

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATİT C GENOTİP 1 ENFEKSİYONLU HASTALARDA İNSÜLİN
DİRENCİ İLE ERKEN VİROLOJİK YANIT, KARACİĞER FİBROZİSİ VE
OBEZİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe SAKIZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Emel TÜRK ARIBAŞ

KONYA, 2012

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN'e, Prof. Dr. Emel Türk ARIBAŞ'a Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERAYMAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Bahar KANDEMİR' e teşekkür ederim.

Tez sürecinde benden yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz sorumlu hemŐiresi Kerime UYGUN'a ve tüm sağlık memuru, hemŐire ve hasta bakıcı arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaptığım her işte emeği olan sevgili anne ve babama, bu zorlu süreçte desteğini benden eksik etmeyen sevgili eŐim Davut SAKIZ'a, sonsuz teşekkür ederim.

Ayşe SAKIZ

12/2012

ÖZET

HEPATİT C GENOTİP 1 ENFEKSİYONLU HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE ERKEN VİROLOJİK YANIT, KARACİĞER FİBROZİSİ VE OBEZİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşe SAKIZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2012

Amaç: HCV genotip 1 hastalarda diğer HCV genotiplerine göre, tedavi daha uzun ve kalıcı virolojik yanıt oranı daha düşüktür. İnsülin direnci, hepatosteatoz, ileri yaş, yüksek HCV RNA düzeyi, artmış vücut kitle indeksi, erkek cinsiyet ve ileri evre fibrozis kalıcı virolojik yanıtı etkilemektedir. Biz bu çalışmamızda Hepatit C genotip 1 enfeksiyonlu hastalarda insülin direnci, obezite, karaciğer fibrozisi, steatoz ve HCV RNA düzeyinin hastalığın klinik seyri ve kalıcı virolojik yanıt üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine Şubat 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında başvuran KHC tanısı alan 25 hasta alınmıştır. Hastalara ait biyokimyasal, serolojik ve histolojik veriler değerlendirildi. Hastalara karaciğer biyopsisi yapılarak örnekler modifiye Ishak skoruna göre değerlendirildi ve hepatosteatoz derecesi belirtildi. Hastalarda insülin direnci, fibrozis evresi, hepatosteatoz HCV RNA seviyesi ve artmış vücut kitle indeksinin; RVR, EVR ve SVR ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: İnsülin direnci olan ve olmayan grup RVR ve EVR açısından karşılaştırıldı. IR olan grupta RVR ve EVR gelişimi IR olmayan gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca IR olan olgularda hepatosteatoz anlamlı derecede artmıştı. İleri evre fibrozisi ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptandı. HCV RNA seviyesi yüksek olan, fibrozis evresi ileri olan olgularda hepatosteatoz belirgin olarak artmıştı. HCV RNA seviyesi yüksek olan grupta insülin direnci anlamlı olarak artmıştı.

Sonuç: HCV genotip 1’li hastaların SVR oranları diğer HCV genotiplerine göre daha düşüktür. İnsülin direnci, hepatosteatoz, obezite, ileri evre fibrozis ve yüksek HCV RNA seviyesi tedaviye kötü yanıtla ilişkili risk faktörleridir. KHC yönetiminde değiştirilebilir kötü prognostik risk faktörlerinin belirlenmesi ve KHC ile eşzamanlı tedavi edilmesinin kalıcı virolojik yanıt oranlarını arttıracığı kanısında olmakla birlikte bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: KHC, insülin direnci, HCV genotip 1, Erken virolojik yanıt, obezite

ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF INSULIN RESISTANCE WITH EARLY VIROLOGICAL RESPONSE, LIVER FIBROSIS AND OBESITY IN HEPATITS C GENOTYPE 1-INFECTED PATIENTS

Dr. Ayşe SAKIZ

SPECIAL PROJECT

KONYA, 2012

Introduction: Insulin resistance, hepatic steatosis, advanced age, high levels of HCV RNA, increased body mass index, male gender and advanced fibrosis affects the virologic response. In this study we aimed to investigate the effects of insulin resistance, obesity, liver fibrosis, steatosis, and HCV-RNA levels on sustained virological response and the clinical course of disease with hepatitis C genotip 1 infected patients.

Materials and Methods: This study is made on 25 patients with diagnosis of chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 who were admitted to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital Clinic of Infectious Diseases between February 2011 and June 2012. Biochemical, serological and histological data of the patients was analyzed. Liver biopsy specimens were evaluated according to the modified Ishak score and the degree of hepatic steatosis is revealed. Patients with insulin resistance, fibrosis stage, hepatic steatosis, and increased body mass index, HCV RNA level, RVR, EVR and SVR and evaluated.

Results: With and without insulin resistant groups were compared for the terms of RVR and EVR. Development of RVR and EVR were significantly lower in IR group than patients without IR. In addition, hepatic steatosis was significantly increased in patients with IR, Advanced stage of fibrosis was significantly correlated with insulin resistance. fibrosis stage was distinctly higher in patients with advanced hepatic steatosis and with a high level of HCV RNA. HCV RNA levels were significantly increased in the group with high insulin resistance.

Conclusion: SVR rates in patients with HCV genotype 1 is lower than the other HCV genotypes. Insulin resistance, hepatic steatosis, obesity, advanced fibrosis, and high HCV RNA levels are risk factors which are associated with poor response to treatment. We believe that identification and concurrent treatment of modifiable poor prognostic risk factors of CHC will increase the rates of sustained virologic response. More comprehensive studies are needed.

Key words: CHC, insulin resistance, HCV genotype 1, early virological response, obesity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
GRAFİKLER.....	viii
TABLolar.....	ix
KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENELBİLGİLER.....	2
2.1.KRONİK HEPATİT C.....	2
2.1.1.EPİDEMİYOLOJİSİ.....	2
2.1.2.VİROLOJİ.....	2
2.1.3.GENOTİPLERİ.....	3
2.1.4 BULAŞ YOLLARI.....	4
2.1.5 HEPATİT C VİRÜS İNFEKSİYONU KLİNİĞİ.....	5
2.1.5.1. Akut Hepatit C.....	5
2.1.5.2.Kronik Hepatit C.....	6
2.1.6 HCV TANISI	6
2.1.7.HEPATİT C TEDAVİSİ	8
2.1.7.1.Akut Hepatit C Enfeksiyonu Tedavisi.....	8
2.1.7.2.Kronik Hepatit C Enfeksiyonu Tedavisi.....	8
2.1.7.3.Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	9
2.1.7.4.Tedavinin Hedefleri.....	11
2.1.7.5.SVR Olumlu Etkileyen Faktörler.....	11
2.1.7.6. SVR Olumsuz Etkileyen Faktörler.....	12
2.1.8.HCV VE STEATOZ	13
2.1.9. HCV VE FİBROZİS.....	14
2.1.10. HCV VE DİABETES MELLİTUS	14
2.1.11.İNSÜLİN DİRENCİ.....	15
2.1.11.1.HOMA İndeksi.....	15
2.1.12. HCV VE İNSÜLİN DİRENCİ.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18

4. BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	27
6.KAYNAKLAR.....	32

GRAFİKLER

Grafik 1. İnsülin direnci ile hızlı virolojik yanıt arasındaki ilişki	22
Grafik 2. İnsülin direnci ile erken virolojik yanıt arasındaki ilişki.....	23
Grafik 3. İnsülin direnci ile Steatoz arasındaki ilişki	23
Grafik 4. Steatoz ile HCV RNA seviyesi arasındaki ilişki	24
Grafik 5. Fibrozis ile Steatoz arasındaki ilişki	24
Grafik 6. Erken virolojik yanıt ile HCV RNA arasındaki ilişki	25
Grafik 7. İnsülin direnci ile HCV RNA seviyesi arasındaki ilişki.....	25
Grafik 8. İnsülin direnci ile fibrozis arasındaki ilişki.....	26

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. HCV tedavisinde temel ve tedaviye yanıtla ilgili terminoloji.....	9
Tablo 2. DAA ilaçlarla tedavide kullanılan yeni tanımlamalar.....	10
Tablo 3. Ishak histolojik aktivite indeksi.....	19
Tablo 4. Ishak fibrozis evrelemesi.....	20

KISALTMALAR

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

ABD: Amerika Birleşik Devletleri.

ALT: Alanin aminotransferaz.

C: Kor protein.

DDA: Direk etkili antiviral ajanlar.

DM: Diabetes mellitus .

E1: Envelope protein 1.

E2: Envelope protein 2.

ELISA: Enzyme-Linked Immuno assay.

EVR: Early virological response.

FDA: Food and Drug Administration.

GHVC : Genişletilmiş hızlı viral cevap.

HAI: Histolojik aktivite indeksi.

HCC: Hepatocellular carcinoma

HCV: Hepatit C Virüsü.

HOMA: Homeostasis model assessment

HVR: Hypervariable region

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin.

IR: İnsulin resistance

IRES: İnternal ribozom giriş bölgesini

IRS: İnsülin Reseptör Substrat.

IU: İnternasyonal ünite.

KHC: Kronik hepatit C.

NS: Yapısal olmayan.

NTPaz: Nükleosid trifosfataz.

PegIFN: Pegile interferon

PI3K: Fosfatidilinositol 3 kinaz

PKC: Protein kinaz C

PP2A: Protein fosfataz 2A

PPAR : Kor proteini peroksizom proliferatör reseptör

RIBA: Recombinant immunblot assay.

RNA: Ribonükleik asit.

RVR : Rapid virologic response.

SOCS-7: Sitokin signal 7 süpresyon

SVR: Sustained virological response

TMA: Transkripsiyon aracılı amplifikasyon .

TNF- alfa: Tümör Nekroz Faktör- alfa.

UTR: untranslated region.

