCV pozitifliği saptanan hastada HCV-RNA'nın belirlenmesi gerekir. HCV ile enfekte hastalarda genellikle saptanabilir düzeyde HCV-RNA bulunduğu ve tedavi kararından önce viremi düzeyinin belirlenmesi gerektiğinden çoğu zaman kantitatif yöntemler kullanılır. Ancak kantitatif testlerin duyarlılığı kalitatif testler kadar yüksek olmadığından enfeksiyonun doğrulanması ya da kantitatif yöntemlerle negatif saptanan HCV-RNA'nın doğrulanması için kalitatif yöntemler kullanılabilir <sup>68,69</sup>.

#### **1. Kalitatif Yöntemler**

HCV-RNA PCR gibi amplifikasyon yöntemleri ya da transkripsiyon aracılı amplifikasyon yöntemleri ile araştırılabilir. FDA tarafından onaylanmış PCR testleri mevcuttur: Amplicor 2.versiyon, Cobas Amplicor 2.versiyon, Ampliscreen, Versant HCV-RNA kalitatif testi, Procleix HIV-1/HCV testi <sup>70</sup>.

#### **2. Kantitatif Yöntemler**

HCV-RNA düzeylerini belirlemek için kullanılacak testler hedef amplifikasyonuna veya sinyal amplifikasyonuna dayalı testlerdir. Kantitatif testlerde sonuçlar daha standardize olduğundan internasyonal ünite (İÜ) olarak rapor edilmelidir. FDA'nın onayladığı RT-PCR temelli testlerde alt limit 10-50 İÜ/mL arasındadır <sup>70</sup>.

HCV-RNA düzeyi tedaviye yanıt olasılığının değerlendirilmesi ve tedavi sırasındaki düzey değişikliklerinin izlenmesi için gereklidir <sup>68,71</sup>.

### **2.6.3. Viral Genotip Tayini**

HCV genotipi ELİSA ile genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların gösterilmesi ile de serolojik olarak tespit edilebilir. Ticari olarak (Murex; 1-6 HCO2, Abbott Lab. North Chicago, Illinios) kitlerde kronik enfekte hastaların yaklaşık % 90'ında yorumlanabilir sonuçlar elde edilir. Bu ticari kitler genotip 1-6 ayrımını yapabilir, ancak alt tip ayrımını yapamaz <sup>68</sup>.

HCV genotipleri direkt sekans analizleri veya revers hibridizasyon yöntemleri ile saptanabilir. Günümüzde onay almış kitlerde hatalı tiplendirme nadirdir. % 1-4 oranında karışık genotipler klinik tablodan sorumlu olabilir. HCV



enfeksiyonunda tedaviye yanıt olasılığını, tedavi süresini ve ribavirin dozunu belirlemek için tedavi öncesi genotip tayini yapılmalıdır <sup>21,29</sup>.

#### **2.6.4 Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer biyopsisi hastalığın şiddeti, ilerlemesi ve prognoz hakkında en güvenilir bilgileri veren bir tanı yöntemidir. Ancak son yıllarda etkin tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte HCV enfekte hastalarda biyopsi gerekliliği hem komplikasyon riski hem de örnekleme hataları nedeniyle tartışılmaktadır. Biyopsi klinik tanının doğrulanmasının yanında eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının tanısı, nekroinflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi ve izlem-tedavi kararı için son derece önemlidir. Karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozisi değerlendiren değişik skorlama sistemleri kullanılmaktadır <sup>69</sup>.

#### **2.6.5. Tanıda kullanılan diğer yöntemler**

Karaciğer biyopsisinin invazif bir işlem olması nedeniyle fibrozisi gösteren alfa-2 makroglobulin, haptoglobulin, apolipoprotein A1, gamma glutamil transferaz, hiyaluronik asit, prokollajen III peptid gibi bir çok non-invazif test tanımlanmıştır. Testler tek veya panel şeklinde yapılabilmektedir. Konuyla ilgili değişik araştırma sonuçları bildirilmektedir. Hepatik fibrojen ile ilgili bilgiler arttıkça bu biyolojik göstergelerin tanıdaki yeri konusunda daha net sonuçlara ulaşılabilecektir. KHC'nin siroz ve karaciğer kanseri gibi komplikasyonları açısından görüntüleme yöntemleri, alfafetoprotein düzeyinin saptanması gibi tanısal yöntemler kullanılmakla beraber günümüzde tanıda altın standart kabul edilen yöntem karaciğer biyopsisidir <sup>52,69</sup>.

## 2.7. Tedavi

KHC enfeksiyonu tedavisinde primer amaç virüsün eradikasyonudur. Tedaviye yanıtı takipte HCV-RNA'nın serumdan kaybolması temel alınmaktadır. Fakat HCV-RNA'nın karaciğer dokusundan kaybolması yok denecek kadar az olup relapslar olabilmektedir. Bundan dolayı kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, karaciğerdeki inflamasyonu, karaciğer hasarı gelişme riskini, karaciğer transplantasyonu gereksinimini, karaciğer dışı belirtileri azaltmak ve bulaşı önlemek gibi sekonder tedavi hedefleri belirlenmiştir<sup>69,71</sup>.

IFN ve ribavirin tedavide kullanılan ilaçlardır. IFN-alfa-2b 1986 yılında FDA tarafından KHC için tek ilaç olarak onaylanmıştır. 1998 yılında IFN ile birlikte ribavirin verilerek yapılan tedavinin daha etkin olduğunun saptanması üzerine kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Son zamanlarda IFN-alfayı içeren başlangıç tedavi pegile interferon (PEG-IFN) + ribavirin kombinasyon tedavisiyle değişmiştir. Pegilasyonun amacı ilacın hem absorpsiyon hem de dağılımını iyileştirme ile etkin konsantrasyonu uzun süre sağlamaktır. PEG molekülleri PEGIFN- alfa-2b'deki gibi lineer veya PEG-IFN-alfa 2a'daki gibi dallanmış olabilmektedir. IFN- $\alpha$  içinde yer alan konsensus IFN (alfacon 1) sentetik tip 1 IFN'dir ve KHC tedavisinde etkilidir<sup>73</sup>.

KHC enfeksiyonunda viral yükteki azalmanın iki veya üç fazda meydana geldiği anlaşılmıştır. İlk hızlı faz doza bağımlı olup tedavinin ilk 48 saatinde oluşur. Bir-iki gün boyunca genotip 1 ile enfekte hastalarda yaklaşık 1-2 log ve genotip 2 ile enfekte hastalarda 3-4 log HCVRNA düşüşü olur. İkinci eliminasyon fazı daha yavaştır. Bazı hastalarda karmaşık kinetik seyirler görülebilir. Tedaviye cevapsızlarda birinci ve ikinci fazda HCV-RNA'da yok denecek kadar az düşme olabilir veya hiç azalma olmayabilir. IFN ve ribavirin kombinasyonu alanlarda HCV-RNA azalmasının üçüncü bir fazı gösterilmiştir. Bir çok çalışma kalıcı viral yanıt (KVY) ile viral klerens hızının bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur<sup>74,75</sup>.

PEG-IFN'ların klasik IFN'lara göre serum klerens oranı 100 kat daha düşüktür ve terminal yarı ömrü 99 kat daha uzundur. PEG-IFN'lar da klasik IFN gibi bifazik viral düşüş sağlar<sup>74</sup>.

IFN'lar doğrudan etkili antiviral ajanlar değildir. Virüsle karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımını uyarırlar. Etkileri hızlı başlar. Antiviral etki virüs ve hücre tipine bağlı olarak viral penetrasyonun veya

tomurcuklanmanın, mRNA'nın sentez ve metilasyonunun, viral proteinlerin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. IFN'ların etkisiyle 2'-5' oligoadenilat sentetaz, RNA bağımlı protein kinaz ve Mx proteini salınır. 2'-5' oligoadenilat sentetaz hem hücrel hem de viral tek zincirli RNA'yı bölmek için latent hücrel endoribonükleazları aktive eden adenilat oligomerlerinin yapımına neden olur. RNA'az tüm çift zincirli RNA'ları inhibe ederek viral yükü azaltır. Protein kinaz ise viral protein sentezini inhibe eder<sup>23,74</sup>.

IFN- $\alpha$  cilt altı enjeksiyon sonrası % 80 oranında emilir. Standart IFN'nun serum seviyesi 6 saatte pik yapar, 16 saatte serumda tesbit edilemez. PEG-IFN'un ise yarılanma ömrü 2b'de 40 saat, 2a'da 72-96 saattir. IFN çeşitli vücut sıvılarında inaktivasyon, hücrel "uptake" ve özellikle böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kası ve akciğer gibi organlardan metabolize edilerek atılır.

IFN tedavisi alan hastalarda yan etkiler sık görülür. IFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda bu ilaçlardan birinin en az bir yan etkisi hastaların % 75'inde ortaya çıkar. IFN ilişkili yan etkiler; nötropeni, trombositopeni, tiroid fonksiyon bozuklukları, baş ağrısı, bulantı, kusma, saç dökülmesi, hafif ateş, kilo kaybı, tinnitus, irritabilite, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları şeklinde sıralanır. Grip benzeri tablo ve depresyon PEG-IFN tedavisinde daha az gelişmektedir<sup>76</sup>.

Tedavi verilmesi planlanan olgularda tedavi öncesi dönemde eşlik eden durumlara ilişkin değerlendirme yapılmalıdır. Hepatit A, HIV, HBV serolojileri, tiroid fonksiyon testleri, otoantikörler bakılmalıdır. Tedavi süresince ve tedavi sonrası dönemde biyokimyasal, virolojik ve tedaviye bağlı yan etkiler açısından çok iyi bir izlem gereklidir<sup>23</sup>.

Tedavi verilen olgularda yanıtı değerlendirirken bazı tanımlamalar kullanılmaktadır;

**Biyokimyasal yanıt:** ALT düzeylerinin normal olmasıdır.

**Virolojik yanıt:** HCV-RNA'nın kaybolmasıdır.

**Hızlı virolojik yanıt:** Tedavinin 4. haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

**Erken virolojik yanıt (EVY):** Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyinde en az iki logaritmalık azalma olması veya HCV-RNA'nın kaybolmasıdır.

**Tedavi sonu yanıt (TSY):** Tedavi sonunda ALT düzeyinin normal olması biyokimyasal yanıt, HCV-RNA'nın negatifleşmesi virolojik yanıt olarak tanımlanır.

**Kalıcı virolojik yanıt (KVY):** Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'nın negatif olmasıdır.

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

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

**Relaps (nüks):** Tedavi sonunda virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCVRNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

**Parsiyel yanıt:** HCV-RNA'nın 2 log azalmasına rağmen 24. haftada pozitifliğinin devam etmesidir.

KHC enfeksiyonu tedavisinde 1990'lı yılların başından itibaren önemli ilerlemeler olmuştur. IFN- $\alpha$  monoterapileri ile başarı oranı % 5-15 iken, IFN- $\alpha$  ve ribavirin kombinasyonlarının kullanımıyla bu oran % 40'lara ulaşmıştır. PEG-IFN'lerin kullanıma girmesinin ardından yapılan uluslararası çalışmalarda, PEG-IFN- $\alpha$  tedavisi ile elde edilen yanıt oranlarının standart IFN- $\alpha$  monoterapisine göre iki kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir<sup>77,78</sup>. KHC'li hastalarda PEG-IFN- $\alpha$ 2a ve PEG-IFN- $\alpha$ 2b ile ribavirin kombinasyonunun etkisi çok merkezli randomize klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Manns'ın çalışmasında KHC'li olgularda PEG-IFN- $\alpha$ 2b (1,5  $\mu$ g/kg, haftada tek doz) + ribavirin (800 mg/gün) kombinasyonu 48 hafta süreyle uygulanmış ve KVY oranı % 54 bulunmuştur<sup>2</sup>. Genotip 1 ile enfekte olgularda KVY oranı % 42, genotip 1 dışı enfeksiyonlarda ise % 82 oranında saptanmıştır. Çalışma verilerinin retrospektif analizi, ribavirin dozunun kiloya ayarlı uygulaması ile başarı oranının % 61'e çıktığını göstermiştir. Ayrıca tedavinin erken dönemlerinde doz azaltımının olmaması EVY olasılığını arttırmaktadır<sup>79</sup>. EVY alınan olgularda KVY oranı % 72 iken, EVY alınamayan olgularda KVY % 0-3 bulunmuştur<sup>80</sup>. Fried ve arkadaşlarının çalışmalarında, PEG-IFN- $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g, haftada tek doz) + ribavirin (1000-1200 mg/gün) kombinasyonu ile KVY % 56 oranında bulunmuştur. EVY veren hastalarda KVY oranı % 65 iken, EVY alınamayan olgularda bu oran % 3 olarak bulunmuştur. Genotiplere göre KVY değerlendirildiğinde, genotip 1 ile enfekte olgularda oran % 46, genotip 2 ve 3 ile enfekte olgularda ise % 76 saptanmıştır<sup>3</sup>. Günümüzdeki KHC tedavisindeki bilgilere temel oluşturan Hadziyannis ve

arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada genotip 1 ile enfekte kronik hepatitli olgularda 48 haftalık PEG-İFN- $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g, haftada tek doz) + ribavirin (1000-1200 mg/gün) kombinasyonu ile elde edilen KVV oranının % 52 olduğu gösterilmiştir <sup>4</sup>.

Yukarıdaki bilgiler ışığında günümüzde genotip 1 ile enfekte naif olgularda PEG-İFN- $\alpha$  ve ribavirin kombinasyonunun 48 hafta süreyle verilmesi önerilmektedir. PEG-İFN- $\alpha$  cilt altına haftada bir kez (PEG-İFN- $\alpha$ 2a: 180 $\mu$ g veya PEG-İFN- $\alpha$ 2b: 1,5 $\mu$ g/kg) ve ribavirin ağızdan, günde iki doz şeklinde (75 kg veya altında olanlarda toplam günlük doz 1000 mg, 75 kg'dan fazla olanlarda ise 1200 mg) verilir. Tedavinin 12. haftasında EVY alınamazsa tedavi sonlandırılır. 12. haftada erken virolojik yanıtı ancak HCV-RNA'sı pozitif kalan hastalarda tedavinin 24. haftasında HCV-RNA tekrarlanır ve eğer negatif bulunursa, yavaş virolojik yanıtı olarak isimlendirilen bu hastalarda, tedavinin 72 haftaya uzatılmasıyla özellikle düşük viremi olanlarda KVV oranının anlamlı artış gösterdiği, 72 haftalık tedavi gruplarında nüksün daha az olduğu bildirilmektedir <sup>81,82,83</sup>. Tedavinin 72 haftaya uzatılmasıyla nüks oranının 48 haftalık tedaviye oranla % 64'ten % 40'a düştüğü saptanmıştır. Pearlman'ın çalışmasında 72 haftalık tedaviyle elde edilen KVV oranı (% 38), 48 haftalık tedavi ile elde edilene (% 18) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (82). Genotip 2 ve 3'te ise tedavi süresi 24 haftadır. PEG-İFN- $\alpha$  dozları genotip 1'deki gibidir. Ribavirin toplam günlük dozu 800 mg'dır <sup>84</sup>. Genotip 2 ile enfekte olgularda kombine tedaviye yanıt oranları genotip 3 ile enfekte olgulara göre daha yüksektir. Bu sonucun genotip 3 enfeksiyonunda steatozun daha sık görülmesine bağlı olduğu düşünülmektedir <sup>85</sup>. Son çalışmalarda yüksek viral yüke sahip genotip 3 ile enfekte olgularda tedavi süresinin 48 haftaya uzatılmasının daha yararlı olabileceği düşünülmektedir <sup>86</sup>. Genotip 4 enfeksiyonunda tedavi şeması ve süresi genotip 1 ile aynıdır.

KHC enfeksiyonu tedavisinde KVV'ı olumlu yönde etkileyen faktörler Tablo 7'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi döneme ilişkin faktörler 40 yaşın altında olmak, vücut ağırlığının 75 kg'dan az olması, karaciğer biyopsisinde histolojik aktivitenin hafif olması, genotip 2 veya 3 enfeksiyonu, HCV-RNA düzeyinin 600.000 İÜ/mL'nin altında olmasıdır. Tedavi dönemine ilişkin faktörler ise EVY alınması ve hastanın tedaviye uyumlu olması şeklinde belirlenmiştir <sup>2,3,87</sup>.