VKİ: Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığının temel nedenlerinden biri olması nedeniyle güncel ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm dünyada yaklaşık 180 milyon kişi hepatit C virüsü ile enfekte durumdadır. Kronik hepatit C enfeksiyonu tedavisinde primer amaç hepatit C virüsünün eradikasyonunun sağlanmasıdır. İkincil amaçlar ise enfeksiyon komplikasyonlarını önlemektir.

Hepatit C virüsünün 6 genotipi mevcuttur. Hepatit C virüs genotip 1b dünyadaki bütün izolatların %40-80'inden sorumludur. Ülkemizde predominant hepatit C virüs genotip 1b dir. Genotipler enfeksiyonun seyrini belirlemez, ancak olası tedavi cevabını öngörür ve tedavi süresine karar verir. Hepatit C virüs genotip 1'li hastalarda kalıcı virolojik cevap oranları diğer hepatit C virüs genotiplerine göre daha düşüktür.

Standart kronik hepatit C tedavisinde günümüzde pegile interferonlar ve ribavirin kullanılmaktadır. İlaç doz ve süreleri hepatit C virüs genotiplerine göre belirlenmektedir. Hastalar tedavi döneminde aylık takip edilmektedir. Hepatit C virüs genotip 1 ile enfekte hastaların 3.ve 6. ay tedavi yanıt durumuna göre tedavileri 1 yıla tamamlanmaktadır. Hastaların tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 24 hafta sonraki yanıtları takip edilmektedir.

İnsülin rezistansı tedaviye kötü yanıtla ilişkili değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Metabolik nedenlere bağlı olabileceği gibi hepatit C virüsü tarafından da oluşabilmektedir. Hepatit C virüsü ile ilişkili insülin rezistansı, karaciğerde yağlanma, antiviral tedaviye direnç, hepatic fibrozis, hepatokarsinogenez, hepatoselüler kanser proliferasyonu ve ekstrahepatik bulgulara neden olmaktadır. Hepatit C virüsü genotip 1 ve 4'lü hastalar hepatit C virüsü genotip 3'lü hastalara göre insülin direnci gelişimine daha yatkındır.

İnsülin direnci kırılarak antiviral tedaviye yanıt artırılabilir. İnsülin direnci azaltan thiazolidinedion türü ilaçların kalıcı virolojik yanıtı iyileştireceği ileri sürülmüştür. Ayrıca insülin direncinin hastalığın seyri ve fibrosiz evresi üzerine kötüleştirici etkileri gösterilmiştir.

Biz de çalışmamızda toplumumuz için değiştirilebilir faktörlerin varlığını ve insülin direnci ve diğer metabolik faktörlerin hastalığın evresi, klinik seyrine ve kalıcı virolojik yanıt üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. KRONİK HEPATİT

2.1.1. Epidemiyoloji

Hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Kronik karaciğer hastalığının nedenleri arasında majör sağlık problemidir. Dünyada yaklaşık 180 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (Ghany 2009). ABD’de tranzfüzyonla ilişkili hepatitlerin, karaciğer nakli gerektiren son dönem karaciğer yetmezliğinin önde gelen nedenlerinden biridir. HCV infeksiyonu her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte, görülme oranları ülkeden ülkeye değişmekte, hatta bölgeler arasında farklılık göstermektedir. HCV infeksiyonunun dünyadaki dağılımı farklıdır. ABD’de 1999-2000 yılları arasında HCV prevelansı %1,6 olarak saptanmıştır. Dünyada HCV infeksiyonunun prevelansı yaklaşık %2,2-3 arasında değişmektedir (Lavanchy 2009). Afrika ve Asya ülkelerinde prevalans yüksek, Kuzey Amerika’nın endüstrileşmiş ülkeleri, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avustralya’da ise prevalans daha düşüktür (Alter 2007). Ülkemizde HCV sıklığı % 1-2.4 arasında değişmektedir. HCV dünyadaki hepatoselüler kanser (HCC, hepatocellular carcinoma) olgularının %25, sirozluların ise %27 nedeni olarak tahmin edilmektedir (Sünbül 2007).

2.1.2 Viroloji

Hepatit C virüsü Filaviviridae ailesi, Hepacivirüs cinsi içerisinde yer alan zarflı bir RNA virüsüdür. Viral genom pozitif sarmallı olup genom boyu yaklaşık 9600 nükleotid’dir (Yenen 2002). Genom 3011 aminoasitlik tek bir poliproteini kodlar. HCV hepatosit dışında, periferik kanda mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve bu hücrelerde replike olabilir (Akkız 2003). 5’ untranslated region (5’UTR) genomda ileri derecede korunmuş bir bölgedir ve farklı HCV tipleri arasında %92 homoloji gösterir (Topçu 2008). 5’UTR ve HCV kor geninin başlangıç kısmı, viral translasyonun gerçekleşmesi için gerekli olan HCV internal ribozom giriş bölgesini (IRES, internal ribosome entry site) oluşturur. 3’ ucundaki translasyon olmayan bölge ise oldukça değişkenlik gösteren 30-60 nükleotidden oluşur (Topçu 2008). Translasyon, hem yapısal hem de yapısal olmayan proteinleri kodlayan tek bir açık okuma çerçevesinde (open reading frame) gerçekleşir. Açık okuma bölgesi tarafından kodlanan poliprotein işlem gördükten sonra en az 10 protein oluşturur. Bunlardan 4 tanesi yapısal proteinlerdir (Topçu 2008). Yapısal proteinler kor proteini (C, core), zarf proteini 1 (E1, envelope protein 1), zarf proteini 2 (E2, envelope protein 2) ve P7’ den oluşur. Yapısal olmayan (NS) proteinler, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A,

NS5B'den oluşur (Shuart 2003). Yapısal proteinler, RNA genomunun infeksiyöz ve dış ortamda stabil bir yapı halinde bütünlüğünün korunmasını sağlarken, yapısal olmayan proteinler de genomun infekte hücreler içinde replikasyonunu düzenler. 3020 aminoasitlik büyük tek bir poliprotein işlem görmesi hem hücresel hemde viral proteazlar tarafından yönetilir (Post 2009). E2'nin amino grup ucu, HCV izolatları arasında önemli varyasyonlar gösteren çok değişken bölgeler (HVR1 ve HVR2, hypervariable region) içerir. Bu varyasyonlar virüsün nötralizan antikorlardan kaçmasını sağlar.

E2/NS1 bölgesinde oluşan mutasyon sonucu virusun organizmada devamlılığı sağlanır. Mutant viruslar mevcut antikorlardan etkilenmedikleri için, yeni hepatositleri infekte ederler. Böylece HCV infeksiyonu kronikleşir ve transaminazlarda artış, histopatolojik aktivite ile karakterli alevlenme dönemleri oluşur.

NS3 proteini; amino ucunun üçte birlik kısmında serin proteinaz aktivitesini ve karboksi ucunda, nükleosid trifosfaz (NTPaz) aktivitesi ile birlikte RNA helikaza sahiptir (Topçu 2008). Olgun tam aktif NS3 proteinaz için, NS3'ün NS4A ile kovalan olmayan bağı gereklidir. NS3'ün karboksi ucunda NTPaz ve RNA helikaz aktiviteleri, viral genomun replikasyonu sırasında çift RNA moleküllerinin birbirlerinden ayrılmasını sağlar.

2.1.3. Genotipleri:

Filogenetik analizler HCV'nin 6 genotip ve 80 den fazla alt tipinin olduğunu göstermektedir. Her HCV genotip nükleotid seviyesinde en az %20, aminoasit seviyesinde ise %15'den fazla farklılık göstermekle beraber 5'translasyon olmayan bölge ile kor proteinin kodlayan bölgede %90'dan fazla homoloji vardır. Aynı HCV genotip içinde de baz dizi değişiklikleri olmaktadır. Ülkeler arasında HCV genotiplerinin frekansı değişmekle birlikte 6 HCV genotipi dünyada dağılmış durumdadır. HCV genotip 1b dünyadaki bütün izolatların %40-80'inden sorumlu, hakim olan HCV genotipidir. HCV genotip 1b dışında HCV genotip 2a ve 2b de dünyada geniş bir dağılım göstermektedir. HCV genotip 1a ABD'de en yaygın tiptir. Batı Avrupa'da ve Güney Doğu Asya'da HCV genotip 1b en fazla görülür. HCV genotip 2 tüm dünyada, HCV genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da; HCV genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da predominant, HCV genotip 4a Mısır, HCV genotip 5 Güney Afrika, HCV genotip 6 Hong Kong'da yaygındır. Ülkemizde predominant genotip 1b'dir. Genotipler enfeksiyonun seyrini belirlemez, ancak olası tedavi cevabını öngörür ve tedavi süresine karar veririr.

2.1.4. Bulaş Yolları

A. Parenteral Bulaş

1.Kan ve kan ürünleri transfüzyonu: Hepatit C virüsünün tarama yapılan kan örnekleriyle geçiş riski günümüzde 1/100.000'dir. Bu düşük orandaki bulaşın da nedeni muhtemelen donörde anti-HCV antikörleri oluşmadan kan alınmasıdır (Sünbül 2007). HCV-RNA pozitif kan transfüzyonunda enfeksiyon genellikle oluşmaktadır. Antikör belirleme testlerine rağmen transfüzyon ile HCV bulaşması gerçekleşebilmektedir (% 0.01-0.001) (Quer 2005).

2.Hemodiyaliz: Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV sıklığı ülkelere göre %4 ile %70 arasında değişmektedir (Tabak 1998). Kuzey Avrupa ülkelerinde %5 altında iken Japonya'da %30-50 arasındadır.

3.Organ transplantasyonu: Yapılan bazı çalışmalarda HCV enfekte donörden böbrek, karaciğer ve kalp nakli yapılan hastaların transplantasyondan sonra %90-100'ünde hastalık geliştiği bildirilmektedir (Sünbül 2007).

4.İntravenöz ilaç bağımlılığı: Damar içi uyuşturucu bağımlılığına bağlı HCV enfeksiyonu %80'lere varan oranlarla bütün dünyada yüksektir (Yenen 2002).

5.Nozokomiyal bulaş: Hospitalize hastalardaki HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. Bu oran hastanın kaldığı servise göre değişmekle birlikte %2-20 arasındadır (Tabak 1998).

B. Nonparenteral Bulaş

1.Anneden bebeğe geçiş: HCV ile enfekte annelerden doğan bebeklerde perinatal bulaş oranı %2,7-8,4 arasındadır (Çelik 2007). Annede HIV ile koenfeksiyon ve 3. trimestirde yüksek HCV viremisi varlığında bebeğe geçiş riski 2-4 kat fazladır. Annede HCV RNA negatifse bulaş sıfıra yakındır. Anne sütünde HCV gösterilmesine karşı hepatit C ile enfekte kadından doğan bebekte emzirme ile enfeksiyon riskinin arttığını gösteren herhangi bir çalışma yoktur (Leao 2006, Hardikar 2002).

2.Cinsel yolla bulaş: HCV enfeksiyonunun cinsel yolla geçişi oldukça düşük orandadır. Birden çok eşle cinsel ilişki bulaş riskini arttırmaktadır (Çelik 2007).

3.Ev içi temasla bulaş: Aile içi bulaş özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu bölgelerde bildirilmiştir. Prevalans, temas süresi ve indeks hastada enfeksiyonun süresi ile yakından ilişkili bulunmuştur (Akkız 2003).

C. Diğer bulaş yolları

1.Kan ve kanlı vücut sıvıları ile pek çok riskli perkütan bulaş yolu vardır. Bunlar kozmetik işlemler, dövme, “piercing”, kuaför ve berberlerdeki işlemler, sünnet, akupunktur sayılabilir (Çelik 2007).

2.Sağlık personeli: Kontamine kesici delici aletler ile yaralanma sonrası HCV infeksiyon oranı sadece %5-10 oranındadır. Aynı zamanda enjektörden konjonktivaya kan sıçraması ile de HCV infeksiyonunun bulaştığı bildirilmiştir (Akkız 2003).

2.1.5 Hepatit C Virüs İnfeksiyonu Kliniği

2.1.5.1. Akut Hepatit C

Hepatit C'nin akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni olguların çoğunluğunun anikterik ve subikterik seyretmesidir. Enfekte olan hastaların yaklaşık üçte birinde semptomların başlangıcında anti-HCV antikoru tespit edilemez (Wonseok 2011, Romero 2006). Hepatit C virüsü infeksiyonu ortalama 6-8 haftalık inkübasyon döneminden sonra akut hepatite sebep olur (Nadia 2011). Kan ve kan ürünleri ile temasta virüsün miktarı ile ilişkili olarak inkübasyon süresi daha kısadır. HCV ile infekte olan hastaların % 20'sinde akut dönemde ateş, halsizlik, iştahsızlık karın ağrısı, mide bulantısı, sağ üst kadrın ağrısını sarılık gibi klinik bulguların gözlemlendiği bildirilmiştir (Orland 2001). Hepatosit nekrozu anlamına gelen serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, maruz kaldıktan sonra 2 ila 8 hafta sonra yükselmeye başlar ve genellikle normalin 10 katı seviyelere ulaşır. Maruz kaldıktan sonra 1 ila 2 hafta içinde serum HCV RNA tespit edilebilir (Thimme 2001). Akut hepatit C'de tedavinin etkinliği %80'in üzerindedir. Akut infeksiyondan sonra genel olarak fulminan hepatit gelişmez. Ancak kronik hepatit B'li hastalarda gelişen akut hepatit C fulminan hepatit için önemli bir risk oluşturmaktadır (Chu 1999, Di 2000).

Ekstrahepatik bulgular akut HCV infeksiyonunda belirgin değildir (Jules 2010). Akut hepatit C infeksiyonlu hastaların yaklaşık %25 'inde iyileşme izlenmektedir. İyileşme infeksiyonun 6. ayından sonra, anti-HCV pozitifliğine rağmen HCV RNA negatif olması ve normal ALT düzeyi ile belirlenir. İyileşen olgularda anti-HCV negatifliği de izlenebilir. Olguların %25 'inde normal ALT düzeyine rağmen, anti-HCV ile birlikte HCV-RNA

pozitifliği devam eder. Geri kalan %50 olguda ise anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliğine, tipik ALT periyodik yükselmelerinin eşlik etmesiyle kronik hepatit gelişir.

2.1.5.2. Kronik Hepatit C

Kronik hepatit C (KHC) tanısı konulan hastalar genelde kan bağışı sırasında veya check-up amacıyla yapılan tetkikler sonucunda tesadüfen farkedilir. Genel olarak 6 aydan uzun süreli ALT yüksekliği ile birlikte anti-HCV pozitifliği, kronik hepatit C'nin tanısı için yeterlidir. Ancak KHC tanısı düşünülen hastalarda tanı karaciğer biyopsisi ile doğrulanmalıdır. KHC'nin en belirgin semptomu yorgunluktur. İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı gibi semptomlar da görülür. Serum ALT düzeyindeki periyodik yükselmeler, KHC'nin en belirgin özelliğidir. Genelde 3 katını geçmez. ALT artışı ile karakterize alevlenme dönemlerinde viremi ve buna paralel olarak hepatosit hasarı artar. HCV'nin en önemli özelliklerinden birisi yüksek oranda kronik infeksiyon gelişimine neden olmasıdır. HCV ile enfekte kişilerin yaklaşık %85'inde persistan infeksiyon gelişir. Yaşlılarda, vireminin yüksek olduğu hastalarda ve erkeklerde kronikleşme riski daha yüksektir (Diehl 2002). Serum ALT seviyeleri belirtilerden bağımsız olarak dalgalanma gösterirken, serum HCV-RNA seviyeleri oldukça sabit kalır. Karaciğer biopsilerindeki inflamasyonun derecesi de zaman içinde değişir. Bazı kişilerde fibrozis gelişir. Önce portal alanda başlayan fibrozis, sonra portal alanlar arasında ve santral venler arasında köprüleşme ile devam eder ve karaciğerin yapısını bozarak siroza götürür. Fibrozisin yaygınlığıyla, nekroinflamatuvar karaciğer hasarı, serum ALT seviyeleri, serum HCV-RNA seviyeleri arasındaki korelasyon zayıftır. Siroz geliştikten sonra hastaların %5-10'u beş yıl içinde klinik olarak dekompanse hale gelir. Özefagus varisleri, asit, koagülopati, ensefalopati veya HCC gelişir (Thomas 2010). Hastalığın evresini gösteren en iyi gösterge karaciğer biopsisidir. Bununla birlikte hastaların çoğunda hastalığın süresi bilinmemekte ve karaciğer histolojisi orta derecede inflamasyon ve fibrozis göstermektedir. Bu hastalarda tek bir biyopsi ile uzun süreli prognozu güvenilir şekilde tahmin etmek mümkün olamamaktadır (Thomas 2010). Kronik hepatitin ortaya çıkması için geçen süre ortalama 20 yıldır. Uzun dönem komplikasyonları ise, karaciğer sirozu ve HCC dir (Mehta 2002). Sirozlu hastaların yılda %1 ile %5'inde HCC gelişmektedir (Jigo 2003).

2.1.6. HCV TANISI

Hepatit C virüs infeksiyonunun tanısında bugün için kullanılan en pratik yöntem kanda ELISA yöntemi ile anti-HCV antikorlarının belirlenmesidir. Oluşan antikorlar HCV infeksiyonunu gösterir. Bu testler 1990'lı yılların başından itibaren kullanılmaktadır ve 3 kuşak ELISA testi geliştirilmiştir. Günümüzde anti-HCV taramalarında 2. ve 3. kuşak ELISA ve rekombinan immunoblot (RIBA) testleri kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak ELISA testlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü ikinci kuşak testlerden daha yüksek olup %97-99'dur. Ayrıca serokonversiyonu daha kısa sürede saptarlar. İmmünsüpresif kişilerde, HIV infeksiyonu olanlarda, hemodiyaliz hastalarında kanda antikor saptanmayabilir. Hepatit C prevalansının düşük olduğu toplumlarda ise yalancı anti-HCV pozitiflik oranı yüksektir (Sıla 2008, Akıncı 2007). Ayrıca otoimmün hastalığı olanlarda, kronik HCV infeksiyonu olan anneden doğan bebeklerde de yalancı anti-HCV pozitifliği olabilir. Böyle durumlarda RIBA testleri ile doğrulama yapılması önerilmektedir. Tedavi olan ya da olmayan hastalarda tedaviye cevap ne olursa olsun anti-HCV antikorları kaybolmaz. Bu nedenle tekrar test yapılmasına gerek yoktur (Poynard 2003 a).

Diğer bir tanı yöntemi moleküler tekniklerle HCV-RNA'nın tespit edilmesidir. Hepatit C virüs infeksiyonu tanısında HCV-RNA tayini altın standart yöntemdir. Akut hepatit C'de, aminotransferazların yükselmesinden ve anti-HCV pozitifleşmesinden önce serumda HCV-RNA tespit edilebilir (Sıla 2008).

Klinikte HCV-RNA, akut infeksiyonda serokonversiyon öncesinde tanı koymada, antikor oluşturamayan kronik hepatitli hastaların tanısında, yenidoğan infeksiyonlarının tanısında, antikor pozitif hastalarda vireminin araştırılmasında, anti-HCV antikor testlerinde yalancı pozitifliklere neden olan otoimmün özellikli kronik hepatitli hastaların değerlendirilmesinde ve antiviral tedavinin izleminde kullanılmaktadır (Sıla 2008, Akıncı 2007).