Farklı genetik durumlar KHC’de tedaviye yanıtı etkilemektedir. Siyah ırkta yapılan bir çok çalışmada yanıt olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların Kafkas ırkından farklı gen ekspresyonu ve viral genetik seyir gösterdikleri ortaya konmuştur. Kemokin ve sitokin genlerindeki polimorfizm tedaviye yanıtı etkilemede rol oynayabilir. IFN salınımını uyaran genlerin tedaviye yanıtı etkileme olasılığı daha fazladır. Bu genler viral replikasyonu ve yayılımını sınırlar. Genlerin polimorfizmi ve ekspresyon profili tedaviye yanıt ile bağlantılıdır <sup>88,89,90</sup>.

## 2.8. HCV/HIV ko-infeksiyonu

2009 yılında dünyada 33,4 milyon HIV enfekte insan olduğu ve bunların en az 5 milyonunda HCV enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir. Her iki virüsün kan temas yoluyla bulaşmada yüksek etkinliğe sahip olduğu ancak HCV nin daha az kolalıkla cinsel yolla bulaştığı belirtilmektedir. Bu nedenle HCV enfeksiyonu prevalansı değişik ülkelerde, bölgelerde ve populasyonlarda HIV' in kan kaynaklı bulaş prevalansının yaygınlığı ile ilişkilidir <sup>91,92,93,94</sup> (**Bkz. Tablo 1**).

HCV enfekte annelerden doğan infantların %4-8' inde HCV tespit edilmiştir (Bevilacqua 2009). Bununla beraber HIV-HCV ko-infeksiyonlu HAART alan ve sezeryan olan annelerde HCV bulaşı %1'den daha azdır <sup>95</sup>.

**Tablo 1:** Ko-infeksiyonda coğrafi farklılıklar

Coğrafi bölgeler	HIV/HCV ko-infeksiyon oranları (%)
Avrupa, Avusturalya	25
Belarus, Ukrayna	70
Belçika, Austurya, Almanya	10-15
Avusturalya, İngiltere	10-15
Amerika Genel Populasyonu	18-25
Amerika Cezaevi Populasyonu	65-70
Çin Kan donörleri	85
Tayland	10
Sahra-altı Afrika	Nispeten düşük

HCV varlığı ELISA testi ile antikor tespiti ile serolojik olarak teyit edilebilir. HCV antikorları kaybı viral klirensi anlamına gelmez <sup>96</sup>. Bir negatif HCV antikor

ELISA; HIV-pozitif hastalarda, özellikle şiddetli immün yetmezlikli, HCV enfeksiyonu dışlamaz. Karaciğer transaminazlarındaki bir artış HIV-pozitif hastalarda akut HCV enfeksiyonunun saptanmasında HCV antikorlarının defalarca tekrarlanmasıdan daha duyarlı olduğu kanıtlanmıştır<sup>97</sup>. HCV viremi düzeyleri HIV pozitif kişilerde, HIV ile enfekte olmayan hepatit C'li hastalara göre sekiz kat daha hızlı artar. HCV viremisinin en yüksek konsantrasyonları daha sonra karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda rapor edilmiştir. HCV RNA düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi, HIV / HCV-coinfected hastalarda garantilidir<sup>97</sup>.

### **HCV/HİV ko-infeksiyonunda tedavi:**

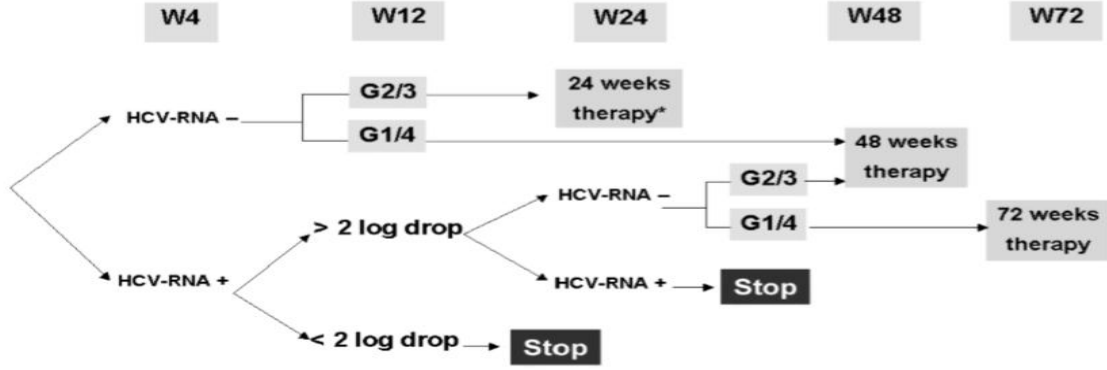
Kan testleri veya geçici elastografi gibi noninvaziv belirteçlerinin HIV ve hepatit ko-infekte bireylerde karaciğer hastalığının değerlendirilmesi için yeni bir kullanım alanı oluşturmaktadır<sup>98,99</sup>.

Karaciğer biyopsisi veya hepatik fibrozis değerlendirmek için invaziv olmayan testler (örn., elastometri-by Fibroscan ®) tarafından gösterilen karaciğer fibrozisinin düşük derecelerde (F0-F1) ; HCV genotipine bakılmaksızın tedavi ertelenebilir. Fibrozis değerlendirilmesi bu durumlarda ilerlemesini izlemek için sık sık tekrarlanmalıdır. Kronik hepatit C, HIV enfeksiyonunun seyri (HAART başlanmasından önce) erken dönemde tespit edilirse, kronik HCV tedavi önerilir. Ancak bir ko-enfekte hastada belirgin immün yetmezlik (CD4 sayımı <200 hücre / ml) varsa, CD4 hücre sayısı HCV tedavisi başlamadan önce HAART yoluyla artırılması gerekmektedir. >% 25 CD4 göreceli yüzdesi olan hastaların daha düşük CD4 yüzdesi olanlara göre KVV elde etmek daha olasıdır. Başlangıca göre 12. haftada erken HCV RNA azalması en az 2 log<sub>10</sub> değilse, tedavi kesilmelidir<sup>100</sup>.

Dört temel değişkene (serum HCV RNA, HCV genotip, elastometry kullanarak karaciğer fibrozu evreleme ve IL28B genotipleme) dayanan Prometheus indeksi HIV-HCV ko-enfekte hastalarda PEG-IFN/ribavirin kullanarak KVV olasılığını öngörmek ve riski hesaplamak için geliştirilmiştir<sup>101</sup>.

Hepatit C tedavisinde amaç ısrarla negatif HCV RNA düzeyleri elde etmektir. Pegile İnterferon ribavirin ko-infekte hastalarda standart tedavi olarak kabul edilir. HCV enfeksiyonu eradike edildiğinde daha fazla karaciğer

komplikeasyonu gelişme olasılığı oldukça düşüktür <sup>102</sup>. HIV/HCV koinfekte hastalarda uygulanan tedavi şeması **Şekil 2** de gösterilmiştir.



**Şekil 2:** HCV/HİV ko-infeksiyonunda tedavi algoritması (W: hafta, G: genotip) (Rockstroh 2009a 'dan modifiye edilmiştir)

\*Viral yükü <400,000 IU/l ve minimal Karaciğer Fibrozisi olan hastalar

## 2.9. HCV/HBV ko-infeksiyonu

Bulaş yollarından dolayı HBV ve HCV ko-infeksiyonu HBV endemik bölgelerde (parenteral enfeksiyon riski yüksek; enjeksiyon uyuşturucu kullanıcıları gibi) bireyler arasında nadir değildir <sup>103</sup>, hemodializ hastalarında <sup>104</sup>, organ transplantasyonu olan hastalarda <sup>105</sup>, HİV pozitif bireylerde <sup>106</sup> birliktelik daha sık olarak görülmektedir.

Dünya çapında kaç hastada HCV ve Hepatit B virüsü (HBV) birlikteliği olduğu bilinmemektedir. Asya-Pasifik bölgesinde Anti-HCV pozitif hastaların en az %2'sinde HBsAg (+) olduğu ve HBsAg (+) hastaların %3-20'sinde anti- HCV pozitif olduğu bildirilmiştir. Her iki virüs ile ko-infeksiyonun, viral replikasyonun karşılıklı inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. HCV enfeksiyonunun, HBV replikasyonunu hem in-vivo hem in-vitro olarak inhibe ettiği bilinmektedir. Baskın etki ile HBV de HCV'yi inhibe etmektedir. Karaciğer mono enfeksiyona göre ko-infeksiyonda daha çok etkilenmektedir. Ko-infeksiyonda, tedaviye karar vermede HCV RNA veya HBV DNA'nın varlığı önemlidir. HCV RNA (+) ise kombine tedavi, HBV DNA (+) ise PEGinterferon alfa veya nükleozid analogları veya ikisi kombine kullanılır <sup>107</sup>. Akut hepatit ilk atak kişiler HBV ve HCV dahil olmak üzere tüm viral nedenler için taranmalıdır. Bazı hastalarda aynı anda iki



virüs tarafından inokülasyon olabilir ve her iki virüs tarafından da akut hepatit gelişebilir. Süperenfeksiyon da rapor edilmiştir <sup>108,109,110</sup>.

## 2.10. Kalıcı Viral Yanıtı Etkileyen Faktörler

Kronik Hepatit C hastalarında kalıcı viral yanıt etme tüm nedenlere bağlı mortalitenin, karaciğere-ilişkili ölümlerin, karaciğer transplantasyonuna olan ihtiyacın, hepatocellüler karsinom oranlarının, karaciğer ilişkili komplikasyonların azalması ile ilişkilidir <sup>111,112,113,114,115,116</sup>. Kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörler 3 başlık altında incelenebilir (**Bkz.. Tablo3**).

### 1.Viral Faktörler:

Kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörler arasında viral özellik olarak bazal viral yük ve genotip en önemli iki prediktördür. Genotip 2 ve 3 hastalar genotip 1 den daha yüksek yanıt oranlarına sahiptir <sup>2,3,4,9,117</sup>. (Genotip ve yanıt oranları **Bkz. Tablo 2**)

En yüksek yanıt oranları düşük bazal viral yük ( $\leq 600.000$  ile  $800.000$  IU / mL) olanlarda görülür <sup>118</sup>.

**Tablo 2:** HCV de genotip ve yanıt oranları

Genotip 1	% 40-50
Genotip 2	% 80
Genotip 3	% 80
Genotip 4	% 50-70
Genotip 5	% 60
Genotip 6	% 60-80

### 2. Hasta ilişkili faktörler:

Hasta ilişkili faktörler arasında ise ırk, IL28B polimorfizmi ve yaş vardır. En yüksek yanıt oranları Asyalılarda görülmektedir <sup>119</sup>. Afrikalı Amerikalılar beyazlara göre, Latin beyazlar ise Latin olmayan beyazlara göre daha düşük yanıt oranlarına sahiptirler <sup>120</sup>. Bu farklılıklar IL28B geni ile komşu bölgelerdeki değişimler ile, en azından kısmen, açıklanabilir.

IL28B interferonlar tarafından regülasyonu sağlanan ve viral dirençle ilgili olan interferon lambdayı kodlar. IL28B polimorfizmi viral yanıtın güçlü bağımsız bir prediktörüdür <sup>120</sup>.

İnsülin rezistansı gösterilen hastalar daha düşük kalıcı viral yanıt oranlarına sahiptir <sup>121</sup>.

Artmış vücut ağırlıklı yüksek viral yüke sahip hastalar ; genotip 1 olan ve yüksek viral yüke sahip ( $\geq 400.000$  IU/ml), ve vücut ağırlığı  $\geq 85$  kg'a sahip hastalarda daha zayıf yanıt oranları görülür <sup>122</sup>.

Portal Hipertansiyon varlığı anti-viral tedavinin etkinliğini azaltarak daha düşük yanıtı neden olabilir <sup>123</sup>.

Diğer prediktif faktörler arasında ; daha genç yaşta olmak, köprüleşme fibrozu veya sirozun olmaması, anlamlı ( $> \%33$ ) steatoz yokluğu, tedavi öncesi yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve trigliserid düzeyinin düşük olması, yine tedavi öncesi düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyinin yüksek olması, statin kullanımı, serum vitamin D düzeyleri, fazla miktarda kahve tüketimi, HLA DQB1\*0301 allelini taşıyan bireyler vardır <sup>124</sup>.

Ek olarak kadınlarda erken menopoz ve düşük kalıcı viral yanıtın ilişkili olduğu raporlanmıştır <sup>125</sup>.

### **3. Tedavi ilişkili faktörler:**

Yüksek doz ribavirin, tam doz tedavi kullanımı ve tedavi uyumu tedavi ilişkili prediktörlerdir <sup>2,126</sup>.

Tedavi süresince anemi gelişen hastalar daha yüksek kalıcı viral yanıt oranlarına sahiptir <sup>127,128</sup>.

Ayrıca kalıcı viral yanıtta yüksek tedavi oranları; tedavi süresince trombosit ve lökosit sayısındaki düşüş ve vücut ağırlığındaki azalmalar ile koreledir (intrinsik interferon duyarlılığı ile bir bağlantıyı düşündüremektedir) <sup>129</sup>.

Tedavi süresince viral yükteki değişiklik: tedavi başladıktan sonra 12 haftalık sürede (belki de daha erken) tedavideki viral yanıt kalıcı viral yanıtı ulaşmadaki başarısızlığın olasılığını gösterebilir <sup>2,3,160</sup>.

Erken virolojik yanıtın elde edilmesi kalıcı viral yanıt olasılığını artırmaktadır <sup>2,3,130,131</sup>. Ayrıca hızlı virolojik yanıt ta kalıcı viral yanıt için özellikle genotip 1 hastalarında önemli bir prediktördür <sup>131,132</sup>.

**Tablo 3:** KVV etkileyen faktörler

	KVV yanıt
Hasta ilişkili faktörler	Yaş
	İrk
	IL28B polimorfizmi
	Küprüleşme fibrozu veya sirozun olması
	Steatoz (>%33)
	Lipid profili
	Statin kullanımı
	D vitamin düzeyi
	Fazla miktarda kahve tüketimi
	HLA DQB1*0301 allelini sahip olma
	Portal HT
	HCC
	Erken menopoz
	Viral faktörler
Genotip	
Tedavi ilişkili faktörler	Ribavirin doz değişimi
	Tam doz tedavi
	Tedavi uyumu
	EVY
	HVV
	Trombosit ve Lökosit sayısındaki düşüş
	Anemi

EVY: Erken Virolojik Yanıt, HVV: Hızlı Virolojik Yanıt, HCC: Hepatosellüler Karsinom

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ekim 2002 - Ocak 2012 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğinde tedavi gören, yaşları 18 ile 89 arasında değişmekte olan Kronik Hepatit C enfeksiyonlu toplam 318 hasta alındı. ME.Ü.T.F'deki hastalara ait tıbbi veriler geriye dönük olarak tarandı. Çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (10/05/2012 tarih ve 2012/194 sayılı onay). Kronik Hepatit C en az altı ay boyunca serumda HCV-RNA'nın saptanması olarak tanımlanır. Çalışmaya alınan hastaların genel bilgileri ve kronik Hepatit C enfeksiyonunu destekleyen testleri ayrıntılı olarak kayıt edildi. Hastaların hepsi HCV-RNA pozitiflikleri 6 aydan uzun süren hastalardı. Tedaviye başlamadan önce boy ve ağırlık ölçüleri alınarak vücut kitle indeksleri ağırlık/kilo<sup>2</sup> oranına göre hesaplandı. Hastalardan tam kan, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, ferritin, vitamin B12, folat, homosistein, insülin, açlık kan şekeri, HCV-RNA testleri için periferik venöz kan alındı. HCV-RNA düzeyleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji servisi tarafından Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. HCV genotiplendirilmesi Mersin Üniversitesi ve özel laboratuvarlarda RT-PCR (in vitro reverse transcription-polymerase chain reaction) yöntemiyle belirlendi. Hastalara karaciğer ultrasonografisi ve biyopsisi yapıldı. Biyopsiler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık ve Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji servisinde histolojik fibrozis skorlama sistemi (**Bkz. Tablo 4**) ve modifiye histolojik aktivite indeksine (**Bkz. Tablo 5**) göre değerlendirildi <sup>134</sup>. Olgularda steatoz değerlendirmesi histolojik incelemede steatozun bulunup bulunmamasına göre var veya yok olarak değerlendirildi. Olgularımızda fibroz; 0/6 yok, 1/6 hafif, 2-3/6 orta, ≥4/6 şiddetli olarak gruplandırıldı. Tedavi kriterlerine uyan genotip 1 hastalara tedavi olarak 48 hafta süre ile PEG-interferon alfa -2a 180 µg/hafta, PEG-interferon alfa - 2b 1,5 µg/kg/hafta ve interferon alfa 2a-2b 3-5 MiÜ dozda ve <75 kg hastalar için Ribavirin 1000 mg/gün veya >75 kg hastalar için 1200 mg/gün verildi. Tedavinin başlamasından sonraki ilk 1 (bir) ay içerisinde haftada bir kez tam kan sayımı tekrarlandı. Daha sonra tedavi süresince her ay ve tedavinin bitiminde, tam kan

sayımı ve rutin parametreler değerlendirildi. Tedavinin 12. haftasında, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 24 hafta sonra HCV-RNA miktarı ölçüldü. Böylece hastaların erken viral yanıtları, tedavi sonu yanıtları ve kalıcı viral yanıtları belirlendi. BMİ ; ağırlık (kg) ve boy (metre) baz alınarak hesaplandı. hastalar zayıf (BMİ<18,5 kg/m<sup>2</sup>), normal kilolu (BMİ, 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), fazla kilolu (BMİ, 25-29,9 5 kg/m<sup>2</sup>) ve obez (BMİ≥30 5 kg/m<sup>2</sup>) olarak sınıflandırıldı. İnsülin Direnci (IR) HOMA (homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)) ile ' İnsülin direnci (HOMA-IR) = 'açlık insülin (IU / mL) · açlık glukozu (mmol / L) / 22.5' formülü kullanılarak hesaplandı <sup>133</sup>.