HCV-RNA tespitinde kalitatif ve kantitatif yöntemler kullanılır. Kalitatif yöntemlerde HCV-RNA, PZR gibi amplifikasyon yöntemleri ya da transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) yöntemleri ile araştırılabilir. FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış iki PZR testi mevcuttur; Amplicor 2. Versiyon ve Cobas Amplicor 2.versiyon (Arman 2007). FDA'nın kabul ettiği diğer bir test de TMA teknolojisi kullanılan Versant HCV RNA Qualitative Assay'dir (Akıncı 2007). Kalitatif testler ile 50 IU/ml ve altındaki viral yük tespit edilebilir. Duyarlılığı kantitatif testlerden daha fazladır. Kalitatif PCR,

özellikle transaminazların normal olduğu durumlarda, karaciğer hastalığına yol açabilecek diğer nedenlerin ve HIV enfeksiyonu gibi immünsüpresyonun varlığında veya antikorun henüz oluşmadığı akut hepatit C olgularında yararlıdır (Poynard 2003 a). Kantitatif yöntemlerde, HCV-RNA düzeylerini belirlemek için kullanılacak testler hedef amplifikasyonuna (PZR, TMA) veya sinyal amplifikasyonuna 'branched DNA' dayalı testlerdir. Kantitatif HCV-RNA tayini yapan lisans almış testlerden başlıcaları Versant HCV RNA version 3, Amplicor HCV Monitor Test version 2 ve Quantiplex HCV RNA version 2'dir. Standardizasyonu sağlamak amacıyla viral yükün uluslararası ünite (IU) olarak verilmesi önerilmektedir (Akıncı 2007).

Viral yük hastalığın şiddetini ve prognozunu göstermede güvenli bir belirleyici değildir. Ancak viral yükün bilinmesi antiviral tedaviye cevabın izlenmesinde yararlıdır. Yüksek viral yükü olanlarda relaps daha yüksek oranda bildirilmektedir (Akıncı 2007, Poynard 2003 a).

Hepatit C virüsünün 6 genotipi mevcuttur. HCV Genotipin belirlenmesi enfeksiyonun gidişi hakkında kesin bir karar oluşturmasa da tedaviye cevabın tahmininde yararlı olmaktadır ve tedavi süresinin belirlenmesinde de önem taşır. HCV genotiplerinin belirlenmesinde referans metot, moleküler yöntemlerle genomun sekans analizidir. Bu teknik subtiplere ayırmanın gerekli olduğu moleküler epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Günümüzde direkt sekans analizi ile genotip tayini yapan çeşitli ticari kitler kullanılmaktadır (Arman 2007).

2.1.7. Hepatit C Tedavisi

2.1.7.1. Akut Hepatit C Enfeksiyonu Tedavisi

Semptomatik olgularda enfeksiyon kendiliğinden sonlanabileceğinden 8–12 hafta beklenmelidir. Bu süre sonunda HCV RNA'sı negatifleşmeyen semptomatik olgular ile asemptomatik olgular pegile interferonla (PegIFN) tedavi edilmelidir. HCV Genotip 1 ile enfekte olgularda ve viral yükü fazla olanlarda tedaviye daha erken başlanabilir. Tedavi süresi 24 hafta olmalıdır (Kamal 2006 a, Kamal 2006 b). Bir meta-analizde 22 çalışmadaki 1075 akut HCV enfeksiyonlu olgu tedavinin başlangıç zamanı ve elde edilen kalıcı virolojik yanıt (SVR, sustained virological response) göre değerlendirilmiştir. SVR; tedavi edilen hastalarda % 78, tedavi edilmeyenlerde % 55 sıklığında bulunmuştur. SVR oranları 12 hafta içinde tedaviye başlanan olgularda % 82.5, 12-24 hafta içinde tedaviye başlananlarda % 70, 24 haftadan sonra tedaviye başlananlarda ise % 62.5 olarak

bulunmuştur (Corey 2010). Çocuklarda, IL28B gen polimorfizimi olanlarda ve semptomatik akut HCV infeksiyonunda spontan HCV klirensi daha yüksektir (Gerlach 2003, Wiese 2005). IL28B'nin tek nükleotid polimorfizmi varlığı KHC'nin tedaviye yanıtı ile ilgili olduğu kadar ve akut HCV infeksiyonunun spontan klirensi ile de birliktedir.

2.1.7.2. Kronik Hepatit C Enfeksiyonu Tedavisi

Hepatit C ile infekte olgularda virüsün kendiliğinden temizlenmesi özellikle semptomatik olgularda ve sıklıkla ilk 3 ay içerisinde görülmektedir. Bu nedenle akut hepatit saptananlarda 8–12 hafta kadar HCV RNA'nın kendiliğinden negatifleşmesi, aksi durumda tedaviye başlanması önerilmektedir (D'Souza 2005).

Rekombinant, doğal ve pegile interferonların kronik hepatit C infeksiyonlarının tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. IFN-alfa'ya inert polietilen glikol molekülü bağlanarak renal atılımı azaltılmış ve yarı ömrü arttırılmıştır. Böylelikle haftada üç kez uygulanan subkutan IFN-alfa'nın yerine Peg IFN haftada bir kez uygulanabilmiş ve benzer kalıcı viral cevap oranları elde edilmiştir. PegIFN alfa-2a veya 2b injeksiyonu ile oral ribavirin kombine tedavisi günümüzde standart hale gelmiştir. HCV genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli iken, HCV genotip 1 ve 4 hastalarında tedavinin 48 haftaya uzatılması gerekmektedir. Yine HCV genotip 2 ve 3 için ribavirin dozu 800 mg/gün yeterli iken, HCV genotip 1 infeksiyonlarında 1000-1200 mg/gün doz gerekmektedir.

2011 mayıs ayında ABD'de Temmuz ayında Avrupa birliği ülkelerinde ruhsatlanan direk etkili antiviral ajanlar (DDA) olan Boceprevir ve Telaprevir ile HCV genotip 1'li hastaların standart tedavisi pegIFN, ribavirin ve bir direk etkili antiviral ajan (Boceprevir veya Telaprevir) ibaret 3'lü tedavi şeklini aldı (Ghany 2011).

2.1.7.3. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Tedavinin primer amacı, infeksiyonun eradikasyonunu sağlayarak HCV infeksiyonuna bağlı komplikasyonların önlenmesidir. Enfeksiyon persistant hale geldikten sonra spontan eradikasyonu nadirdir. HCV tedavisi ile kalıcı olarak infeksiyonun eradikasyonunu sağlayabilir. Bu koşulda HCV-RNA serum ve karaciğerde saptanamaz, HCV antikorlarının titresi düşer, HCV ilişkili karaciğer patolojisi geriler veya iyileşme gösterir. Tedaviye cevap temel olarak HCV-RNA test sonuçlarıyla tanımlanır.

Tablo 1: HCV tedavisinde temel ve tedaviye yanıtla ilgili terminoloji.

Hızlı viral cevap (RVR): (RVR, rapid virologic response): Tedavinin 4. haftası sonunda HCV RNA'nın kalitatif olarak negatif bulunması (<50 IU/ml, hatta daha hassas testler tercih edilir). Kalıcı viral cevap açısından pozitif prediktif değeri en yüksek testtir. Tedavi süresini belirler.

Erken viral cevap (EVR, early virological response) Tedavinin 12.haftası sonunda HCV RNA negatif (tam EVR) veya $\geq 2 \log_{10}$ (100 kat) azalma olması (kısmi EVR). Kalıcı viral cevap açısından negatif prediktif değeri en yüksek olan testtir.

Yavaş viral cevap :Geç viral cevap da denir. Tedavinin 12.haftasında HCV RNA pozitif ancak $\geq 2 \log_{10}$ azalmış olan hastalarda, 24.haftada HCV RNA'nın negatif olması hali.

Kısmi cevaplılık : Tedavinin 12. haftasında HCV RNA düzeyinin $>2 \log_{10}$ azalması ancak tedavi boyunca negatif olmaması. Bu durum kısmi cevapsızlık olarak da tanımlanmaktadır.

Kırılma :Erken veya yavaş viral cevap geliştikten sonra tedavinin devam ettiği sırada (12/24-48 hafta arası) HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi

Nüks : Başarılı bir tedaviden sonra ilk 6 aylık takip döneminde HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi.

Primer cevapsızlık :Tedavinin 12 haftası sonunda HCV RNA'da $<2 \log_{10}$ azalma olması.

Kısmi cevapsızlık : 12.haftada HCV RNA'da $>2 \log_{10}$ azalma olması, ancak 24. haftada HCV RNA'nın pozitif bulunması

Tedavi sonu cevap: Tedavi bittiği anda HCV RNA negatif, ALT normal olması hali.

Kalıcı viral cevap (SVR): (SVR: Sustained virological response) Tedavi bittikten 6 ay sonra HCV RNA'nın negatif olması durumudur.

Uzun süreli cevap /Kür: Kalıcı viral cevap halinin devamı (>12 ay ve sonrası). Bu hastalarda nüks ihtimali yok denecek kadar azdır (% 1-2).

Tablo 2. DAA ilaçlarla tedavide kullanılan yeni tanımlamalar:

Genişletilmiş hızlı viral cevap (eRVR :extended RVR): Boceprevir için: Tedavinin 8. ve 24. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olması - naif ve sirotik olmayan tedavi almış hastalarda daha kısa süreli tedavi.

Telaprevir için: Tedavinin 4. ve 12. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olması - naif ve sirotik olmayan tedavi almış hastalarda daha kısa süreli tedavi

8.hafta cevabı: Boceprevirli tedavide ilk 4 hafta pegIFN ve RBV ile “lead-in” fazından sonra ikinci 4 hafta boceprevirli üçlü tedavi (toplam 8 hafta) sonrası HCV RNA'nın saptanamaz olması

“Öncü RVR :Boceprevir veya telaprevir ile ilk 4 haftalık öncü PegIFN+RBV tedavisi sonunda ulaşılan saptanamaz HCV RNA neticesi.

2.1.7.4. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavinin Hedefleri

Primer amaç HCV'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi ile kalıcı virolojik yanıt elde edildiğinde enfeksiyonun eradike olduğu düşünülmektedir. İkincil amaçlar ise aşağıda sıralanan enfeksiyon komplikasyonlarını önlemektir (Bruno 2007, Di Margo 2005):

- Hepatik inflamasyonu azaltmak,
- Kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek,
- HCC gelişme riskini azaltmak,
- Karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak,
- Ekstrahepatik bulguları önlemek,
- Morbidite ve mortaliteyi azaltmak,
- Yaşam kalitesini düzeltmek

HCV'li hastalarda konağa ait faktörler ve viral faktörler tedavi sonucunu etkiler. Bu faktörler; tedavi başlangıcındaki viral yük, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), insülin direnci (IR, insülin resistance), hepatik steatoz ve hepatik fibrozu içerir. Afrika kökenli Amerikalılarda kalıcı virolojik yanıt oranları düşük bulunmuştur. Bu da genetik faktörlerin önemini göstermektedir (Berg 2003).

2.1.7.5. KHC enfeksiyonunda kalıcı virolojik yanıtı olumlu etkileyen faktörler

Tedavi öncesi dönem: (Bruno 2007, Di Margo 2005, Ferenci 2005).

- 40 yaşın altında olmak,

- Kadın cinsiyet,
- Vücut ağırlığının 75 kg'dan az olması,
- GGT düşüklüğü,
- Karaciğer biyopsisinde fibrozisin hafif olması,
- HCV Genotip 2 veya 3 ile enfeksiyon,
- HCV RNA düzeyi < 600000 IU/mL olması

Tedavi dönemi:

- Hızlı virolojik yanıt alınması,
- Erken virolojik yanıt alınması,
- Hastanın tedaviye uyumlu olması

Kronik hepatit C' de interferon tedavisi sonucu, kalıcı virolojik yanıt gelişenlerde, fibroziste gerileme görülmüştür. Birçok çalışmada SVR ile fibroziste gerileme ilişkisi gösterilmiştir (Shiratori 2000). SVR geliştikten 5 yıl sonra hastaların kontrol biyopsilerinde %82 hastanın fibrozis skorları azalmıştır. % 92 hastanın inflamasyon skorları azalmıştır. Tedavi sonrası normal ya da normale yakın karaciğer dokusu, geri kazanımı mümkündür (George 2009). 4. haftada hızlı virolojik yanıt (RVR) ve 12. haftada EVR elde edilen hastalarda tedavi sonu yanıt oranları daha yüksektir (George 2009). Viral yükün, anti-viral tedaviye yanıtta etkileri olmasına karşın, histoloji aktivite indeksi ile korelasyon yoktur. Ancak, HIV / HBV gibi diğer viral enfeksiyonların varlığı hastalığın klinik seyrini hızlandırır (Sterling 2004).

2.1.7.6. SVR'yi olumsuz yönde etkileyen konağa ve virüse ait faktörler

Konağa ait faktörler: (Thompson 2010, Nasu 2011, Brau 2006)

- IL-28B genotipi (C/C genotipi dışındaki genotiplere (C/T veya T/T) sahip olma
- İleri düzeylerdeki karaciğer fibrozu
- >40 yaş
- Erkek cinsiyet
- Artmış vücut kütle indeksi
- İnsülin direnci
- Hepatosteatoz
- Afrika-kökenli Amerikalı olma (IL-28B genotipi ile ilişkili olabilir)

Virüse ait faktörler:

- HCV Genotip 1 (Manns 2001)

- Tedavi sürecindeki viral kinetik
 - Tedavinin 4. haftasında hızlı viral yanıt olmaması (Fried 2011)
 - Tedavinin 12. haftasında viral yükteki azalmanın <2 log olması (Ferenci 2008)
 - Yüksek (tedavi öncesi) viral yük ($>600,000$ IU/mL) (Jensen 2006, Zeuzem 2006)
 - “Core” ve NS5A genlerindeki mutasyonların doğası (HCV Genotip 1b için)
 - “Core” geninin 70. aminoasitinde arjinin ve 91. aminoasitinde lösin dışında herhangi başka bir aminoasitin bulunması (Toyoda 2010)
 - NS5A içindeki ISDR bölgesinde aminoasit mutasyon sayısının az (<4) olması veya hiç olmaması (Enomoto 2010, Shirakawa 2008).

2.1.8. HCV VE STEATOZ

Kronik hepatit C'li hastalarda hepatik steatoz sıklığı genel nüfusa göre çok daha yüksektir (Rubbia 2004). KHC'li hastalarda hepatik steatoz sıklığı 42-73% arasında değişir (Patton 2004). HCV enfeksiyonu ve karaciğer yağlanması arasındaki patojenik ilişki multifaktöriyeldir. Metabolik yağlanma, obezite, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve diabetes mellitus (DM) gibi risk faktörleri ile ilişkilidir ve en çok HCV genotip 3 dışı hastalarda görülür. Buna karşılık, HCV genotipi 3 ile enfekte olan hastalarda steatoz esas olarak HCV doğrudan sitopatik etkileri ile meydana gelmektedir (Shinn 2011). Kronik hepatit C'li hastalarda hepatik steatoz ile ilişkili demografik ve klinik özellikleri; ileri yaş, yüksek VKI, HCV genotip 3 enfeksiyon ve hipertrigliseridemi, ALT ve GGT yüksekliğidir. Kronik hepatit C'li hastalarda hepatik steatoz ile hepatik fibrozis ve peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine kötü yanıt ile yakın bir korelasyon vardır (Shinn 2011).

KHC'de steatoz varlığının hem nekroinflamatuvar aktiviteyi hem de fibroza ilerleme hızını arttırdığı saptanmıştır. Steatoz evresi ile fibrozis evresi arasında (Cholet 2004) ve histolojik aktivite indeksi arasında korelasyon saptanmıştır (Poynard 2003 b). Neden kronik hepatitler arasında steatoz varlığı en fazla kronik HCV ile ilişkilidir sorusuna yanıt bulabilmek için pek çok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalar ışığında HCV'de saptanan steatozun virüse veya konağa ait faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Viral faktörlere bağlı steatoz araştırmalarında HCV genotip 3 kor proteininin mikrozomal

trigliserid transfer protein aktivitesini engelleyerek karaciğerin VLDL alım ve atılımını yönlendirdiği ileri sürülmektedir (Fujie 1999). Ayrıca steatoz HCV'nin başlattığı hipobetalipoproteineminin de bir sonucu olabilmektedir. (Serfaty 2001). Viral yük ile steatozun şiddeti arasındaki ilişki konusunda çelişkili yayınlar vardır; viral yük arttıkça steatozun şiddetlenebileceği (Poynard 2003,b) gibi viral yük ile steatoz arasında ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da vardır (Fujie 1999, Adinolfi 2001 a). Konağa ait faktörler araştırıldığında birbirinden farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Vücut kitle indeksi ile steatoz arasında ilişki saptandığı gösteren yayınlar vardır (Poynard 2003 b). Yine yapılan bir çalışmaya göre kilo verme (hem VKİ hem de bel çevresi ölçümünde gerileme) tek başına ve genotipten bağımsız olarak hem steatozu hem de fibrozu geriletmektedir (Hickman 2002). Hasta yaşı arttıkça steatoz evresinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Poynard 2003 b). İnsüline bağımlı olmayan diyabetiklerde steatoz daha fazla bulunmuştur (Monto 2002).

Orta ve şiddetli yağlanma HCV genotip 3 göre HCV genotip 4 enfeksiyonunda daha az, HCV genotip 4 ve HCV genotip 1 enfeksiyonunda benzer bulunmuştur. Nondiyabetik aşırı kilolu hastalarda orta şiddetli yağlanma HCV genotip 3 hastalarında % 40, HCV genotip 1 ve 4 hastalarda %10-15 dir. HCV genotip 3 de steatoz prevalansı daha yüksektir. HCV genotip 1 de steatozun varlığı, insülin direncine metabolik sendroma özellikle işaret eder (Leandro 2006).

2.1.9. HCV VE FİBROZ

Kronik hepatit C'nin siroza ilerlemesi onlarca yıl sürebilecek durmak bilmeyen bir süreçtir. Pek çok faktör fibroz ilerleme hızını etkileyebilir.

HCV Enfeksiyonunda Fibrozisin İlerlemesini Etkileyen Risk Faktörleri:

- Uzun süre ve yoğun alkol tüketimi (50 g / gün)
- Enfeksiyon süresi > 40 yıl,
- Erkek cinsiyet olmak,
- Karaciğer biyopsisi inflamasyon ve fibrozis derecesi,
- HIV veya HBV ile koenfeksiyon,
- Komorbit hastalıkların varlığı,
- Hastanın yaşı (>50 yıl),
- Obezitedir.

Enfeksiyonunun doğal seyrini belirleyen ko-faktörler arasında alkolün, progresyonda en önemli risk faktörü olduğu bulunmuştur (D'Souza 2005). Hasta yaşı arttıkça fibroz evresinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Adinolfi 2001 a, Muzzi 2005). Son zamanlarda karaciğer histopatolojisinde steatoz varlığının fibroz ilerlemesini hızlandırdığı üzerinde durulmaktadır (Hwang 2001). Özellikle steatoz varlığında viral yük de yüksekse fibroz skoru ve histolojik aktivite indeksi daha yüksektir (Adinolfi 2001 b). Obezlerde fibroz ilerleme hızını etkileyen faktörlerden en önemlisi insülin direncidir. Yapılan bir çalışmada VKİ yüksek olgularda insülin seviyesinin yüksek bulunmasını fibroz ile ilişkilendirmişlerdir (Hickman 2003). Glukoz yüksekliğinin hastalık yaşından bağımsız olarak fibroz skorunu arttırdığı saptanmıştır (Ratziu 2003).