### **3.1. Dışlama Kriterleri:**

1. Gebelik ve emzirme
2. İlaçlara karşı bilinen allerji
3. Dekompense karaciğer Hastalığı
4. Ciddi koroner, serebrovasküler, nöropsikiyatrik hastalıklar
5. Böbrek yetmezliği
6. Solid organ transplantasyon hikayesi
7. Alkol ve uyuşturucu madde kullanımı
8. 18 yaş altı olanlar
9. Ribavirin alınması için kontrendikasyon (Orak Hücreli Anemi, hemaolitik anemi, talasemi intermedia, talasemi major)
10. Gentoip 1 dışındaki subtipler

### **3.2. Araştırmanın Olanakları:**

Çalışmaya alınan hastalar, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğince takip edilen ve tedavi gören hastalardır. Çalışma için kullanılan test parametreleri, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya, Mikrobiyoloji ve Patoloji Servisleri'nin imkanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Genotiplendirme için Mersin Üniversitesi ve özel laboratuvarlardan faydalanılmıştır.

### **3.3. İstatistik Analiz:**

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiş ve normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Sürekli ölçümlere ait gruplar arası

farklılıklar için varyans analizi uygulanmıştır. Varyansların homojenliği testi Levene testi ile test edilmiştir. varyansların homojenliği ön şartı yerine gelenler için One Way ANOVA testi, varyansların heterojen olduğu durumlar için Welch testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalarda ise One Way ANOVA için Tukey testi, Welch testi için ise Games Howell testi kullanılmıştır. ALT ve AST değerlerinin tedavi başlangıcında ve 1 yıl sonraki ölçümlerine ait farklılıklar için ise eş yapma t testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için ise Pearson ki-kare veya Likelihood ratio ki-kare testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak  $p < 0.05$  ele alınmıştır. İstatistik analizler SPSS 11.5 paket programından elde edilmiştir.

**Tablo 4:** Histolojik fibrozis skorlama sistemi <sup>134</sup> :

Skor	Fibrozis
0	Fibrozis yoktur
1	Bazı portal alanlarda fibröz uzantılar (kısa fibröz septa ile ya da olmaksızın) mevcuttur.
2	Çoğu portal alanda fibröz uzantılar (kısa fibröz septa ile ya da olmaksızın) mevcuttur.
3	Çoğu portal alanda fibröz uzantılar (seyrek porto-portal köprüleşme ile birlikte) mevcuttur
4	Portal alanlarda fibröz uzantılar, belirgin porto-portal (P-P) ve portosantral (P-S) köprüleşme mevcuttur.
5	Az sayıda nodülasyon ile birlikte belirgin köprüleşme (P-P ve/veya PS) mevcuttur.
6	Siroz (büyük olasılıkla ya da kesin) mevcuttur.

**Tablo 5:** Modifiye histolojik aktivite indeksi <sup>134</sup> :

Skor	Portal inflamasyon
0	Portal inflamasyon yoktur.
1	Bazı ya da bütün portal alanlarda hafif derecede inflamasyon mevcuttur.
2	Bazı ya da bütün portal alanlarda orta derecede inflamasyon mevcuttur.
3	Bütün portal alanlarda orta/belirgin derecede inflamasyon mevcuttur.
4	Bütün portal alanlarda belirgin derecede inflamasyon mevcuttur.

Skor	Periportal ya da periseptal interfaz hepatiti (güve yeniği nekrozu)
0	Periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu yoktur.
1	Hafif derecede (fokal, birkaç portal alanda) periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu mevcuttur.
2	Hafif/orta derecede (fokal, çoğu portal alanda) periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu mevcuttur.
3	Orta derecede (portal alanların ya da septumların %50'sinden azında, devamlılık gösteren) periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu mevcuttur
4	Şiddetli derecede (portal alanların ya da septumların %50'sinden çoğunda, devamlılık gösteren) periportal ya da periseptal güve yeniği nekrozu mevcuttur.

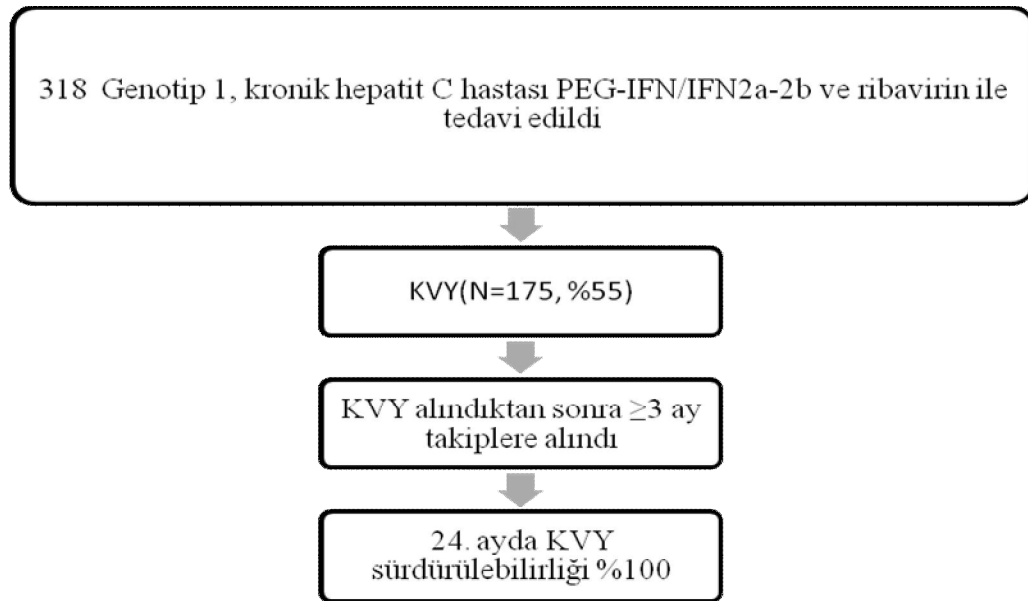
Skor	Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon
0	Fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon yoktur.
1	10x objektif başına 1 odakta fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon mevcuttur.
2	10x objektif başına 1-4 odakta fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon mevcuttur.
3	10x objektif başına 5-10 odakta fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon mevcuttur.
4	10x objektif başına 10'dan fazla odakta fokal litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon mevcuttur

Skor	Konfluent nekroz
0	Konfluent nekroz yoktur.
1	Fokal konfluent nekroz mevcuttur.
2	Bazı alanlarda zon 3 nekrozu mevcuttur.
3	Çoğu alanda zon 3 nekrozu mevcuttur.
4	Zon 3 nekrozu + seyrek porto-santral (P-S) köprüleşme mevcuttur.
5	Zon 3 nekrozu + multipl porto-santral (P-S) köprüleşme mevcuttur.
6	Panasiner ya da multiasiner nekroz mevcuttur.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğinde 2002-2012 yılları arasında takip edilmiş genotip 1 li Kronik Hepatit C 'li hastalar alındı. Hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı. 318 genotip 1 li kronik c hepatitli hasta vardı; bunların 198 'i kadın (% 62,3) ve 119 'u erkek (% 37,7) olup; bu hastaların yaş ortalamaları  $52,1 \pm 10.1$  olarak hesaplandı. Kadınların yaş ortalamaları  $52,4 \pm 10.1$  iken erkeklerin yaş ortalamaları  $51.7 \pm 10.0$  olarak hesaplanmış olup cinsiyetlere göre yaş ortalamaları bakımından farklılık anlamlı bulunmadı ( $p= 0.556$ ). Hastalar 73 'ü cevapsız hasta, 175 'i KVY alınmış hasta, 52 'si nüks, 18 'i ise tedavi yan etkilerinden dolayı tedavisi kesilen hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmamızın analizlerine göre kalıcı viral yanıtı etkileyen prediktif faktör olarak; yaş, LDL, LDL/HDL indeksi, hızlı virolojik yanıt, erken virolojik yanıt, yavaş virolojik yanıt, tedavi sonu yanıt ve ALT bulundu. Ayrıca çalışmamızın istatistiki verileri incelendiğinde; cinsiyet, homosistein, VKİ, insülin direnci, ferritin, folat, vitamin B12, HDL, trigliserid, LDL/trig indeksi, karaciğerin histolojik bulguları, viral yük, tedavi tipi, trombosit ve GGT düzeylerinin kalıcı viral yanıtı elde etmek için geçerli parametreler olmadığını bulduk. Kalıcı viral yanıt ve sürdürülebilirlik oranlarımız şekil 3 te gösterilmiştir.



**Şekil 3:** Çalışmamızda KVV ve sürdürülebilir KVV oranlarımız



Yaş değişkenine göre gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,002$ ). Farklılıklar incelendiğinde nüksetmiş hasta ile kalıcı viral yanıt almış hasta arasında yaş ortalamaları bakımından farklılıklar anlamlı bulundu ( $p=0,011$ ). KVY alınmış hasta grubu diğer daha düşük yaş ortalamasına sahipken, nüksetmiş hastalar diğer gruba göre daha yaşlı oldukları görüldü. Ayrıca, yan etkiden dolayı tedaviden ayrılan hastaların da yaş ortalamaları kalıcı viral yanıt almış hastaların yaş ortalamalarından daha fazla olduğu gözlenmiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,023$ ). (**Bkz. Tablo 6**)

**Tablo 6)**

**Tablo 6:** Yaşın hasta gruplarına göre dağılımı

	Cevapsız hastalar (n=73)	KVY elde edilen hastalar (n=175)	Nüks hastalar (n=52)	Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar (n=18)	P
Yaş	53,3 ± 10.1	50,4±10,4	54,9± 8,4 <sup>b</sup>	56,4 ± 7.4 <sup>b</sup>	0,002

a: cevapsız hasta grubu ile olan farklılıkları; b: Kalıcı viral yanıt almış hasta grubu ile olan farklılıkları; c: Nüksetmiş hasta grubu ile olan farklılıkları vermektedir.

Cinsiyet dağılımına göre KVY yanıt almış ve diğer hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p=0,177$ ). Cinsiyetin gruplar arasındaki dağılımı **Tablo 7**'de verilmiştir.

**Tablo 7:** Cinsiyetin hasta gruplarına göre dağılımı

		Cevapsız hastalar		KVY elde edilen hastalar		Nüks hastalar		Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	48	65,8	106	60,6	29	55,8	15	83,3	0,177
	Erkek	25	34,2	69	39,4	23	44,2	3	16,7	

Tüm hastalar Vücut Kitle İndeksine göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olmak üzere kategorize edildi (**Bkz. tablo 8**) ve KVY açısından ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p: 0,725).

**Tablo 8:** Hastaların VKİ için karakteristik özellikleri

		Cevapsız hastalar		KVY elde edilen hastalar		Nüks hastalar		Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Vücut Kitle İndeksi	Zayıf	0	0	2	1,4	0	0	0	0	0,725
	Normal	24	44,4	55	37,4	11	29,7	7	46,7	
	Fazla kilolu	23	42,6	59	40,1	18	48,6	6	40	
	Obez	7	13	31	21,1	8	21,6	2	13,3	

Homosisteinin normal veya yüksek olması cevapsız, nüks etmiş ve KVY ile yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hasta grupları içerisinde tedaviye tanıt bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p=0,774). Ayrıca insülin direncine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,170). Hastalara ait veriler tablo 9 da gösterilmiştir.

**Tablo 9:** Homosistein ve insülin direncinin hastalara göre dağılımı

		Cevapsız hastalar		KVY elde edilen hastalar		Nüks hastalar		Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Homosistein	Normal	9	50	19	50	5	41,7	1	25	0,774
	Yüksek	9	50	19	50	7	58,3	3	75	
HOMA-İR	Yok	3	13,6	29	39,2	7	31,8	2	33,3	0,170
	Var	19	86,4	45	60,8	15	68,2	4	66,7	

LDL değişkenine göre gruplar arası farklılıklar istatistiksel anlamlılık bulundu (p= 0,001), HDL (p: 0,103) ve trigliserid (p=0,377) değişkenleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grupların LDL ortalamaları ; cevapsız hastalarda  $77,5 \pm 25,4$  mg/dl , KVY alınmış hastalarda  $98,3 \pm 39,4$  mg/dl , nüks etmiş hastalarda  $81,0 \pm 27,6$  mg/dl , yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalarda  $76,7 \pm 38,6$  mg/dl olarak bulundu (**Bkz.** tablo10). Farklılıklar incelendiğinde cevapsız hastalar ile kalıcı viral yanıt almış hastalar arasında LDL ortalamaları bakımından farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003). KVY alınmış hastaların LDL ortalamaları diğer hasta gruplarının LDL ortalamalarına göre daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca, KVY alınmış hastalar ile nüks etmiş hastalar arasında LDL ortalamaları bakımından farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,046). LDL/HDL ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,007). LDL/Trig ortalamaları bakımından ise istatistiksel anlam yoktu (p=0,766).

**Tablo 10:** LDL, HDL, LDL/HDL, LDL/Trig hasta grupları arasındaki istatistiksel dağılımı

	Cevapsız hastalar	KVY elde edilen hastalar	Nüks hastalar	Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar	P
LDL 0	77,5 ± 25,4	98,3±39.4 <sup>a</sup>	81,0± 27.6 <sup>b</sup>	76.7 ± 38.6	0,001
HDL 0	47,8±16,5	47,6±14,9	49,9±16,8	57,8±14,8	0,103
Trig0	104,8±49,5	120,1±44,1	112,5±80,0	112,2±77,8	0,377
LDL0/HDL0	1,8±1,0	2,3±1,2	1,8±0,9	1,5±1,1	0,007
LDL0/Trig0	0,8±0,4	0,9±0,4	0,9±0,4	0,8±0,5	0,766

a: cevapsız hasta grubu ile olan farklılıkları; b: Kalıcı viral yanıt almış hasta grubu ile olan farklılıkları; c: Nüksetmiş hasta grubu ile olan farklılıkları vermektedir.

Hastalara tedavi başlangıcından önce bakılan ferritin, vitamin B12 ve folat değişkenlerinin ölçümlere göre grup farklılıklarına ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama ve stnadrıt sapma) ve p değerleri tablo 11 de verilmektedir. Tablo incelendiğinde ferritin, vitamin B12 ve folat parametreleri bakımından farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,807, p=0,874, p=0,368).