2.1.10. HCV VE DİABETES MELLİTUS

Hepatit C virüsü birçok sistemi etkileyebilmektedir. Bunlar lipid metabolizması, oksitatif stres, mitekondriyal fonksiyon, gen ekspresyonu ve signal yolları. Hepatit C'li hastaların yaklaşık % 38 de ekstrahepatik manifestasyonlardan biri gelişmektedir (Hiroshi 2006). Bunlardan biri de diabetes mellitus (DM) dur. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalarda HCV enfeksiyonu karaciğer yağlanmasını indüklemekte ve Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) seviyesini artırmakta ve ikisi de insülin direncine neden olmakta ve bunu takibin de Tip 2 DM gelişmektedir. İnsülin direnci ve diyabet hastalığına sebep olmakta ve ilerlemesini arttırmaktadır (Angulo 1999). TNF- α hepatosit membranında insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini etkileyebilir ve pankreas beta hücrelerinden insülin serbestleşmesini azaltabilir (Zumsteg 2000). HCV'li hastalarda DM gelişmesi için majör risk faktörleri ileri yaş, obezite, HCV genotip 3, ileri karaciğer fibrozisi, ailede DM olması ve karaciğer/böbrek transplantasyonudur. Hepatit C ye bağlı karaciğer naklinden sonra 1 yıl içinde DM prevalansı % 37 olarak bulunmuş (Bigam 2000). Transplant öncesi DM olmayan renal transplant alıcılarda HCV si pozitif olan grupta posttransplant DM insidansı % 39.4, HCV negatif alıcılarda % 9.8 olarak bulunmuş (Roy 2002). DM ve hepatik steatozun, fibrozis progresyonu, HCC ve aterosklerozu artırdığı ileri sürülmektedir (Hiroshi 2006).

2.1.11. İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanmaktadır. İnsülin reseptörünün ekstraselüler alfa alt

ünitesinin insülin ile temasından sonra beta alt ünitesinin intraselüler bölümünde yer alan tirozin rezidüllerinin fosforilasyonu sonucu İnsülin Reseptör Substrat (IRS) proteinleri aktive olur. IRS protein grubunda 4 ana protein vardır. IRS 1 ve 2 intraselüler sinyal ileti sisteminde en belirgin rol oynayan proteinlerdir. IRS 1 kas ve yağ dokusunda glukoz transportu ve hücre büyümesinde etkili iken IRS 2 karaciğerde glukoz transportundan sorumludur. Bundan sonraki aşama fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) proteininin devreye girmesi ve protein kinaz C (PKC) aracılığıyla insülinin hücre içi etkileri olan glukoz metabolizması, glikojen-lipid-protein sentezi ve gen ekspresyonunun başlamasıdır. Normalde, insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokudaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak, hepatik glukoz sekresyonu bozulur.

2.1.11.1 Homeostasis model assessment (HOMA)

İnsülin direnci varlığı saptayabilmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. HOMA testi bunlardan bir tanesidir. İlk defa Mattheews ve arkadaşları (1985) tarafından 1985 de tanımlanmıştır. Diğer yöntemlere göre uygulaması daha kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak IR saptanır. HOMA testi ile ölçülen IR'nın (HOMA-IR), diğer yöntemlerden olan hiperinsülinemik ögismik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen IR ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Mattheews 1985).

$$\text{HOMA IR} = \text{Açlık insülin(mU/L)} \times \text{Açlık glukoz(mg/dl)} / 405$$

2.1.12. HCV VE İNSÜLİN DİRENCİ

Hepatit C'nin kor, NS-3 ve NS-5 proteinleri insülin direncinden sorumlu proteinlerdir (Miyamoto 2007). Kor proteini, insülin reseptörü ile IRS-1'in ilişkisinde reseptör sonrası defekte neden olduğunu göstermişlerdir. Hepatik IRS-1 tirozin fosforilasyon ve fosfatidil inozitol -3 kinaz ilişkisi/aktivasyonundaki insülin uyarı defektleri, tip 2 DM gelişimine neden olabilecek İD'ne katkıda bulunabilir. HCV kor protein TNF alfa seviyesinin artışına neden olarak insülin rezistansına neden olmaktadır (Pal 2010). TNF- α 'nın farklı mekanizmalarla hem doğrudan hem de dolaylı olarak İR'ni uyarabileceği öne sürülmektedir (Hiroshi 2006). TNF- α , özellikle, adipositlerdeki, insülin reseptör ve IRS-

1'in tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek insülin uyarı yolları ile etkileşir. HCV kor proteini eksprese eden transgenik fareler ile yapılan bir deneyde, steatoz gelişiminden önce ve inflamasyon olmadığı dönemde, karaciğerde, insülin IRS – 1 yolağında uyarı anormallikleri olduğu gösterilmiş ve karaciğer içindeki TNF- α düzeyi yüksek bulunmuştur. Bunun yanı sıra, anti-TNF- α antikorlarının verilmesi ile bu anormalliklerde düzelme izlenmiştir, bu da kuvvetle, hepatit C'deki IR'de TNF- α 'nın önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir (Hiroshi 2006).

NS3 reaktif oksijen türleri yolu ile oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. NS3 T ve NK hücrelerinde down regülasyona neden olmaktadır (Thoren 2004). NS3 neoplastik dönüşümü tetikleme potansiyeli vardır (Kasprzak 2008). Ancak insülin direnci gelişiminde doğrudan rolü tesbit edilememiştir.

NS5A endoplazma retikulum membranı üzerinde lokalizedir. Lipid ve transkripsiyon faktörleri içeren (NK-Kb, STAT3, Ca²⁺ gibi) hücre içi sinyal modülü reaktif oksijen türlerinin birikimine neden olmaktadır. Bu yolla hepatositlerde hasara neden olmaktadır (Gong 2001). Hepatositlerdeki hasar yoluyla ER'da strese neden olarak direkt yolla veya protein fosfataz 2A (PP2A) selülergen upregülasyonuna neden olarak indirekt yolla insülin direncine yol açmaktadır (Christen 2007, Georgopoulou 2006).

Çeşitli HCV proteinleri ER ve mitekondride etkileşimde, TNF alfa ve bazı sitokinlerin (IL-8, IL-6, TGF- β ve fas ligand) eş zamanlı upregülasyonu ile oksidatif strese neden olmaktadır. TNF alfa, insülin reseptörlerinde ve adipositte insülin reseptör substratı-1'deki tirozinin fosforilasyonunu engelleyerek insülin kodlama yollarına etki etmektedir (Hotamisligil 1999).

Tüm HCV genotiplerde insülin direnci görülebilmekle beraber bazı HCV genotiplerde insülin direnci daha şiddetli görülmektedir. HCV genotip 1 ve 4 'lü hastalar HCV genotip 3 lü hastalara göre IR gelişimine daha yatkındır (Moucarri 2008). Başka bir çalışmada ciddi insülin direnci HCV genotip 1 ile karşılaştırıldığında HCV genotip 2a da daha fazla bulunmuştur (Machado 2009). Paziene ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada HCV genotip 3a kor proteini peroksizom proliferatör reseptör γ (PPAR γ), down regülasyonu ve sitokin sinyal 7 süpresyon (SOCS-7) upregülasyonu neden olurken HCV genotip 1b kor proteini mTOR ve SOCS-3 aktivasyonuna neden olmaktadır. Bütün bu mekanizmalar IRS-1 fosforilasyonuna neden olmaktadır. Bu keşif IR gelişiminde IRS-1 yolunun genotipe spesifik olduğunu gösterebilir (Garcia 2009, Paziienza 2007).

HCV ile ilişkili insülin rezistansı, karaciğerde yağlanma, antiviral tedaviye direnç, hepatik fibrozis ve özefagus varisleri, hepatokarsinogenez ve HCC proliferasyonu ve ekstrahepatik bulgulara neden olmaktadır. Bu mekanizmalar hayatı tehdit etmektedir. Patojenik mekanizmalara dayanarak HCV ile ilişkili insülin direncini iyileştirici stratejiler göz önünde bulundurulmalıdır (Ian 2008).

IR KHC'li hastalarda tedaviye zayıf yanıtla ilişkilidir (Romero 2006, Kawaguchi 2007). İnsülin direnci kırılarak antiviral tedaviye yanıt artırılabilir. Ancak, SVR oranları üzerinde Biguanid ve Tiazolidin gibi insülin duyarlılığını artırıcı ajanların etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Son zamanlarda Biguanid ajan olan Metforminin HCV ile ilişkili insülin direncini kırdığı ve HCV genotip 1'li hastalarda tedavinin 24. haftasında insülin direnci için hemostatik model değerini normalleştirerek SVR oranını artırdığı rapor edilmiştir (Femandez 2009). Bir Tiazolidin ajan olan Pioglitazonun insülin direncini kırarak HCV genotip 4 lü hastalarda SVR oranını artırdığı rapor edilmiştir. Metformin ve Pioglitazonun insülin duyarlaştırıcı mekanizmaları farklı olmasına rağmen her iki ajan da HCV ile ilişkili insülin direncinden sorumlu molekül olan IRS de upregulasyona neden olmaktadır (Smith 2001). Her iki ajan da ciddi yan etkileri olduğundan sirozu olan hastalarda tavsiye edilmemektedir (Yuan 2003).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (2011 tarih ve 2011/073 sayılı etik kurul kararı) onay ve çalışmaya dahil edilen hastalardan onam alınmıştır. Tüm katılımcılar yazılı olarak bilgilendirilmiştir.