**Tablo 11:** Ferritin, vitamin B12 ve Folat değişkenlerinin hastalar arasındaki dağılımı

	Cevapsız hastalar	KVY elde edilen hastalar	Nüks Hastalar	Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar	P
Ferritin	177,8±157,0	210,0±341,1	233,5±256,4	238,7±280,2	0,807
Vit. B12	421,9±228,5	454,3±356,5	506,6±524,1	508,6±195,2	0,874
Folat	8,5±2,8	9,8±3,6	10,4±3,9	10,1±3,6	0,368

Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi uygulanan hastalarda histolojik aktivite indeksi (HAİ), fibroz ve steatoz değişkenlerine göre gruplar arası sayı ve yüzdeler tabloda verilmiş olup HAİ, fibroz ve steatoz istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla p=0,622, p=0,442, p=0,325). (**Bkz.** tablo 12)

**Tablo 12:** Hastaların tedavi öncesi uygulanan karaciğer biyopsisinin histolojik inceleme sonuçlarının dağılımı

		Cevapsız hastalar		KVY elde edilen hastalar		Nüks hastalar		Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
HAİ-0	Hafif	11	18,6	35	22,6	12	27,9	2	14,3	0,622
	Şiddetli	48	81,4	120	77,4	31	72,1	12	85,7	
Fibroz-0	Yok	4	6,9	12	8,3	2	5,1	2	20	0,442
	Hafif	12	20,7	47	32,4	13	33,3	1	10	
	Orta	33	56,9	65	44,8	17	43,6	4	40	
	şiddetli	9	15,5	21	14,5	7	17,9	3	30	
Steatoz-0	Pozitif	24	40,7	75	48,1	16	37,2	4	28,6	0,325
	Negatif	35	59,3	81	51,9	27	62,8	10	70,4	

KVY alınan hasta grubunda toplam 130 hastada (%74,2) başlangıç HCV RNA değeri kantitatif olup, geriye kalan 45 hastada (%25,8) ise 2001-2005 yılları arasında HCV RNA değeri pozitiflik olarak raporlandı. KVY alınmış bu 130 hasta içerisinde 85 hastada (%65,4) viral yük yüksek, 45 hastada (%34,6) viral yük düşük olarak bulundu. Viral yük değişkeni tüm gruplar için değerlerdirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,609). KVY alınmış hastaların 75 'inde 1. ay HCV RNA düzeyi bakılmış olup bu hastaların 42 'sinde (%56) HVY vardı. HVY değişkeni bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=: 0,001). KVY alınmış 164 hastada 3. ay HCV RNA düzeyine göre 156 hastada (%95) EVY izlendi. EVY değişkeni bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=: 0,001). KVY alınmış hastaların 163 'ünde 6. ay HCV RNA 'sına göre 163 hastada (%97) YVY vardı. YVY değişkeni gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu

(p=0,001) ve KVY alınmış 171 hastada ise 12. HCV RNA düzeyi mevcuttu ve tamamında TSY izlendi. TSY değişkeni gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). KVY alınmış hasta grubu içerisinde 12. ay HCV RNA değeri olmayan 4 hastanın (%2,2) ise 18. ve 24. ay HCV RNA değerleri negatifti. Tüm hasta gruplarına ait sayı ve yüzdeler tablo 13 'te gösterildi.

**Tablo 13:** Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince serum HCV RNA düzeyine göre yanıt dağılımı

		Cevapsız hastalar		KVY elde edilen hastalar		Nüks hastalar		Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Viral Yük	Düşük	15	25	53	37,1	10	22,7	2	15,4	0,095
	Yüksek	45	75	90	62,9	34	77,3	11	84,6	
HVY	HVY yok	35	94,6	33	44	16	84,2	2	66,7	0,001
	HVY var	2	5,4	42	56	3	15,8	1	33,3	
EVY	EVY yok	39	83	8	4,9	22	50	5	62,5	0,001
	EVY var	8	17	156	95,1	22	50	3	37,5	
YVY	YVY yok	15	100	2	28,6	1	5,9	2	100	0,001
	YVY var	0	0	5	71,4	16	94,1	0	0	
TSY	TSY yok	44	100	0	0	2	4	3	60	0,001
	TSY var	0	0	171	100	48	96	2	40	

HVY: Hızlı virolojik yanıt, EVY: Erken virolojik yanıt, YVY: Yavaş virolojik yanıt, TSY: tedavi sonu yanıt

Çalışmamızda 50 hastaya interferon alfa 2a/2b ve ribavirin, diğer 268 hastaya ise pegiler-interferon 2a/2b verilmöildi. Verilerimizi incelediğimizde (**Bkz. tablo 14**) hastalara uygulanan tedavi tipi açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ( $p=0,236$ ).

**Tablo 14:** Tedavi tipine göre hastaların dağılımı

		Cevapsız hastalar		KVY elde edilen hastalar		Nüks hastalar		Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Tedavi tipi	Klasik İFN	13	17,8	28	16	5	20	4	22,2	0,236
	PegİFN2a	26	35,6	71	40,6	20	38,5	2	11,1	
	PegİFN2b	34	46,6	76	43,4	27	51,9	12	66,7	

Tedavi sırasında gelişen komplikasyonlar sınıflandırılmış olup 'diğer' olarak belirtilen grupta eklem-kas ağrısı, baş ağrısı, cilt döküntüsü, kaşıntı, halsizlik, yorgunluk, enjeksiyon yerinde kaşıntı, bulantı-kusma, iştahsızlık, uykusuzluk, ağızda yara, grip benzeri semptomlar gibi nadir olarak iletiler şikayetler alınmıştır. Tüm komplikasyonlar dikkate alındığında (**Bkz. tablo 15**) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,006$ ). KVY alınmış hasta grubunda komplikasyon görülmeyen 51 (%29,3) hasta mevcuttu. KVY 'lı hasta grubunda takipler sırasında en çok tespit edilen komplikasyon 34 hasta (%19,5) ile anemi izlendi. Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hasta gurunda tedavi süresince non-spesifik şikayetler tarifleyen ve tedavinin devamını istemeyen 2 hasta mevcuttur. Komplikasyonların gruplar arasında dağılımı ve yüzdeleri tabloda verilmiştir.

**Tablo 15:** Hastalarda tedavi süresince görülen yan etkilerin yüzde ve oranları

Komplikasyon Türü	Cevapsız hastalar		Kalıcı viral elde edilmiş hastalar		Nüks Hastalar		Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar		P
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Yok	34	48,6	51	29,3	11	21,6	2	11,1	0,006
Anemi	9	12,9	34	19,5	17	33,3	0	0	
Nötropeni	4	5,7	3	1,7	2	3,9	0	0	
Trombositopeni	1	1,4	3	1,7	2	3,9	0	0	
Psikaytr. prob.	3	4,3	7	4	1	2	2	11,1	
Diğer	6	8,6	23	13,2	3	5,9	5	27,8	
anemi ve diğer	4	5,7	24	13,8	6	11,8	1	5,6	
nötropeni ve diğer	1	1,4	1	0,6	1	2	2	11,1	
Tromb.ve diğer	1	1,4	0	0	0	0	0	0	
Psikiyat. prob. ve diğer	1	1,4	8	4,6	2	3,9	3	16,7	
Pansitopeni	1	1,4	1	0,6	0	0	1	5,6	
Anemi ve psik. problemler	2	2,9	6	3,4	1	2	2	11,1	
Nötropeni ve trombositopeni	1	1,4	4	2,3	2	3,9	0	0	
Anemi ve nötropeni	2	2,9	9	5,2	3	5,9	0	0	

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonu ALT ve AST düzeyleri değerlendirildi (**Bkz.** tablo 16). KVV elde edilen hasta grubunda biyokimyasal yanıt alınmış olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Cevapsız hasta grubunda tedavi sonunda ALT değişkeni bakımından anlamlı



iyileşme sağlanmasına rağmen tedavi sonu ALT ortalaması normal sınırlarda değildi. Nüks etmiş hasta grubunda da 1 yıl süren tedavi sonunda biyokimyasal yanıt vardır (p=0,001). Diğer hasta gruplarına ait parametreler ve p değerleri tablo 16 da verildi.

**Tablo 16:** Tedavi öncesi ve tedavi sonunda amimotransferaz değerlendirilmesi

	Cevapsız hastalar (n=52)	Kalıcı viral elde edilmiş hastalar (n=140)	Nüks hastalar (n=46)	Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar (n=8)
Alt 0	76,0 ± 59,3	91,3 ± 86,6	64,5 ± 38,5	57,4 ± 30,5
Alt 12	53,4 ± 46,1	22,9 ± 20,7	22,7 ± 10,1	60,0 ± 26,5
P	0,014	<0,001	<0,001	0,869
Ast 0	58,9 ± 35,1	68,3 ± 58,9	55,3 ± 34,3	47,4 ± 15,2
Ast 12	51,4 ± 39,5	26,8 ± 28,9	27,0 ± 11,2	53,1 ± 24,1
P	0,267	<0,001	<0,001	0,607

Tam kan sayımı, ALT, AST,GGT, ALP ve LDH değişkenlerine ait tedavi öncesi ve tedavi sonundaki sürekli ölçümlere göre grup farklılıklarına ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama ve standart sapma) ve p değerleri tablo 17 de verildi. Tablo incelendiğinde ALT0 değişkeni tüm gruplarda ortalama olarak normal sınırların üstündeydi ve istatistiksel olarak farklılık anlamlı bulundu (p=0,001). Grupların ALT0 ortalamaları; cevapsız hastalarda 66,3±38,3, KVV alınmış hastalarda 92,6±85,9, nüks etmiş hastalarda 64,0±38,4 ve yan etkideb dolayı tedaviden çıkmış hastalarda 55,3±27,0 idi. Cevapsız hasta grubunda yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hasta grubuna göre daha yüksek izlendi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,032). Ayrıca KVV alınmış hasta grubu ile nüks etmiş hasta grubu (p=0,006) ve nüks etmiş hastaların ile yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,001). Plt0 değişkeni için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,199). Tedavi öncesi GGT0 ortalama düzeyi tüm hasta gruplarında normalden yüksek tespit edildi, ancak gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,642$ ). 12. ay Hb değişkenine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,001$ ). Ayrıca farklılıklar incelendiğinde cevapsız hastalar ile KVY alınmış ve nüks etmiş hastalar arasında Hb12 ortalamaları bakımından farklılık anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar ile KVY alınmış ve nüks etmiş hastalar arasındaki farklılıklar bakımından da istatistiksel anlam bulundu (sırasıyla;  $p=0,02$ ,  $0,002$ ). 12. ay Hct değerleri incelendiğinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Farklılıklar incelendiğinde cevapsız hastalar ile KVY alınmış ve nüks etmiş hastalar arasında farklılıklar anlamlı bulundu (sırasıyla;  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). Hct değişkenine göre KVY alınmış hastalar ile yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar ( $p=0,026$ ) ve nüks etmiş hastalar ile yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ). Tedavi sonrası WBC12 değişkeni gruplar arasında değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,008$ ). Farklılıklar incelendiğinde cevapsız hastalar ile KVY alınmış hastalar, nüks etmiş hastalar ve yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar arasında WBC12 ortalamaları bakımından farklılıklar anlamlı bulundu (sırasıyla,  $p=0,019$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,047$ ). Ayrıca KVY alınmış hastalar ve nüks etmiş hastalar ile yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar arasındaki WBC12 ortalamaları bakımından farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla;  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). Plt12 değişkenine ait ortalamalar incelendiğinde gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde istatistiksel anlam bulundu ( $p=0,008$ ). Farklılıklar incelendiğinde KVY alınmış hastaların Plt 12 ortalaması diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ( $194138,9 \pm 75530,5$ ) ve KVY alınmış hastalar ile nüks etmiş hastalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,005$ ). Hasta gruplarının AST12 ortalamaları; cevapsız hastalarda  $50,9 \pm 39,2$ , KVY alınmış hastalarda  $26,6 \pm 28,6$ , nüks etmiş hastalarda  $27,0 \pm 11,1$  ve yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalarda  $53,1 \pm 24,1$  olarak tespit edildi. AST12 değişkenine göre gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde cevapsız hastalar ile KVY alınmış hastalar ve nüks etmiş hastalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla;  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). ALT12 değişkenine göre gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Farklılıklar

incelendiğinde cevapsız hastalar ile KVY alınmış hastalar ve nüks etmiş hastalar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla;  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). Ayrıca KVY alınmış ve nüks etmiş hastalar ile yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar arasında ALT12 ortalamaları bakımından istatistiksel anlam bulundu (sırasıyla;  $p=0,021$ ,  $p=0,021$ ). ALP12 değişkenine göre gruplar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde cevapsız hastalar ile nüks etmiş ve yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar arasında farklılıklar bakımından istatistiksel anlam bulundu (sırasıyla;  $p=0,029$ ,  $p=0,003$ ). Ayrıca KVY alınmış hastalar ile yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar arasında da farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,008$ ).

**Tablo 17:** Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonundaki tam kan sayımı ve ALT, AST, ALP, GGT ve LDH değişkenlerinin gruplar arasındaki dağılımları

	Cevapsız hastalar (n=73)	Kalıcı viral yanıt elde edilen hastalar (n=175)	Nüks hastalar (n=52)	Yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalar (n=18)	P
Hb0	13,6±1,8	13,7±1,4	13,9±1,6	13,4±1,5	0,707
Htc0	40,6±4,6	40,7±3,4	40,7±4,4	39,8±2,5	0,528
Wbc0	6310,8 ± 2045,7	6559,7 ± 1866,6	6397,9 ± 1961,2	6921,7 ± 2482,8	0,634
Plt0	190136,4 ± 63928,3	203720,8 ± 68943,3	182862,5 ± 60042,7	191388,9 ± 60936,0	0,199
AST0	66,3±38,3	68,7±58,7	54,2±33,6	53,1±25,1	0,057
ALT0	82,4±59,7	92,6±85,9	64,0±38,4 <sup>b</sup>	55,3±27,0 <sup>a,b</sup>	0,001
GGT0	63,0±35,4	55,8±60,6	55,5±52,3	43,6±26,3	0,642
ALP0	116,2±65,2	121,3±75,8	103,2±43,2	126,8±68,1	0,512
LDH0	283,1±108,3	294,7±145,7	307,7±115,4	343,9±138,2	0,636
Hb12	12,6±1,9	11,6±1,6 <sup>a</sup>	11,0±1,4 <sup>a</sup>	13,4±1,0 <sup>b,c</sup>	0,001
Htc12	38,5±4,8	35,6±4,3 <sup>a</sup>	33,8±4,2 <sup>a</sup>	40,1±3,8 <sup>b,c</sup>	0,001
WBC12	5042,8 ± 1677,8	4274,9 ± 1722,1 <sup>a</sup>	3587,5 ± 1374,1 <sup>a</sup>	6675,0 ± 1539,7 <sup>a,b,c</sup>	0,001
Plt12	184442,3 ± 59830,9	194138,9 ± 75530,5	154466,7 ± 59889,9 <sup>b</sup>	208428,6 ± 41448,2	0,008
AST12	50,9±39,2	26,6±28,6 <sup>a</sup>	27,0±11,1 <sup>a</sup>	53,1±24,1	0,001
ALT12	53,1±45,7	22,7±20,5 <sup>a</sup>	22,7±10,1 <sup>a</sup>	60,0±26,5 <sup>b,c</sup>	0,001
GGT12	52,0±61,3	29,9±24,7	30,5±26,2	56,0±24,0	0,122
ALP12	118,9±70,3	88,0±56,4	75,3±27,9 <sup>a</sup>	62,3±8,1 <sup>a,b</sup>	0,001
LDH12	280,1±112,8	251,0±99,8	265,8±141,4	225,3±54,5	0,690

a: cevapsız hasta grubu ile olan farklılıkları; b: Kalıcı viral yanıt almış hasta grubu ile olan farklılıkları; c: Nüks etmiş hasta grubu ile olan farklılıkları vermektedir

## V. TARTIŞMA:

Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde, kalıcı viral yanıt elde etmek için etkili olduğunu düşündüğümüz faktörler arasında; daha genç yaşta olmak, LDL değerinin yüksekliği, hızlı virolojik yanıt-erken virolojik yanıt-yavaş virolojik yanıt ve tedavi sonu yanıt oranları ve ALT düzeyleri vardır. Ayrıca çalışmamızın istatistikî verileri incelendiğinde; cinsiyet, homosistein, VKİ, insülin direnci, HDL, trigliserid, histolojik incelemedeki HAI-fibroz ve steatoz varlığı ve düzeyleri, viral yük, tedavi tipi, trombosit ve GGT düzeylerinin kalıcı viral yanıtı elde etmek için geçerli parametreler olmadığını bulduk.

Kronik Hepatit C virüslü hastaların yaşamlarının ileri dönemlerinde meydana gelebilecek kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinoma ve bunlara bağlı gelişebilecek komplikasyonlar nedeni ile hasta konforu bozulmakta ve maliyeti yüksek bir tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir. Bulaştırma riski olduğu için sağlıklı kişilerin de bu hastalıktan korunması gerekmektedir. Ancak güncel tıbbî bilgiler ve araştırmalar henüz HCV'ne yönelik koruyucu bir aşı geliştirilmesi konusunda yetersizdir. Tüm bu olumsuzluklara rağmen, uygun hastalarda mevcut tedavi yöntemleri ile, hasta ve virüsün özelliğine bağlı olmak üzere, hastaların %50-80 oranında tedavi olma şansı vardır. İlk bakışta tedavi, yüksek maliyetli bir tedavi olarak görülmekle birlikte, enfeksiyonun sonuçları ve ileride oluşabilecek komplikasyonların tedavisi için harcanan maliyet göz önüne alındığında, tedavi maliyet - etkin olarak görülmektedir. Hastaları hem gereksiz tedavi komplikasyonlarından korumak hem de tedaviden fayda görme olasılığı düşük hastalara yüksek maliyetli bir tedavi vermekten kaçınmak için, tedaviden önce bazı parametrelerle tedaviden fayda görebilecek hastaları belli bir oranda belirlemek mümkün olabilir. Ancak tedavi öncesi hiçbir faktör, kesin olarak tedavi sonucunu öngöremez<sup>135</sup>. Tedaviye yanıtı en iyi gösteren, kalıcı viral yanıtın olmasıdır. Kalıcı viral yanıt ile fibroziste regresyon, HSK gelişme oranında azalma, karaciğer yetmezliği ve karaciğer ile ilişkili ölüm gibi diğer komplikasyon oranlarında azalma ve hayat kalitesinde artış sağlanmaktadır<sup>136</sup>.

Mevcut bilgiler ışığında interferon tedavisine yanıtı en az 2 periyoda bölerek inceleyebiliriz: indüksiyon fazı ve idame fazı. İndüksiyon fazında; HCVRNA düzeyi, HCV üretimi ve temizlenmesi arasındaki dengeyi göstermektedir. Kantitatif HCV miktarı interferonun bu viral dengeye etkisini

gösterir. İlk interferon dozunun uygulanmasından 8-9 saat sonra HCV düzeyinde düşme olmaktadır. Daha yavaş miktarda düşme ise tedavinin 2 -14. günleri arasında olmaktadır. Bu dönem yarılanma ömrü 1,7 - 70 gün olan çoğalan infekte hücrelerin ölüm oranını yansıtmaktadır. Bu aşamanın hızı bazal ALT seviyesi ile ilişkilidir. Bu süreçte ribavirin virüs temizlenmesine herhangi bir etkisi yoktur <sup>137</sup>. Bu ilk faz, interferon doz bağımlı olarak HCV üretimi ve salınımına direk inhibitör etkili iken günler içerisinde HCV ile infekte karaciğer hücrelerinin ölüm hızını yansıtır. Bu faz genotip 1 ile infekte HCV'li hastalarda genotip 2 ve 3 ile infekte hastalara göre daha yavaştır. Bu da kalıcı viral yanıtın genotip 1'de daha düşük olmasına neden olmaktadır. İdame fazı ise tüm infekte hepatosit ve ekstrahepatik hücrelerin virüsten temizlenme periyodudur. Bu infekte hücreler T sitotoksik hücreler tarafından imha edilir. Geriye kalan yarılanma ömrü 400 günün üzerinde olan infekte hücreler, apoptozis ile ölmektedir <sup>138</sup>. Tedavi tüm infekte hücreler temizlenmeden yarıda bırakılırsa relapslar meydana gelebilir. Tedavinin optimum süresi kesin olarak bilinmemektedir <sup>142</sup>. Fried ve arkadaşlarının ve Ferenci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalara göre planlanan tedavi süresinin % 80'inin altında (<38 hafta) tedavi alan genotip 1 hastalarda kalıcı yanıt oranı % 67'den % 7'ye, genotip 1 dışı hastalarda % 88'den % 19'a düşmektedir <sup>139,140</sup>. Virolojik yanıt verenlerde optimal tedavi süresi bilinmemektedir. Kandan virüsün temizlenme hızı olarak bilinen viral yanıtın hızlılığı kalıcı virolojik yanıtın en güçlü prediktörüdür <sup>139,141</sup>. Kronik Hepatit C enfeksiyonu tedavisinde başarıya ulaşılabilmesi için 3 bağımsız faktöre gerek vardır. Virüs tedaviye duyarlı olmalıdır, tüm infekte hücreler yok edilmelidir ve hasta tedavi rejiminin tamamını kullanmalıdır. İnterferon duyarlılığının göstergesi, tedavi süresince birkaç kez kontrol edilen antiviral yanıttır. Ancak genotip 2 ve 3 hastalarda tedaviye yanıt iyi olduğu için bu tür bir kontrole gerek yoktur <sup>142</sup>.

Berenguer J ve ark., George SL ve ark., Hung CH ve ark. da kronik hepatit c hastalarında kalıcı viral yanıt elde edildiğinde karaciğer histolojisinde iyileşmelerin hepatosellüler karsinom ve karaciğer ilişkili mortalite riskinin azaldığını belirtmişlerdir <sup>143,144,145</sup>. Ancak ilerlemiş fibrozu veya sirozu olan hastalarda kalıcı viral yanıt elde edilmesi hepatocellüler karsinom gelişme riskini tamamiyle önlemez <sup>146,147,148</sup>. Daha önceki çalışmalarda PEG-IFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan ve kalıcı viral yanıt edildikten sonraki uzun süreli

takiplerde kalıcı viral yanıtın %99-100 oranında devam ettiğini raporlamışlardır<sup>149,150,151,152,153</sup>. Bizim çalışmamızda kalıcı viral yanıt elde edildikten sonraki 6 aylık takipte kalıcı viral yanıt oranımız %100'dü. Yakın zamanda Kim CH ve arkadaşları tarafından yapılan bir Kore çalışmasında kalıcı viral yanıt sonrasında HCV RNA'nın %11, Lee JE ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir Kore çalışmasında ise HCV RNA'nın %7,4 (5/68) tekrar tespit edildiği gösterilmiştir<sup>154,155</sup>. Çalışmamızda kalıcı viral yanıt elde edilen hastalarda 24. ayda tespit edilen HCV RNA %0'dır. Sang Bun Choi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya; 151 genotip 1'li ve 192 diğer subtiplere ait olmak üzere 343 kronik hepatit c'li hasta alınmış. Genotip 1'li hastalarda %75,5 (114/151), diğer genotipler için %92,7 (178/192) kalıcı viral yanıt elde edilmiş. KVV elde edilmesinden sonra 224 hasta medyan 18 aylık (6-60 ay) takiplere devam etmiş. Bu çalışmada sürdürülebilir kalıcı viral yanıt oranı %100 olarak bildirilmiş. Ancak iki hastada sürdürülebilir kalıcı viral yanıt elde edilmesine rağmen iki hastada HSK gelişmiş. Bunlardan biri tedavi öncesi karaciğer sirozu diğeri ise 54 yaşında ağır alkol bağımlısı olan bir hastaymış. Bu nedenle kalıcı viral yanıt alınan hastalarda özellikle de ilerlemiş fibroz veya sirozlu hastalarda HCC için tarama testlerinin yapılmasını önermişlerdir<sup>156</sup>. Marcellin ve ark. interferon-alfa monoterapisi alan ve kalıcı viral yanıt elde edilen 80 hastanın ortalama 4 yıllık takiplerinde hastaların %96'sında serum HCV RNA saptanmamış. Başka bir büyük ölçekli klinik çalışmada; 400 hastanın 7 (%2) sinde takiplerde HCV RNA tespit edilmiş ve 5 tanesi takip edilmiş ve 2 (% 0.5) sinde 12 aylık tedavi sonrasında HCV RNA tekrar tespit edilmiş<sup>157</sup>. Öte yandan, geç nüks oranları yüksek izlenen çalışmalar da vardır: Reichard ve arkadaşları %8, Khokhar %8,8, Lee JE ve arkadaşları ise %7,4 olarak bildirmişlerdir<sup>155,158,159</sup>. Bu uyumsuzluklar değişken duyarlılıkta ve hasta popülasyonlarında kullanılan HCV polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemlerinden kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak kalıcı viral yanıtın sürdürülebilirliğinin ve optimal takip süresi bilinmemektedir<sup>160</sup>. Kalıcı viral yanıt alındıktan sonra bile HCV'nin periferik kan mononükleer hücreleri, karaciğer dokusunda, böbrek, kalp, pankreas, bağırsak, böbrek üstü bezi, lenf nodu ve safra kesisinde persiste olduğuna ve replikasyona uğrayabileceğini gösteren kanıtlar vardır. Okkült HCV olarak adlandırılır ve relaps için rezervuardır<sup>161,162</sup>. Bizim çalışmamızda kalıcı viral yanıt tespit edilen 175 hasta mevcuttu. Bu hastalarda 24. ay serum HCV RNA

çalışıldı; sürdürülebilir kalıcı viral yanıt oranımız %100 dü. Ancak çalışmalarda da belirtildiği üzere optimal süre netleşmemiş ise de relaps açısından daha uzun süre HCV RNA takibi yapılmalıdır.

Daha önceki birçok çalışmada raporlanan kalıcı viral yanıt olasılığını etkileyen bazı prediktif faktörler vardır; virüs genotipi, yaş, cinsiyet, histolojik bulgular, ve başlangıç HCV RNA titresi <sup>163,164</sup>. HCV enfeksiyonunun doğal seyri içinde iyi bilinen ve ilk tespit edilebilen biyokimyasal belirteçler; 4-12 hafta içerisinde HCV RNA'nın pozitifleşmesi ve ALT düzeyinin yükselmesidir <sup>165</sup>. Bu yükseklik hepatosit hasarını yansıtmaya rağmen ALT düzeyleri bazen dalgalanmalar göstermektedir ve normal sınırlardaki tek bir ALT değeri ne aktif enfeksiyonu ekarte edebilir ne de altta yatan karaciğer hastalığının şiddeti ölçmeğe yardımcı olabilir <sup>166</sup>. Genel olarak ALT düzeyindeki azalma paterini interferonun t ropatik etkisinin temel göstergesi olarak kabul edilir, ve bazı çalışmalarda, viral yanıt her zaman biyokimyasal cevap ile ilişkili olmamasına rağmen <sup>167,168</sup>, ALT seviyesinin gecikmeli normalleşmesinin interferon tedavisine yetersiz yanıtla işaret olabileceği gösterilmiştir <sup>167,169</sup>. Hung ve arkadaşları standart interferon ve ribavirin tedavisi alan kalıcı viral yanıt elde edilmiş kronik hepatit C hepatitli hastalarda tedavi süresince %13 oranında persistan ALT düzeyi gözlemlenmişlerdir <sup>167</sup>, buna karşın Zeuzum ve arkadaşları yaptığı çalışmada PEG\_İFN tedavisi uygulanmış ve tedavi sonuna kadar %41 oranında ALT nin normalleşmediğini bildirmişlerdir <sup>170</sup>. Yun Jung Kim ve ark yaptığı çalışmada ALT nin hızlı normalleşmesi 4 haftalık tedavi sonrasında ALT nin normal seviyesinin 1.5 katı içerisindeki normalleşme alınmış. Nitekim, bu çalışmada, 4 haftalık tedaviden sonra ALT nin hızlı normalleşmesi kısa sürede kalıcı viral yanıtı öngören maliyet etkili ve kullanışlı bir belirteç olarak belirtilmiş <sup>171</sup>. Bu çalışma ALT elevasyonunun görülmediği kalıcı viral yanıt ile ilişkilendirilmiş önceki raporlar tarafından desteklenmiş iken <sup>172</sup>, ALT nin normalleşmemesinin ise kombinasyon tedavisinin başarısızlığı için güçlü öngörücü olarak belirtilmiştir <sup>135</sup>. Böylece başlangıç ALT si normalin üzerinde olan hastalarda kalıcı viral yanıt oranları kombinasyon tedavisi sırasında ALT normalizasyonu ile ilişkili bulunmuştur; özellikle başlangıçta anormal ALT düzeyi olan genotip 1 grubu hastalarda ALT nin hızlı normalleşmesi tedaviye yanıtı değerlendirmede yararlı bir faktördür, ancak Yun Jung Kim ve ark. yaptığı bu çalışmada 370 hastanın 37 sinde tedavi süresince persistan ALT anormalliği

izlenmiş fakat %37.8 inde HCV RNA eradike edilmiş ve kalıcı viral yanıt sağlanmış<sup>171</sup>. Bizim çalışmamızda 4 haftalık tedavi sonrasında hastaların ALT ortalamaları karşılaştırıldı; cevapsız hastalarda 49,4±44,3 U/L, KVV alınmış hastalarda 35,7±25,9 U/L, nüks etmiş hastalarda 38,8±24,8 U/L ve yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalarda 53,5±80,1 U/L idi. 4 haftalık tedavi sonrasında ALT düzeylerinde iyileşmeler görüldü ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı bulunamadı (p=0,155).

APASL 2012 konsensus raporunda kalıcı viral yanıt ile ilişkili: klinik faktörler (VKİ, vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet, insülin direnci, HBV/HIV ko-infeksiyonu), biyokimyasal ve patolojik faktörler (ALT, GGT, karaciğer fibroz düzeyi), genetik faktörler (ırk: Asya, IL28B polimorfizmi), virolojik faktörler (HCV RNA: düşük viral yük düzeyi (<400.000 IU/ml), HCV genotip: genotip 1 dışındakiler) ve tedavi ilişkili faktörler (Tedaviye bağlılık: dozu ve süresi, tedavi görmemiş) belirtilmiştir<sup>173,174,175,176,177</sup>. Bizim çalışmamızda kalıcı viral yanıt elde edilenler ile edilmeyenlerin yaşları kıyaslandığında, kalıcı viral yanıtı olanların yaş ortalaması 50,4±10,4 yıl, cevapsız hastaların yaş ortalaması ise 53,3 ± 10.1 yıl, nüks etmiş hastaların yaş ortalamaları 54,9± 8,4 yıl ve yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastaların yaş ortalamaları ise 56,4 ± 7.4 yıl olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (p=0,002). Literatürde 40 yaşın altında olanlarda yanıt oranı daha iyi iken bizim çalışmamızda bu yaş sınırı biraz daha yüksek çıktı. Ancak bizim hastalarımızın yaş ortalamasının da yüksek olduğu dikkate alınmalıdır. KVV alınmış hasta grubu diğer daha düşük yaş ortalamasına sahipken, nüks etmiş hastalar diğer gruba göre daha yaşlı oldukları görüldü. Nüks etmiş hasta ile kalıcı viral yanıt almış hasta arasında yaş ortalamaları bakımından farklılıklar anlamlı bulundu (p=0,011).

Kadın cinsiyetin zayıf da olsa kalıcı viral yanıtla ilişkili olduğu ve erkeklere göre daha fazla kalıcı viral yanıt elde edildiği bildirilmiştir<sup>178,179</sup>. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde 318 genotip 1 li kronik c hepatitli hastanın ; 198 'i kadın (% 62,3) ve 119 'u erkek (% 37,7) ti. Olgular arasında anlamlı istatistik bulamadık (p=0,177).