3.1. Hastalar ve izlemleri:

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine Şubat 2011-haziran 2012 tarihleri arasında başvuran KHC tanısı alan 25 hasta alındı. Hastaların 12'si erkek 13'ü kadındı. Yaş ortalamaları 53 ± 10 ' idi. KHC tanısında, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)'nin belirlemiş olduğu tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre, altı aydan daha uzun süre anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliğinin devam ettiği olgular KHC olarak tanımlandı. Çalışmaya daha önce tedavi almamış (naiv) KHC'li hastalar dâhil edildi. Hastaların tamamı HCV genotip 1b ve tamamı pegile interferon alfa 2a/2b ve ribavirin kombine tedavisi başlanan hastalar idi. HBsAg pozitifliği, anti-HIV pozitifliği, otoimmün karaciğer hastalığı, Tip 2 DM olanlar ve tiroid hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. KHC tanısı alan olgulardan, daha önce antiviral ve/veya interferon tedavisi alanlar da çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar aylık izleme alındı. Tedavi takibinde AASLD'nin belirlemiş olduğu tedaviye yanıt kriterleri kullanıldı. Buna göre;

- Tedavinin 4. haftası sonunda HCV RNA düzeyi kalitatif olarak negatif (<50 IU/ml) saptanan hastalar hızlı virolojik yanıt olarak değerlendirildi (RVR).
- Tedavinin 12.haftası sonunda HCV RNA negatif olması veya ≥ 2 log₁₀ azalma olması erken virolojik yanıt olarak kabul edildi (EVR).
- Tedavinin 12 haftası sonunda HCV RNA'da <2 log₁₀ azalma olması primer cevapsızlık olarak kabul edildi.
- Tedavinin 48. Haftasında (tedavi sonunda) HCV RNA negatif, ALT normal olması hali tedavi sonu cevap olarak kabul edildi.
- Tedavi bittikten 6 ay sonra HCV RNA'nın negatif olması durumuna kalıcı viral cevap olarak kabul edildi (SVR).

3.2. Karaciğer Biyopsisi ve Steatoz

KHC tanısı konulan hastalara kombine tedaviye başlamadan önce karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsileri derece ve evrelemenin ayrı ayrı değerlendirilmesini sağlayan ISHAK skorlaması kullanılarak deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmiştir. Tablo 3’de ishak histolojik aktivite indeksi (HAI), tablo 4 de ishak fibrozis evrelemesi verilmiştir. Yine aynı patolog tarafından karaciğer hepatik steatozu derecesi % olarak belirtildi. Fibrozis evre ≤ 2 orta hafif, fibrozis evre ≥ 3 orta ileri olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 3. Ishak Histolojik Aktivite İndeksi

İSHAK HİSTOLOJİK AKTİVİTE İNDEKSİ		
Periportal veya periseptal interface hepatiti (piecemeal nekroz)	Yok	0
	Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
	Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
	Orta (trakt ya da septaların %50’den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
	Şiddetli (trakt ya da septaların %50’den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
Konfluent nekroz	Yok	0
	Fokal konfluent nekroz	1
	Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
	Zon 3 nekroz (çoğu alanda)	3
	Zon 3 nekroz + seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
	Zon 3 nekroz + çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
	Panasiner veya multiasiner nekroz	6
Fokal (spotty) litik nekroz, apoptozis ve fokal inflamasyon	Yok	0
	1 veya daha az odak (x10’luk her büyütmede)	1
	2-4 odak (x10’luk her büyütmede)	2
	5-10 odak (x10’luk her büyütmede)	3
	10’den fazla odak (x10’luk her	4

	büyütmeye)	
Portal enflamasyon	Yok	0
	Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
	Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
	Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
	Belirgin (tüm portal alanlarda)	4

Tablo 4. Ishak Fibrozis Evrelemesi

ISHAK FİBROZİS EVRELEMESİ	Evre
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibroz genişleme ve +/- kısa fibroz septa	1
Portal alanların çoğunda fibroz genişleme ve +/- kısa fibroz septa	2
Portal alanların çoğunda fibroz genişleme ve seyrek portal-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibroz genişleme ve belirgin köprüleşme (Portal-portal yanı sıra portal-santral)	4
Belirgin köprüleşme ile seyrek nodul (inkomplet siroz)	5
Siroz	6

3.3. Mikrobiyolojik Analiz

Anti-HCV, kemilüminesans yöntemi ile vitrosEC (ortho-clinical Diagnostics) cihazında 3. kuşak anti-HCV kitleri kullanılarak çalışıldı. Serumda anti-HCV pozitifliği saptanan hastalar Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarında Cobas Amplicor HCV Cobas Taqman (Roche diagnostic systems, USA) kiti kullanılarak kantitatif HCV RNA tayini (viral yük) yapıldı. Hastaların HCV RNA' ları IU/ml olarak belirlendi. 50 IU/ml altındaki değerler negatif olarak kabul edildi. HCV RNA pozitif hastalarda HCV genotip tayini ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Perkin Elmer, ABD) aygıtı kullanılarak yapıldı. HCV RNA \leq 400000

IU/ml olanlar düşük viral yük; HCV RNA>400000 IU/ml olanlar yüksek viral yük olarak kabul edildi.

3.4. Biyokimyasal Analiz

Hastaların serum ALT, AST, GGT, lipid paneli açlık insülin ve glukoz değerleri çalışıldı. Açlık insülin değerlerini ölçmek için 5 cc venöz kan, parafin içeren biyokimya tüplerine alındı. Kanlar 5 dakika boyunca 5000 devirde santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra eppendorf tüpüne konulan serumlar çalışma gününe kadar -80 derecede derin dondurucuda saklandı. Serum açlık insülin düzeyleri Konya Sistem Laboratuvar'ında advia centaur xp cihazında otoanalizör kiti kullanılarak, kemiluminesans enzim immünometrik yöntemiyle çalışıldı. Serum örneklerinde saptanan değerler mU/L olarak kaydedildi. İnsülin direnci ölçümü için homeostaz model değerlendirilmesi (HOMA-IR= Homeostasis Model Assessment) kullanıldı.

$$\text{HOMA-IR} = \text{Açlık insülin(mU/L)} \times \text{Açlık glikoz(mg/dl)} / 405$$

HOMA-IR> 2.5 olanlarda insülin direnci olduğu kabul edildi (Dai 2009).

Diğer biyokimyasal tetkikler rutin olarak hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.5. Vücut Ağırlığı ve Boy Ölçümü

Ölçümler, hastanın kıyafetleri üstünde ve ayakta olduğu durumda yapıldı VKİ tüm hastalarda ağırlık (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı. VKİ:18,6-24,9 normal, VKİ≥25 kilolu olarak sınıflandırıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizlerinde, SPSS17 istatistik paket programıyla alfa anlam seviyesi 0.05 alınarak, kategorik iki verinin analizinde çapraz tablolar (Crosstabs) kullanıldı. Tüm analizlerde beklenen göze sayılarından en az biri 5'in altında olduğundan ki-kare (chi-square) testinde Fisher's Exact Test'in değeri dikkate alındı.

4.BULGULAR

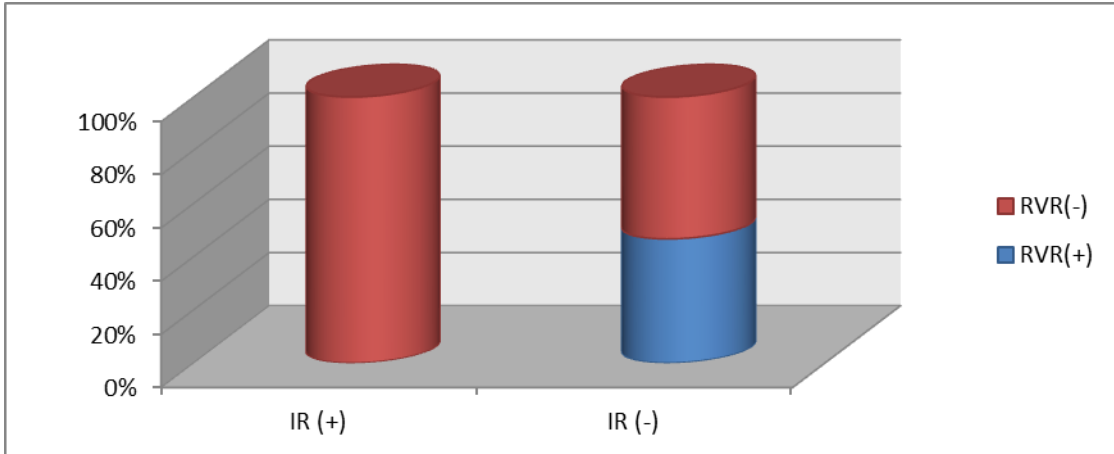
Çalışmaya 25 yeni tanı naiv kronik hepatit C'li hasta dahil edildi. Hastaların 12'si erkek 13'ü kadın olup, çalışma grubunun yaş ortalaması 53 ± 10 ' idi.

Hastalar insülin direnci olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Toplan 25 olgunun 10'unda (% 40) insülin direnci tesbit edilirken ($HOMA \geq 2.5$), 15'inde (%60) insülin direnci yoktu.

Tüm olguların 7 (% 28)'sinde RVR gelişirken, 19 (%76)'unda EVR gelişti. EVR gelişen olguların 7 (%36)'sında RVR mevcuttu. Takip edilen süre içinde 11 (%44) hastada tedavi sonu yanıt elde edildi ve 5'i SVR açısından izlenebildi. 3'ünde SVR gelişirken 2'sinde SVR elde edilemedi. SVR gelişmeyen 2 hastada İR yoktu fakat $VKI \geq 25$ di. SVR elde edilen 3 hastada İR yoktu. 1'inde $VKI \geq 25$ di. Tedavi sonu yanıt gelişen diğer 6 hastanın SVR gelişimi açısından takibi devam etmektedir.14 hastanın ise tedavileri halen devam etmektedir.