Histolojik olarak hafif hepatit c; aminotransferaz düzeyinden veya inflamatuvar aktiviteden bağımsız olarak, fibroz olmayan veya hafif fibroz (F0 ve F1) izlenen kronik hepatit c li bireylerde tanımlanır. Histolojik olarak hafif hepatit



c li hastalar hepatit c nin stabil formu olarak düşünülür ve siroza progresyon riski düşüktür <sup>180</sup>. Bazı çalışmalarda interferon bazlı tedavi alan, sirozu olan ve olmayan kronik hepatit C'li hastalar karşılaştırılmış, sirozu olan hastaların sirozu olmayanlara göre daha düşük oranlarda yanıt verdiği görülmüştür <sup>181,182,183</sup>. Benzer şekilde Everson ve arkadaşlarının 1999'da yaptığı çalışmada da sirozu olan hastaların sirozu olmayan hastalara göre kalıcı biyokimyasal yanıt açısından daha düşük oranlara sahip olduğu (%12-%23), ancak kalıcı viral yanıt açısından benzer oranlara sahip olduğu görülmüştür <sup>184</sup>. Ghergoe ve arkadaşlarının çalışmasına göre düşük histolojik aktivite ve düşük fibrozis derecesi ile erken viral yanıt arasında bir ilişki mevcuttur ve fibrozisin olmamasının veya düşük derecede olmasının kalıcı viral yanıt açısından iyi bir prediktif değer olduğu belirtilmiştir <sup>185</sup>. Jay ve arkadaşlarının çalışmasında da ileri fibrozisin düşük kalıcı viral yanıtla ilişkisi olduğu bildirilmiştir <sup>186</sup>. Heathcote ve arkadaşlarının 2000 yılında PEG-interferon alfa-2a ile yaptığı çalışmada ise siroz veya köprüleşme fibrozisi olan hastaların yaklaşık 1/3'ünde kalıcı viral yanıt sağlanmıştır <sup>187</sup>. Dolayısı ile sirozlu hastalarda tedaviye yanıt açısından kesin bir sonuç yoktur. Poynard ve arkadaşları fibrozis derecelerine göre hastaları değerlendirmişler ve kalıcı viral yanıtı olan hastalarda fibrozis derecesinde anlamlı bir düşme gözlemlemişlerdir <sup>188</sup>. Bizim çalışmamızda 4 (4/318; %1,2) hastada tedavi öncesinde siroz radyolojik olarak tespit edildi. Hastalarımızın karaciğer histolojik incelemesinde fibrozu; yok (0/6), hafif (1/6), orta (2/6-3/6), ve şiddetli ( $\geq$ 4/6) olarak gruplandırdık. Kalıcı viral yanıt elde edilen hastaların 12 'sinde (%8,3) fibrozis izlenmedi, 47 'sinde (%32,4) hafif, 65 (%44,8) orta, 21 (%14,5) ise şiddetli fibrozis düzeyi görüldü. Fibrozis değişikliğine göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,442). Hastalarımızın HAI skorlamasını ise <4/18 hafif kronik hepatit,  $\geq$ 4/18 üzeri ise şiddetli olarak sınıflandırdık. Kalıcı viral yanıt edilen hastaların 120 'sinde (%77,4) HAI şiddetli, 35 'inde (%22,6) HAI hafif bulundu. Gruplar arasında HAI bakımından değerlendirildiğinde istatistiksel anlam bulunmadı (p=0,622). Bunun nedeninin çalışmamıza aldığımız tüm olgulara tedavi öncesi karaciğer biyopsi yapılmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hepatik steatoz kronik hepatit infeksiyonunda yaygın görülen bir histolojik bulgudur ve hastaların %40-70'inde vardır <sup>189,190,191</sup>. Bildirilen en geniş seride steatoz prevalansı %65 olarak raporlanmıştır ve steatoz varlığı ilerlemiş

hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiş, özellikle de genotip 1 ile infekte hastalarda<sup>192</sup>. Steatoz gelişim mekanizması olarak insülin direnci de dahil olmak üzere çeşitli olasılıklar ileri sürülmüştür. İnsülin direnci alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında steatoz gelişimi için anahtar bir faktördür ve kronik hepatit c de gözlemlendiği, özellikle de HCV genotip 1 enfeksiyonunda, gösterilmiştir (metabolik steatoz olarak adlandırılmıştır)<sup>193</sup>. Hari S. Conjeevaram ve arkadaşlarının Afrikan Amerikalı ve Kafkas Amerikalı, genotip 1 hepatic c ile infekte 401 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada; çok değişkenli analizde karaciğer biyopsisinde steatoz ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilen 3 faktör vardı: VKİ, HOMA ve hepatik fibroz. Obezite, insülin direnci ile ilişkili olmasına rağmen, bunlar karaciğerde yağ birikimi üzerine bağımsız etkisi olduğu ortaya çıkarmışlardır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da hepatosteatozlu hastalar ile steatoz olmayan hastalara (% 30, % 46) oranla, peginterferon-ribavirin kombinasyon tedavisi ile sürdürülebilir bir yanıt açısından biraz daha az olduğunu gözlemlemişlerdir<sup>194</sup>. Biz çalışmamızda steatozu, hasta grupları içerisinde steatozun bulunup bulunmamasına göre pozitif veya negatif olarak ayırdık. Cevapsız hastaların 24 (%40,7) 'ünde, kalıcı viral yanıt alınan hastaların 75 (%48,1) 'inde, nüks hastaların 16 'sında (%37,2), yan etkiden dolayı tedaviden çıkan hastaların 4'ünde (%28,6) steatoz tespit edildi. Ancak steatoz bakımından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlam bulunmadı (p=0,325).

Ghergoe ve arkadaşlarının çalışmasında ise, kilo fazlalığının (VKİ >27 kg/m<sup>2</sup>) kalıcı viral yanıt ile negatif bir ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir<sup>195</sup>. Hastalarımız VKİ değişkenine göre değerlendirildiğinde: kalıcı viral yanıt elde edilen hastalardan 2'si (%1,4) zayıf, 55'i normal (%37,4), 59'u (%40,1) fazla kilolu, 31'i obez (%21,1) di. Ancak yanıt açısından diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlam bulunmadı (p=0,725).

AST düzeyleri ile kalıcı viral yanıt arasında zayıf oranda ilişki mevcuttur<sup>196</sup>. Biz de hastalarımızdaki AST düzeyleri ile kalıcı viral yanıt arasında bir ilişki bulamadık (p=0,057). Tedavi öncesi kalıcı viral yanıt elde edilenlerin AST değerleri 68,7±58,7 U/L iken cevapsız hastaların AST değerleri 66,3±38,3 U/L ve nüks hastaların ise 54,2±33,6 U/L bulundu. Ancak kalıcı viral yanıt görülen hastaların tedavi sonrası AST ortalaması 26,8 ± 28,9 U/L idi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası incelendiğinde AST düzeyinde anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi (p=0,001). Bu da kombine tedavinin karaciğer dokusuna olumlu etkisinin bir

göstergesidir. Ayrıca cevapsız hastaların da tedavi öncesi ve tedavi sonrası AST değerleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlam bulunamadı ( $p=0,267$ ).

Bazı çalışmalarda ALT düzeyinin normalin üst sınırının 3 katından daha fazla olması ile kalıcı viral yanıt arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur<sup>181,187,197</sup>. ALT seviyesinin hızlı normalleşmesi tedaviye yanıtı gösteren iyi bir işaret olmakla birlikte kalıcı viral yanıtı veya histolojik yanıtı tam olarak gösteren bir belirteç değildir<sup>198</sup>. Berg ve arkadaşlarının 260 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek ALT seviyelerinin kalıcı viral yanıt açısından bağımsız bir prediktif değer olduğu belirtilmiştir<sup>199</sup>. Bizim çalışmamızda en yüksek tedavi öncesi ALT ortalaması kalıcı viral yanıt hasta grubuna aitti ( $91,3 \pm 86,6$  U/L). Cevapsız hastalarda  $82,4 \pm 59,7$  U/L, nüks etmiş hastalarda  $64,0 \pm 38,4$  U/L, yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalarda ise  $55,3 \pm 27,0$  U/L idi. Gruplar arasında istatistiksel anlam bulundu ( $p=0,001$ ). Ancak kalıcı viral yanıt görülen hastaların tedavi sonrası ALT ortalaması  $22,9 \pm 20,7$  U/L idi, tedavi öncesi ve tedavi sonrası incelendiğinde ALT düzeyinde anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi ( $p=0,001$ ). Bu da tedaviden biyokimyasal olarak yarar sağlandığını göstermektedir.

Hepatit C virüsü lipid bozuklukları ile ilişkilidir, çünkü yaşam döngüsünü sürdürebilmek için konağın lipid metabolizmasını kullanır<sup>200,201</sup>. Düşük kolesterol düzeylerinin HCV enfeksiyonu ve şiddetli karaciğer hastalığı ile ilişkili olduğu<sup>202,203,204</sup> ve ayrıca zayıf tedaviye yanıtla korele olduğu bilinmektedir<sup>205</sup>. Akuta ve arkadaşlarının 2007'de yaptığı çalışmaya göre PEG-IFN + ribavirin tedavisi ve LDL kolesterolün erken viral yanıt ve tedavi sonu yanıtta bağımsız ve önemli bir prediktif değer olduğu belirtilmiştir. LDL  $>86$  mg/dl olan hastalarda daha yüksek oranlarda kalıcı viral yanıt alındığı gösterilmiştir<sup>206</sup>. LDL ile ilgili yapılan çalışmalarda yüksek LDL seviyesinin sitokin salınımını (Netea ve ark., 1996) ve antiviral hücresel immün yanıtı uyardığı (Muldoon ve ark. 1997; Ludewig ve ark. 2001) belirtilmiştir<sup>206</sup>. Çalışmamızda kalıcı viral yanıt görülen hastalarda LDL seviyesi ortalama  $98,3 \pm 39,4$  mg/dl bulundu (cevapsız hastalarda  $77,5 \pm 25,4$  mg/dl, nüks hastalarda  $81,0 \pm 27,6$  mg/dl, yan etkiden dolayı tedaviden çıkan hastalarda  $76,7 \pm 38,6$  mg/dl). LDL ortalamaları bakımından gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlam bulundu ( $p=0,001$ ). Tedavi öncesi HDL ve trigliserid değişkenlerine göre gruplar arasında

istatistiksel anlam bulunmadı (sırasıyla;  $p=0,103$ ,  $p=0,377$ ). Ayrıca LDL/HDL indeksine göre de gruplar arasında anlamlı istatistik bulunurken ( $p=0,007$ ), LDL/Trig indeksine göre istatistiksel anlam bulunamadı ( $p=0,766$ ).

Trombositopeni portal hipertansiyon gösteren geçerli bir belirteçdir, aynı zamanda ilerlemiş karaciğer fibrozisinde göstermektedir <sup>207,208</sup>. Düşük bazal trombosit düzeyleri (<150.000) kalıcı viral yanıt ile negatif ilişkilidir. Bu ilişki Backus ve ark. tarafından rapor edilmiştir <sup>209</sup>. Çalışmamızda tedavi öncesi trombosit ortalamaları; cevapsız hastalarda 190136 / $\mu$ L, kalıcı viral yanıt elde edilen hastalarda 203720 / $\mu$ L, nüks hastalarda 182862 / $\mu$ L, yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalarda ise 191388 / $\mu$ L olarak bulundu. Trombosit ortalamalarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlam bulunamadı ( $p=0,199$ ). Tedavi sonunda trombosit ortalamaları; cevapsız hastalarda 184442 / $\mu$ L, kalıcı viral yanıt elde edilen hastalarda 194138 / $\mu$ L, nüks hastalarda 154466 / $\mu$ L, yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalarda ise 208428 / $\mu$ L bulundu. Tedavi sonrası ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel anlam bulundu ( $p=0,008$ ). Ayrıca KVY alınmış hastalar ile nüks etmiş hastalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,005$ ).

2007'de yayınlanan bir klinik çalışmada <sup>210</sup>, tedaviye yanıtızsız 53 hastada PEG-interferon alfa-2b ve ribavirin tedavisi uygulanmış, çalışma sonucunda hızlı viral yanıtın yüksek prediktif bir değeri olmasının yanında gama glutamil transferaz (GGT) seviyesinin normalin üst sınırının 2 katından daha düşük olmasının da kalıcı viral yanıt için yüksek bir prediktif değeri olduğu bildirilmiştir. Daha önce tedavi almamış hastalarda da serum GGT seviyesinin üst sınırının 2 katından daha düşük seviyelerinin prediktif bir değere sahip olduğu gösterilmiştir <sup>199</sup>. Bizim çalışmamızda da ortalama GGT seviyesi kalıcı viral yanıt görülen hastalarda  $55,8\pm 60,6$  U/L, cevapsız hastalarda  $63,0\pm 35,4$  U/L, nüks hastalarda  $55,5\pm 52,3$  U/L ve yan etkiden dolayı tedaviden çıkmış hastalarda ise  $43,6\pm 26,3$  U/L olarak bulundu. Tüm gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlam bulunamadı ( $p=0,642$ ).

Fried ve arkadaşları ile Ferenci ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, tedavi süresince tedavideki ilaçların toplam dozunun % 80'inin altında tedavi alan genotip 1 hastalarda kalıcı yanıt oranının % 67'den % 40'a, genotip 1 dışı hastalarda da % 88'den % 58'e düştüğü belirtilmiştir <sup>139,140</sup>. Fried ve arkadaşlarının 2002 yılında PEG-interferon alfa-2a ve ribavirin ile yaptığı

çalışmada genotip 1 hastalarda kalıcı viral yanıt oranı % 40-50, genotip 2 ve 3 hastalarda kalıcı viral yanıt oranı % 75-80 bulunmuş ve kalıcı viral yanıt açısından genotipin bağımsız bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır<sup>140</sup>. Bu da tedavi öncesi viral yükten bağımsız olarak genotipin kalıcı viral yanıt için en güçlü prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir<sup>211</sup>. Bizim hastalarımızın tamamı genotip 1 li hastalardı, toplam hasta sayımız 318 idi. Kalıcı viral yanıt oranımızı %55 ve sürdürülebilir kalıcı viral yanıt oranımızı ise %100 olarak tespit ettik.

Daha önce yapılan 2 büyük faz 3 çalışmada, HCV-RNA düzeyi <400.000 IU/ml hastalarda, daha yüksek viral yükü olan hastalara göre daha yüksek bir kalıcı viral yanıt oranı elde edildiği gösterilmiştir<sup>212,213</sup>. Klinik bir çalışmada<sup>186</sup>; >600.000 IU/ml HCV – RNA düzeyi ile düşük kalıcı viral yanıt oranı elde edildiği ve yüksek viral yükün kalıcı viral yanıt oranını azalttığı belirtilmektedir<sup>185,214</sup>. İnterferon bazlı tedaviler ile düşük serum viral yükü (<800.000 IU/ml) olan hastalarda anlamlı derecede daha fazla kalıcı viral yanıt sağlandığı görülmektedir<sup>135,179,215</sup>. Bazı çalışmalarda ise (>850.000 IU/ml) yüksek viral yükü olan hastaların düşük viral yüklü hastalara göre daha fazla kalıcı viral yanıt sağladığı görülmüştür<sup>181,197,216,217,218,219</sup>. Fried ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PEG-IFN alfa-2a alan hastalar ile PEG-IFN alfa-2b alan hastalar karşılaştırıldığında, HCV – RNA düzeyi >800.000 IU/ml olan ve PEG-IFN alfa 2a ile tedavi alan hastalarda daha yüksek kalıcı viral yanıt sağlandığı tespit edilmiştir<sup>140</sup>. Berg ve arkadaşlarının 260 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada <130.000 IU/ml HCV-RNA düzeyinin, tedaviye daha iyi yanıt verdiği belirtilmiştir<sup>199</sup>. Ancak yine de tedaviye yanıtı önceden tahmin ettirebilecek kesin bir HCV-RNA düzeyi yoktur<sup>220</sup>. Bizim çalışmamızda kalıcı viral yanıt elde edilen hastalar incelendiğinde, 175 hastadan 143'ünde viral yük kantitatif olarak değerlendirilmiş olup bu hastaların 90'ında (%62,9) viral yük  $\geq$ 400.000 IU/ml, 53'ünde (%37,1) viral yük <400.000 IU/ml bulundu. Cevapsız hastaların ise 73 hastadan 60'ında 143'ünde viral yük kantitatif olarak değerlendirilmiş olup bu hastaların 45'inde (%75) viral yük  $\geq$ 400.000 IU/ml, 15'inde (%15) viral yük <400.000 IU/ml bulundu. Nüks hastaların; 52 hastadan 44'ünde viral yük kantitatif olarak değerlendirilmiş olup bu hastaların 34'ünde (%77,3) viral yük  $\geq$ 400.000 IU/ml, 10'nunda (%22,7) viral yük <400.000 IU/ml bulundu. Yan etikiden dolayı tedaviden çıkan hasta grubunda ise 18 hastadan 13 hastada

viral yük kantitatif olarak değerlendirilmiş olup bu hastaların 11'inde (%84,6) viral yük  $\geq 400.000$  IU/ml, 2'sinde (%15,4) viral yük  $< 400.000$  IU/ml bulundu. Gruplar viral yük değişkenine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistik bulunamadı ( $p=0,095$ ). Bizim çalışmamızda viral yükün istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeninin 318 hastanın 58'inde (%18,2) HCV RNA değerinin kantitatif olarak ölçülmemesi olabileceğini düşünmekteyiz.

Ferenci ve arkadaşlarının PEG-interferon alfa -2a ve ribavirin tedavisi ile yaptıkları çalışmada tedavinin 4. haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesinin, kalıcı viral yanıt açısından çok güçlü prediktif değeri olduğunu vurgulamışlardır<sup>221</sup>. Zeuzem ve arkadaşları<sup>222</sup> ve Jensen ve arkadaşları<sup>223</sup> ; 4. haftada HCV-RNA'ları negatifleşen genotip 1 hastalarda tedavinin 24 haftada kesilebileceğini ve bu hastalarda yüksek kalıcı viral yanıt oranı elde edildiğini bildirmişlerdir. Bergmann ve arkadaşlarının 53 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da 4. haftada HCV-RNA'nın negatifleşmesinin kalıcı viral yanıt için yüksek bir prediktif değere sahip olduğu vurgulanmıştır<sup>224</sup>. Bizim çalışmamızda hızlı virolojik yanıtı göre gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel anlam bulundu ( $p=0,001$ ). Kalıcı viral yanıt elde edilen hastaların 77 'sinde 4. hafta değerlendirmesi sonucunda 42 (%56) sinde hızlı virolojik yanıt elde edildi.

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) kılavuzuna göre tedavinin 12. haftasında HCV-RNA negatifleşmesi veya miktarında 2 log düşme sağlanması, erken viral yanıt olarak bildirilmektedir. Bu da tedavi esnasında kalıcı viral yanıt açısından en güçlü prediktif değerlerden biri olarak alınmaktadır<sup>181,198,225</sup>. Mc Hutchison ve arkadaşları<sup>226</sup> ve Davis ve arkadaşlarının çalışmaları da<sup>227</sup> bu güçlü prediktiviteyi göstermektedir. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'daki bu değişiklik negatif prediktif değeri en yüksek değişkendir (%98)<sup>181</sup>. Klinik pratikte de, 12. haftada tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verme açısından önemlidir<sup>198</sup>. Çalışmamızda 263 hastada 12. hafta HCV RNA değerlendirmesi mevcuttu, ve gruplar arasında istatistiksel anlam bulundu ( $p=0,001$ ). Bu hastaların 164 ü (%62,3) kalıcı viral yanıt elde edilen hastalardı. 164 hastanın ise 156 sında (%95,1) erken virolojik yanıt elde edildi. Bulgularımız sonucunda erken viral yanıt oranlarının kalıcı viral yanıt elde etmede güçlü bir gösterge olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalar tedavi sonu yanıt açısından incelendiğinde 318 hastanın 270 'inde HCV RNA değerlendirmesi yapıldı ve bu hastaların 221 (%81,8) 'inde

tedavi sonu yanıt elde edildi. Bu hastaların 175'inde kalıcı viral yanıt elde edildi. Tedavi sonu yanıt ile kalıcı viral yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde tedavi sonu yanıt elde edilenlerde anlamlı bir şekilde kalıcı viral yanıt elde edildiği gözlemlendi ( $p < 0,05$ ).

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Kronik HCV ile ilgili olarak aşağıdaki faktörler genel olarak bilinen ve kabul gören kavramlardır:
  - a. HCV mortal komplikasyonlar doğurabilen, kronikleşme oranı yüksek, bulaşıcı bir enfeksiyondur ve koruyucu bir aşı henüz geliştirilememiştir.
  - b. HCV genotipine göre, tedavi ile % 50-80 oranında tam şifa olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle kronik HCV enfeksiyonlu hastalar, kontrendike durumlar hariç mutlaka tedaviye alınmalıdır.
  - c. Tedavi öncesi genotip belirleme, tedaviye yanıtta (kalıcı viral yanıt) en güçlü yanıt göstergesidir. Ayrıca tedavi süresinin belirlenmesine olanak vermesi sayesinde, gereksiz ilaç komplikasyonları engellenebilir ve maliyet düşürülebilir.
2. Bizim bulgularımıza göre genotip 1 hastalarında kalıcı viral yanıt etkileyen etmenler:
  - a. Daha düşük yaş ile kalıcı viral yanıt elde etme olasılığı daha yüksektir.
  - b. Düşük dansiteli lipoprotein düzeyi kalıcı viral yanıt için prediktif değeri olan bir belirteç olarak kullanılabilir.
  - d. Tedavi öncesi aminotransferaz düzeyleri ve tedavi sonrasında aminotransferaz düzeylerinde iyileşmeler, yani biyokimyasal yanıt; kalıcı viral yanıt sürdürülebilirliği bakımından anlamlı olup dikkate alınması gereklidir.
  - e. Hastalarda başarı şansını artırmak tedavi süresi ve tam doz ilaç kullanımını kalıcı viral yanıt elde etmek için önemlidir.
  - f. Tedavi süresince elde edilecek hızlı viral yanıt, erken virolojik yanıt ve yavaş virolojik yanıtın kalıcı viral yanıtın elde edilmesi ile ilgili ciddi prediktif değeri vardır.



## VII. KAYNAKLAR

1. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1) : S35–46.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965.
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: 975–982.
4. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR et al. Peginterferon- alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346–355.
5. PEGASYS (pegylated interferon alfa-2a) Summary of Product Characteristics. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=10081> (accessed 23 January 2010).
6. PegIntron (pegylated interferon alfa-2b) Summary of Product Characteristics. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Pegintron/H-280-PI-en.pdf> (accessed 23 January 2010).
7. Rebetol (ribavirin) Summary of Product Characteristics. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=3237> (accessed 23 January 2010).
8. Copegus (ribavirin) Summary of Product Characteristics. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=11755> (Accessed 23 January 20)
9. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who respond less well ? *Ann Intern Med* 2004; 140: 370–81.
10. O'Brien TR. Interferon-alfa, interferon-I and hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1048–50.

11. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*, 2004: 39: 5-19.
12. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Kobayashi Y, Konishi M, Yokoi M, Ishida S, Suzuki S, Kohara M. Hepatitis C virus detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* 1994: 75: 1755-1760.
13. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th Ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1950-81.
14. Roccasecca RM, 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: 1856-63.
15. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura Y, Izumi N, Marumo F, Sato C. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996: 334: 77-81.
16. Moradpour D, Blum HE. A Primer on the molecular virology of hepatitis C. *Liver Int* 2004: 24: 519-25.
17. Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The manan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular Immunology* 2001: 38: 133-149.
18. Eisen DP, Minchinton RB. Impact of Mannose-Binding on Susceptibility to Infectious Diseases. *CID* 2003: 37: 1496-1505.
19. Salmeron J, Casado J, Munoz De Rueda P, Lafuente V, Diago M, Romero-Gomez M, Palacios A, Leon J, Gila A, Quijiles R, Rodriguez L, Ruiz-Extremera A. Quasispecies as predictive factor of rapid, early and sustained virological responses in chronic hepatitis C, genotype 1, treated with peginterferon-ribavirin. *Journal of Clinical Virology* 2008: 41: 264-269
20. Petersen SV, Thiel S, Jensenius JC. The manan-binding lectin pathway of complement activation: biology and disease association. *Molecular Immunology* 2001: 38: 133-149.

21. Zein NN. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 223-235.
22. Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, Asti M, Rossi S, Larghi A, Cerino A, Podda M, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotypes and risks of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. Hepatology 1997; 25: 754-8.
23. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and practice of infectious diseases. 6 th Ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1950-81.
24. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Int J Med Sci 2006; 3 (2) : 41-6.
25. Pearlman BL. Hepatitis C infection: a clinical review. South Med J 2004; 97: 365-73., Shepard CW, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005; 5: 558-67.
26. Sünbül M. HCV infeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, ed'ler. Viral hepatit 2007. 1. baskı, İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2005: 208-19.
27. Zein NN. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 223-235, Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. J Hepatol 1999; 31 (suppl 1) : 54-60.
28. Durmaz R. HCV mutasyonları. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). Viral hepatit 2005. 1. baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul 2005: 170-4.
29. Lo Re III V, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. Postgrad Med J 2005; 81: 376-82.
30. Di Bisceglie AM, Hepatitis C. Lancet 1998;251: 351-5, Akkiz H. HCV'ü epidemiyolojisi ve korunma. Viral Hepatit 1998;149.
31. Jochen ABB. Occupationally acquired hepatitis C virüs infection. Lancet 1992;339: 304.
32. Akkiz H. HCV'ü epidemiyolojisi ve korunma. Viral Hepatit 1998;149.
33. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, De Mattos A, Buck BE, Quan S, Olson L, Burke GW, Nery JR, Esquenazi V, et al. Detection of hepatitis C virüs infection among cadaver organ donors: evidence for low transmission of disease. Ann Intern Med 1992;117: 470-5.

34. Çakaloğlu Y. Hepatit C virüs infeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral Hepatit* 1994;29: 551-6.
35. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20: 1-16.
36. Akahane Y, Aikawa T, Sugai Y, Tsuda F, Okamoto H, Mishiro S. Transmission of HCV between spouses. *Lancet* 1992 ;339: 1059-60.
37. Akkiz H, Çolakoğlu S, Ergün Y, et al. Sexual transmission of hepatitis C virüs. 7th ICID 1996.
38. Granovsky M, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE, Landesman SH, Rubinstein A, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Hepatitis C virüs infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998;102: 355-9.
39. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis c virüs. *J Hepatol* 1999;31: 92-5.
40. Zucotti GV, Ribero ML, Giovannini M, et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virüs. *J Pediatr* 1995;127: 278-80.
41. Takahashi M, Yamada G, Tsuji T. Intrafamilial spread of hepatitis C virüs. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26: 483-8.).
42. Mondello P, Patti S, Vitale MG, D'Accardo AM, Spano C. Anti-HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of liver- preliminary results. *Infection* 1991;20: 51-2.).
43. Bronowicki JP. Patients to transmission of hepatitis C during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997: 337: 7.
44. Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, De Virgili S, Cao A, Purcell RH, Farci P. Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet* 1994: 343: 388-390.
45. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH, 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: 659-662.
46. Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immun system: a concise review. *Rev Med Virol*, 2005: 15: 235-68.
47. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001: 194: 1395-1406.

48. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, Davis AR, Greenberg HB, Hoofnagle JH, Liang TJ, Alter H, Rehermann B. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol*, 2002; 169: 3447-58.
49. Zoulim F, Chevallier M, Maynard M, Trepo C. Clinical consequence of hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol*, 2003; 13: 57-68.
50. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci*, 2006; 3 (2) : 47-52.
51. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, La Monica N, Heim MH. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology*, 2004; 126: 263-277.
52. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral Hepatitis C. *Lancet*, 2003; 362: 2095-100.
53. Dienstag JL, NonA-NonB Hepatitis I. Recognition epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 1983;85: 439-62.
54. Kaldor JM, Archer GT, Buring ML, Ismay SL, Kenrick KG, Lien AS, Purusothaman K, Tulloch R, Bolton WV, Wylie BR. Risk factors for hepatitis C virus infection in blood donors: a case-control study. *Med J Aust*, 1992; 157: 227-230.
55. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatitis injury and viral persistence. *Hepatology* 1999;30: 595-601.
56. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virüs genotypes and quasispecies. *Seminars in Liver Disease* 2000;20: 103-26.
57. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcome after transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995;332: 1463-6.
58. Alter JH, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C infection: A prospective on long-term outcome. *Seminars in Liver Disease* 2000;20: 17-35.
59. Sarioğlu M. HCV enfeksiyonunda ekstrahepatik sendromlar. *Gastroenterohepatoloji* 2001; 12: 137-40.
60. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, Bellis L, Precone D, Corvisieri P, Puoti M, Minola E, Gaeta GV. Histological and virological features and followup of hepatitis C virus

- carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol*, 2002; 37: 117-23.
61. Bruno S, Silini E, Crosignani A. Hepatitis C Virus Genotypes and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: A Prospective Study. *Hepatology* 1997;25 (3) : 754-58.
  62. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 16 th edition. New York, McGraw Hill 2005: 1844-1855.
  63. Hourigan LF, Mcdonald GA, purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-1219.
  64. Colin C, Lanoir T, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J viral Hepat* 2001: 8: 87-95.
  65. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol* 2000: 38: 575- 577.
  66. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005: 46: 290-300.
  67. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Haris B, Strader DB, Seeff LB. Low-positive antihepatitis C virus enzyme immunoassay results: an important predictor of low likelihood of hepatitis C infection. *Clin Chem*, 2003: 49: 479-486.
  68. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci*, 2006: 3 (2) : 35-40.
  69. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis*, 2005: 25: 52-64.
  70. Ghany MC, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 2009: 49: 1335-74.

71. Walsh K, Alexander GJM. Update on chronic viral hepatitis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 498-505.
72. Zein NN. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 223-235.
73. Melian EB, Plosker GL. Interferon alfacon-1: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001; 61 (11) : 1661-91.
74. Paulon E, Naoumov NV. Individualization of antiviral treatment regimens for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006; 18: 321-5.
75. Herrman E, Lee JH, Marinos G, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology*, 2003; 37: 1351-8.
76. Tahan V, Kalaycı C. Kronik Hepatit C Güncel Tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). *Viral hepatit 2007*. Birinci baskı. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*, İstanbul 2006: 26-54.
77. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brundo MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1666-72.
78. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Schiffman MC, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK. A randomized, double-blind trial pegylated interferon alfa-2a to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2001; 34: 395-403.
79. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002; 123 (4) : 1061-9.
80. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*, 2006; 130: 231-64.
81. Pearlman BH, Ehleban C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype-1-infected slow responders. *Hepatology*, 2007; 46: 1688-94.

82. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Saarazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rosenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 2006: 130 (4) : 1086-1097.
83. Farnik H, Mihm U, Zeuzem S. Optimal therapy in genotype 1 patients. *Liver International* 2009: 29 (s1) : 23-30.
84. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, Sarrazin, Hueppe D, Zehnter E, Manns MP. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 2009: 16: 75-90.
85. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, Sarrazin C, Harvey J, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol*, 2004: 40: 993-9.
86. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological association medical position on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*, 2006: 130: 225-230.
87. Elefsiniotis IS, Pavlidis C, Ketikoglou I, Koutsounas S, Scarmeas N, Pantazis KD, Moulakakis A, Tsianos EV. Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin. *European Journal of Internal Medicine*, 2008: 19: 266-270.
88. Chen L, Borozan I, Feld J, Sun J, Tannis LL, Coltescu C, Healthcote J, Edwards AM, McGilvray ID. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2005: 128: 1437-44.
89. Yan YK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, Zekry A. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol*, 2008: 14 (21) : 3416- 3420.
90. Shirakawa H, Motsumoto A, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K. Pretreatment Prediction of



Virological Response to Peginterferon Plus Ribavirin Therapy in Chronic Hepatitis C Patients Using Viral and Host Factors. *Hepatology* 2008; 48 (6) : 1753-60.

91. Gotz HM, van Doormun G, Niesters HG, et al. A cluster with acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men - results from contact tracing and public health implications. *AIDS* 2005;19: 969-74.
92. Danta M, Brown D, Bhagani S, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007;21: 983-91.
93. Vogel M, Deterding K, Wiegand J, et al, German Hepatitis Group Hep-Net. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals-experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clin Infect Dis* 2009a;49: 317-9.
94. Vogel M, Rockstroh JK. Treatment of acute hepatitis C in HIV infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65: 4-9. (Abstract).
95. Bevilacqua E, Fabris A, Floreano P, et al and the EPHN collaborators. Genetic factors in mother-to-child transmission of HCV infection. *Virology* 2009;Jul 20;390: 64-70.
96. Cribier B, Rey D, Schmitt C, et al. High hepatitis C viremia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995;9: 1131-36.
97. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, McClure MO. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009;23: 89-93.
98. Rockstroh JK. Hot topics in HIV and hepatitis coinfection: noninvasive diagnosis of liver disease, liver transplantation, and new drugs for treatment of hepatitis coinfection. *HIV Clin Trials* 2009b;10: 110-5.
99. Resino S, Asensio C, Bellón JM, et al. Diagnostic accuracy of the APRI, FIB-4, and the Forns index for predicting liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients: A validation study. *J Infect.* 2011;63: 402-5.
100. Opravil M, Sasadeusz J, Cooper DA, et al. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peg-interferon-a 2a (40 kd) + ribavirin

- in patients with HIV-HCV coinfection. *J Acquir Immune Def Syndr* 2008;47: 36-49.
101. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines. Version 6.0, October 2011. (PDF: <http://goo.gl/HmfG5>).
  102. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9: 82-8.
  103. Pallas JR, Farinas-Alvarez C, Prieto D, et al. Coinfections by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned injecting drug users. *Eur J Epidemiol* 1999;15: 699- 704.
  104. Reddy GA, Dakshinamurthy KV, Neelaprasad P, et al. Prevalence of HBV and HCV dual infection in patients on haemodialysis. *Indian J Med Microbiol* 2005;23: 41-3.
  105. Aroldi A, Lampertico P, Montagnino G, et al. Natural history of hepatitis B and C in renal allograft recipients. *Transplantation* 2005;79: 1132-6.
  106. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, et al. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22: 1510-8.
  107. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 May;22 (5) : 615-33.
  108. Liaw YF, Yeh CT, Tsai SL. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 2978-80.
  109. Liaw YF. Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2002;37 Suppl 13: 65-8.
  110. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, et al. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004;126: 1024-9.
  111. Backus L, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. Impact of sustained virologic response to pegylated interferon/ribavirin on all-cause mortality by HCV

- genotype in a large real-world cohort: The US Department of Veterans Affairs' experience. *Hepatology* 2010; 52: 428A.
112. Russo MW. Antiviral therapy for hepatitis C is associated with improved clinical outcomes in patients with advanced fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 535.
  113. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52: 833.
  114. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52: 652.
  115. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677.
  116. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 509.
  117. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993.
  118. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008; 49: 634.
  119. El-Shamy A, Shoji I, El-Akel W, et al. NS5A Sequence Heterogeneity of Hepatitis C Virus Genotype 4a Predicts Clinical Outcome of Pegylated-Interferon-Ribavirin Therapy in Egyptian Patients. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3886.
  120. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 120.
  121. Liao XW, Ling Y, Li XH, et al. Association of genetic variation in IL28B with hepatitis C treatment-induced viral clearance in the Chinese Han population. *Antivir Ther* 2011; 16: 141.

122. El-Awady MK, Mostafa L, Tabll AA, et al. Association of IL28B SNP With Progression of Egyptian HCV Genotype 4 Patients to End Stage Liver Disease. *Hepat Mon* 2012; 12: 271.
123. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, et al. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 297.
124. Lyoo K, Song MJ, Hur W, et al. Polymorphism near the IL28B gene in Korean hepatitis C virus-infected patients treated with peg-interferon plus ribavirin. *J Clin Virol* 2011; 52: 363.
125. Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology* 2010; 52: 864.
126. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 53: 1118.
127. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971.
128. Jin R, Cai L, Tan M, et al. Optimum ribavirin exposure overcomes racial disparity in efficacy of peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C genotype 1. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1675.
129. Lo Re V 3rd, Teal V, Localio AR, et al. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 155: 353.
130. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007; 132: 103.
131. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061.
132. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing

- peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 124.
133. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214–E22.
  134. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-43.
  135. Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26: 122s-127s.
  136. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 May;22 (5) : 615-33.
  137. Zeuzem S, Schmidt JM, Lee JH, et al. Hepatitis C virus dynamics invivo: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover. *Hepatology* 1998;28: 245-252.
  138. Bekkering FC, Brouwer JT, Schalm SW, Elewaut A. Hepatitis C: viral kinetics. *Hepatology* 1997;27: 1691-1693.
  139. Ferenci P, Shifmann M, Fried M, et al. Early prediction of response to 40 kDa PEG-interferon alfa 2a (PEGASYS®) plus ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Hepatology* 2001;34: 351A.
  140. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. PEG-interferon alfa -2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N. Engl. J. Med*. 2002;347: 975-82.
  141. Zeuzem S, Lee JH, Franke A, et al. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998;27: 1149-1156.).
  142. Ferenci P. Predictors of response to therapy for chronic Hepatitis C. *Seminars in liver disease*. (vol. 24) suppl 2. 2004.
  143. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Querada C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality

- in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50: 407-413.
144. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009;49: 729-738.
  145. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Hu TH, Tung HD, et al. Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Viral Hepat* 2006;13: 409-414.
  146. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123: 1061-1069.
  147. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52: 833-844.
  148. Shiffman ML. Impact of peginterferon maintenance therapy on the risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus. *Oncology* 2010;78 (Suppl 1) : 11-16.
  149. Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, Mitchell J, Day C, Nguyen S, et al. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *J Viral Hepat* 2006;13: 311-315.
  150. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23: 507-511.
  151. Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. *World J Gastroenterol* 2006;12: 5532-5535.
  152. Giannini EG, Basso M, Savarino V, Picciotto A. Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-

- term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31: 502-508.
153. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139: 1593-1601.
  154. Kim CH, Park BD, Lee JW, Kim YS, Jeong S, Lee DH, et al. Durability of a sustained virologic response in combination therapy with interferon/peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol* 2009;15: 70-79.
  155. Lee JE, Yoon NR, Kim JD, Song MJ, Kwon JH, Bae SH, et al. Durability of sustained virologic response in chronic hepatitis C: analysis of factors related to relapse after sustained virologic response with peginterferon plus ribavirin combination therapy. *Korean J Gastroenterol* 2011;57: 173-179.
  156. Sang Bun Choi, Youn Jae Lee, Jae Ik Lee, Young Jin Song, et al. Durability of a sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alfa and ribavirin. *The Korean Journal of Hepatology* 2011;17: 183-188.
  157. McHutchison JG, Poynard T, Esteban-Mur R, Davis GL, Goodman ZD, Harvey J, et al. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology* 2002;35: 688-693.
  158. Reichard O, Glaumann H, Frydén A, Norkrans G, Wejstål R, Weiland O. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999;30: 783-787.
  159. Khokhar N. Late relapse in chronic hepatitis C after sustained viral response to interferon and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19: 471-472.
  160. Jeong Heo. Durability of antiviral therapy for chronic hepatitis C after achieving sustained virological response. *The Korean Journal of Hepatology* 2011;17: 180-182.
  161. McHutchison JG, Poynard T, Esteban-Mur R, Davis GL, Goodman ZD, Harvey J, et al. Hepatic HCV RNA before and after treatment with

- interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology* 2002;35: 688-693.
162. Lee WM, Polson JE, Carney DS, Sahin B, Gale M Jr. Reemergence of hepatitis C virus after 8.5 years in a patient with hypogammaglobulinemia: evidence for an occult viral reservoir. *J Infect Dis* 2005;192: 1088-1092.
  163. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, Zeuzem S, Fried MW, Wright TL, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *J Hepatol* 2002;37: 500-506.
  164. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD) / ribavirin. *J Hepatol* 2005;43: 425-433.
  165. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1) : S21-S29.
  166. Puoti C, Magrini A, Stati T, Rigato P, Montagnese F, Rossi P, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997;26: 1393-1398.
  167. Hung CH, Lee CM, Lu SN, Wang JH, Tung HD, Chen TM, et al. Is delayed normalization of alanine aminotransferase a poor prognostic predictor in chronic hepatitis C patients treated with a combined interferon and ribavirin therapy? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17: 1307-1311.
  168. Civeira MP, Prieto J. Early predictors of response to treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31 (Suppl 1) : 237-243.
  169. Davis GL, Lindsay K, Albrecht J, Bodenheimer HC Jr, Balart LA, Perrillo RP, et al. Clinical predictors of response to recombinant interferon-alpha treatment in patients with chronic non-A, non-B hepatitis (hepatitis C). The Hepatitis Interventional Therapy Group. *J Viral Hepat* 1994;1: 55-63.
  170. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343: 1666-1672.



171. Yun Jung Kim, Byoung Kuk Jang, Eun Soo Kim, Kyung Sik Park et al. Rapid normalization of alanine aminotransferase predicts viral response during combined peginterferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C patients. *The Korean Journal of Hepatology* 2012;18: 41-47.
172. Jeong SW, Kim JD, Woo HY, You CR, Lee SW, Song MJ, et al. Impact of adherence to peginterferon-ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients on achieving a sustained virologic response. *Korean J Hepatol* 2009;15: 338-349.
173. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22: 832–836.
174. Reddy KR, Messinger D, Popescu M, Hadziyannis SJ. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin: comparable rates of sustained virological response in sub-sets of older and younger HCV genotype 1 patients. *J Viral Hepat* 2009;16: 724–731.
175. Fellay J, Thompson AJ, Ge D, Gumbs CE, Urban TJ, Shianna KV, et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010;464: 405–408.
176. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2009;50: 712–718.
177. Askarieh G, Alsio A, Pugnale P, Negro F, Ferrari C, Neumann AU, et al. Systemic and intrahepatic interferon-gamma-inducible protein 10 kDa predicts the first-phase decline in hepatitis C virus RNA and overall viral response to therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;51: 1523–1530.
178. Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K, et al. Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 177-81.
179. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24

- weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
180. Alberti A, Benvegnu L, Boccato S, Ferrari A, Sebastiani G, Natural history of initially mild chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2004;36: 646-654.
  181. Lee S.S, Heathcote EJ, Reddy KR, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with PEG-interferon alfa 2a (40KD). *J hepatol* 2002;37: 500-506.
  182. Poynard T, McHutchison J, et al. Impact of interferon alpha 2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32;1131-7.
  183. Schalm SW, Fattovich G, Brouwer JT. Therapy of hepatitis C: patients with cirrhosis. *Hepatology* 1997;26: 128s-132s.
  184. Everson GT, Jensen DM, Craig JR, et al. Efficacy of interferon treatment for patients with chronic Hepatitis C: comparison of response in cirrhotics fibrotics or nonfibrotics. *Hepatology* 1999;30: 271-276.
  185. Liana G, et al. Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of Peg-IFN alpha 2b and Ribavirin in real-life healthcare setting. *J Gastrointestin Liver Dis*. March 2007.
  186. Jay H. Hoofnagle, M.D., and Leonard B. Seeff, M.D. PEG-interferon and Ribavirin for chronic hepatitis C. *The N. Engl. J. Med.* 2006;355: 2444-51.
  187. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. PEG interferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343: 1673-1680.
  188. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-100.
  189. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hep- atitis C. *HEPATOLOGY* 2002;36 (5 Suppl 1) : S47-S56.
  190. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *HEPATOLOGY* 1999;29: 1215-1219.

191. LonardoA, AdinolfiLE, LoriaP, CarulliN, RuggieroG,DayCP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extra-hepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126: 586-597.
192. PoynardT, RatziuV, McHutchisonJ, MannsM, GoodmanZ, ZeuzemS, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2003;38: 75-85.
193. Camma C, Bruno S, Marco VD, Di Bona D, Rumi M, Vinci M, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in non-diabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2006;43: 64-71.
194. Hari S. Conjeevaram, David E. Kleiner, Jay E. Everhart, Jay H. Hoofnagle, et al. Race, Insulin Resistance and Hepatic Steatosis in Chronic Hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2007;45: 80-87.
195. Liana G, et al. Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of Peg-IFN alpha 2b and Ribavirin in real-life healthcare setting. *J Gastrointestin Liver Dis.* March 2007.
196. Gavier B, Martinez- Gonzalez MA, et al. Viremia after one month of interferon therapy predicts treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1997;113: 1647-53.
197. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. PEG-interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343: 1666-1672.
198. Lee S.S. Review article: indicators and predictors of response to anti-viral therapy in chronic hepatitis C. *Aliment Phatmacol Ther.* 2003;17: 611-621.
199. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37: 600-609.
200. J. Ye, 'Reliance of host cholesterol metabolic pathways for life cycle of hepatitis C virus,' *PLOS Pathogens*, vol. 3,no. 8, p.e108, 2007.
201. K. Ogawa, T. Hishiki, Y. Shimizu et al., 'hepatitis C virus utilizes lipid droplet for productşon of infectious virus,' *Proceedings of the Japan Academy B*, vol. 85, no.7, pp.217-228, 2009.

202. Maggi G, Bottelli R, Gola D et al. Serum cholesterol and chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 436-440.
203. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM et al. Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 792–796.
204. Dai C, Chuang W, Ho C et al. Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: a community-based study. *J Hepatol* 2008; 49: 9–16.
205. Economou M, Milionis H, Filis S et al. Baseline cholesterol is associated with the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 586– 591.
206. Nario Akuta, Fumitaka Suzuki. Predictor of viral kinetics to PEG-interferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *Journal of Medical Virology* 79: 1686-1695 (2007).
207. Lu SN, Wang JH, Liu SL et al. Thrombocytopenia as a surrogate for cirrhosis and a marker for the identification of patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 2212–2222.
208. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1535– 1539.
209. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Predictors of response of US veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007; 46: 37–47.
210. Jilling F, Bergmann, Jan M, Vrolijk, et al. Gama-glutamyltransferase and rapid virological response as predictors of successful treatment with experimental or standard PEG-interferon alpha 2 b in chronic hepatitis C nonresponders. *Liver international* 2007.
211. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, et al. PEG-interferon alfa-2a (40 KD) (pegasys) in combination with ribavirin (RBV) : efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36: 3.

212. Berg T, Von Wagner M, Hinrichsen H, et al. Definition of a pre-treatment viral load cut-off for an optimized prediction of treatment outcome in patients with genotype 1 infection receiving either 48 or 72 weeks of PEG-interferon alfa 2a plus ribavirin. *Hepatology* 2006; 44 (4,suppl.1) : A350.,
213. Zehnter E, Mauss S, John C, et al. Better prediction of SVR in patients with HCV genotype 1 with PEG-interferon alfa 2a (Pegasys) plus ribavirin: improving differentiation between low (LVL) and high baseline viral load (HVL). *Hepatology* 2006; 44 (4,suppl.1) : OA368.
214. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon based therapy in patients with chronic hepatitis C: who respond less well? *Ann intern Med* 2004;140: 370-381.
215. Davis GL, Esteban-Mur R, et al. Interferon alpha 2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy group. *N Engl J Med* 1998; 339:1493-9.
216. Lindsay KL, Trepco C, Heintges T et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa 2b to interferon alfa 2b as initial treatment for chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2001;34: 395-403., 78
217. National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus Development Conference panel statement: management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26: 2s-10s.,
218. Poynard T, McHutchison J, et al. Impact of interferon alpha 2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32;1131-7.,
219. Yao Xie, Dao-Zhen Xu et al. Predictive factors for sustained response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C: a randomized, open and multi-center controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, Vol 4, No: 2 2005.
220. National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus Development Conference panel statement: management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26: 2s-10s.

221. Ferenci P, Fried MW, Shifmann ML et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon alfa -2a / ribavirin. *J. Hepatol.* 2005;43: 425-33.
222. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et. al. Efficacy of 24 weeks treatment with PEG-interferon alfa 2b plus Ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44: 97-103.
223. Jensen DM, Morgan T, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks PEG-interferon alfa -2a / ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60.
224. Jilling F, Bergmann, Jan M, Vrolijk, et al. Gama-glutamyltransferase and rapid virological response as predictors of successful treatment with experimental or standard PEG-interferon alpha 2 b in chronic hepatitis C nonresponders. *Liver international* 2007.
225. National Institutes of Health. NIH 2002 consensus Development Conference on Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S3-S120.
226. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1- infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123: 1016-9.
227. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1) : S145-51.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	: Alfafetoprotein
AST	: Aspartat transaminaz
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transferaz
APASL	: The Asian Pacific Association for the Study of the Liver
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EASL	: European Association for the study of the Liver
EIA	: Enzim Immün Assay
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GGT	: Gama- glutamil transferaz
HAİ	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBsAg	: Hepatit B surface antigen
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HTC	: Hematokrit
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HSK	: Hepatoselüler Karsinoma
IRES	: İnternal Ribozomal giriş bölgesi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
NIH	: National Institutes of Health
ORF	: Open Reading Frame
PCR	: Polimeraz Chain Reaction
PEG	: Pegylated
PLT	: Platelet
PTZ	: Protrombin zamanı
RNA	: Ribonükleik Asit
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz küre
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

## **GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ**

Şekil 1: (Hepatit C virüsünün Şematik görünümü) .....	10
Şekil 2: (HCV/HİV ko-infeksiyonunda tedavi algoritması).....	31
Şekil 3: (Çalışmamızda KVV ve sürdürülebilir KVV oranlarımız).....	39



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: (Ko-infeksiyonda coğrafi farklılıklar) .....	29
Tablo 2: (HCV de genotip ve yanıt oranları).....	32
Tablo 3: (KVY etkileyen faktörler).....	34
Tablo 4: (Histolojik fibrozis skorlama sistemi).....	37
Tablo 5: (Modifiye histolojik aktivite indeksi) .....	38
Tablo 6: (Yaşın hasta gruplarına göre dağılımı) .....	40
Tablo 7: (Cinsiyetin hasta gruplarına göre dağılımı) .....	41
Tablo 8: (Hastaların VKİ için karakteristik özellikleri).....	41
Tablo 9: (Homosistein ve insülin direncinin hastalara göre dağılımı) .....	42
Tablo 10: (LDL, HDL, LDL/HDL, LDL/Trig hasta grupları arasındaki istatistiksel dağılımı).....	43
Tablo 11: (Ferritin, vitamin B12 ve Folat değişkenlerinin hastalar arasındaki dağılımı).....	43
Tablo 12: (Hastaların tedavi öncesi uygulanan karaciğer biyopsisinin histolojik inceleme sonuçlarının dağılımı).....	44
Tablo 13: (Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince serum HCV RNA düzeyine göre yanıt dağılımı).....	45
Tablo 14: (Tedavi tipine göre hastaların dağılımı).....	46
Tablo 15: (Hastalarda tedavi süresince görülen yan etkilerin yüzde ve oranları).....	47
Tablo 16: (Tedavi öncesi ve tedavi sonunda amimotransferaz değerlendirilmesi) .....	48
Tablo 17: (Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonundaki tam kan sayımı ve ALT, AST, ALP, GGT ve LDH değişkenlerinin gruplar arasındaki dağılımları) .....	50