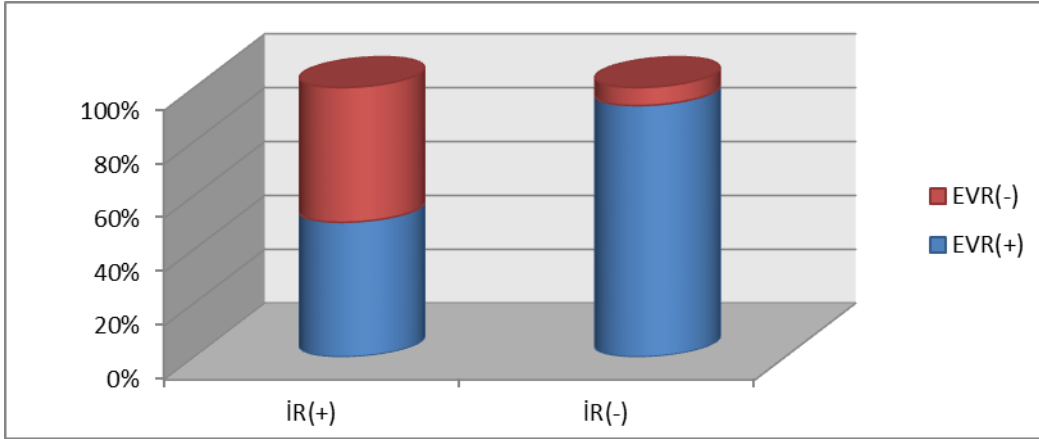
İR olan ve olmayan tüm olgular RVR gelişimi açısından karşılaştırıldı. İnsülin direnci olan olguların hiçbirinde RVR gelişmezken, insülin direnci olmayan olguların 7'sinde (% 46) RVR gelişti (grafik 1). İR olan grupta RVR gelişimi İR olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük çıktı ($p=0,02$).

Grafik 1. İnsülin direnci ile hızlı virolojik yanıt arasındaki ilişki



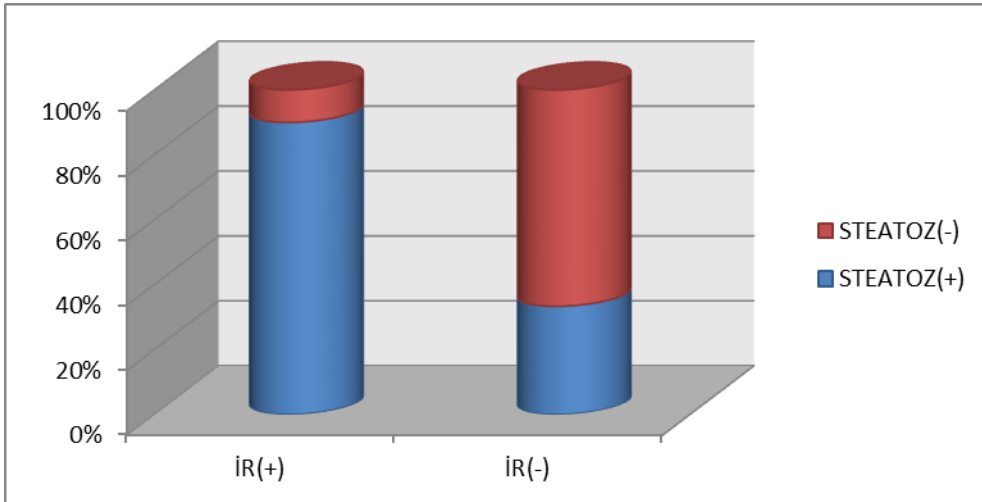
İR olan grubun 5 (%50)'inde EVR gelişirken, İR olmayan grubun 14 (%93)'ünde EVR gelişti (grafik 2). EVR gelişimi İR olmayan grupta anlamlı olarak yüksekti ($p=0,023$).

Grafik:2 İnsülin direnci ile erken virolojik yanıt arasındaki ilişki



25 olgunun 14 (% 56)'ünde karaciğerde steatoz tesbit edildi. Steatoz tesbit edilen olguların 9 (% 64)'unda insülin direnci vardı. İR olan grubun 9 (%90)'unda steatoz mevcuttu (grafik 3). İR ile steatoz arasında anlamlı bir ilişki vardı (p=0,01). Steatoz tesbit edilen olguların 10 (% 71)'unda VKİ \geq 25 di. Steatoz tesbit edilen olguların 10 (%71)'unda EVR gelişti. EVR gelişimi açısından steatoz olmayan gruba göre anlamlı fark yoktu (p=0,6).

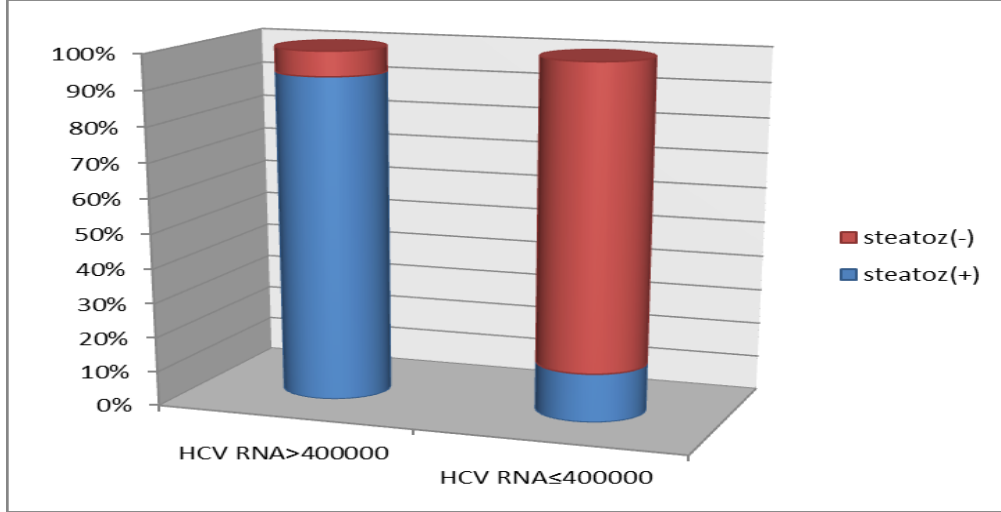
Grafik:3 İnsülin direnci ile steatoz arasındaki ilişki



HCV RNA seviyesi ile steatoz arasındaki ilişkiye baktığımızda HCV RNA seviyesi > 400000 IU/ML olan grubun 16 (% 93)'sında hepatosteatoz tesbit edilirken HCV RNA seviyesi \leq 400000 IU/ML olan grubun 1 (% 14)'inde steatoz mevcuttu (Grafik 4). HCV

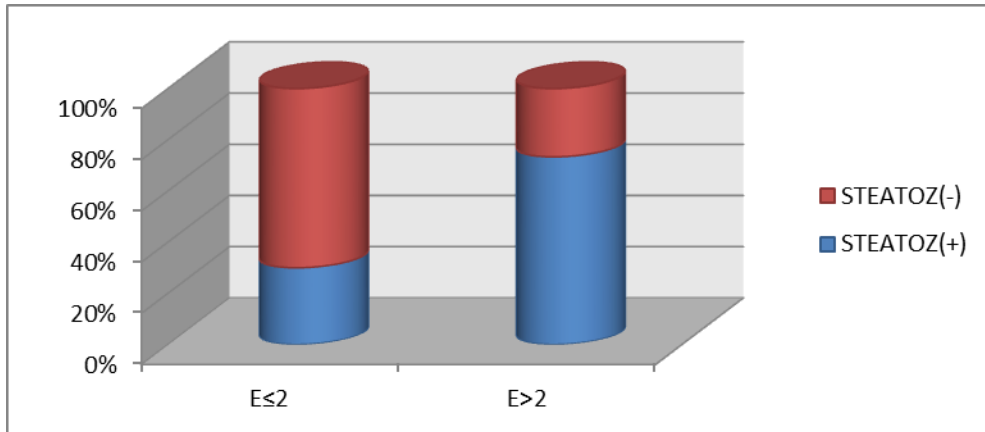
RNA seviyesi ≤ 400000 IU/ML olan gruba göre karşılaştırıldığında, steatoz HCV RNA seviyesi > 400000 IU/ML olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,02$).

Grafik:4 HCV RNA seviyesi ile steatoz arasındaki ilişki



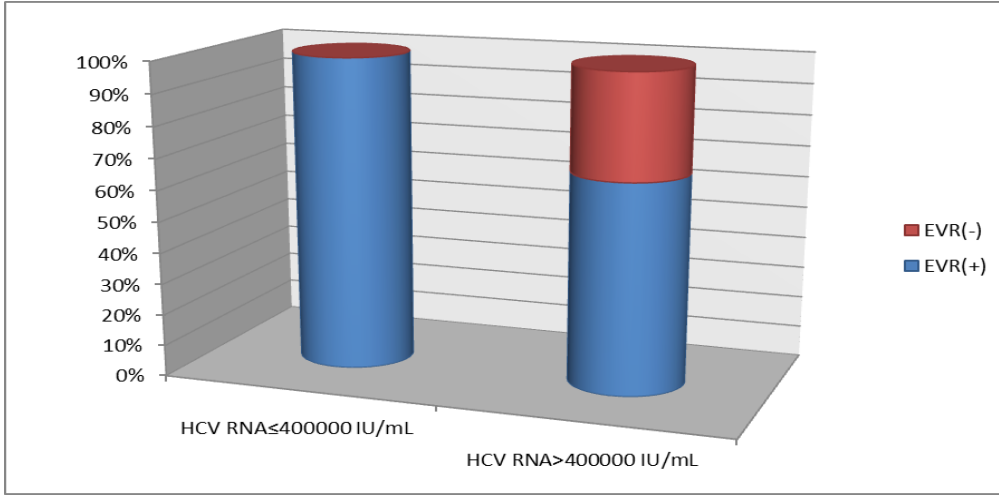
Olguların 15 (% 60)'inde fibrozis düzeyi evre 3 ve üzeriydi. Bu grubun 10 (%66)'unda hepatosteatoz tesbit edildi (Grafik 5). Fibrozis evresi 2 ve altında olan grubun 3 (% 30)'ünde hepatosteatoz tesbit edildi. Fibrozisi ileri evre olan grupta steatoz anlamlı derecede artmıştı. ($p=0,04 < 0,05$).

Grafik 5. Fibrozis ile Steatoz arasındaki ilişki



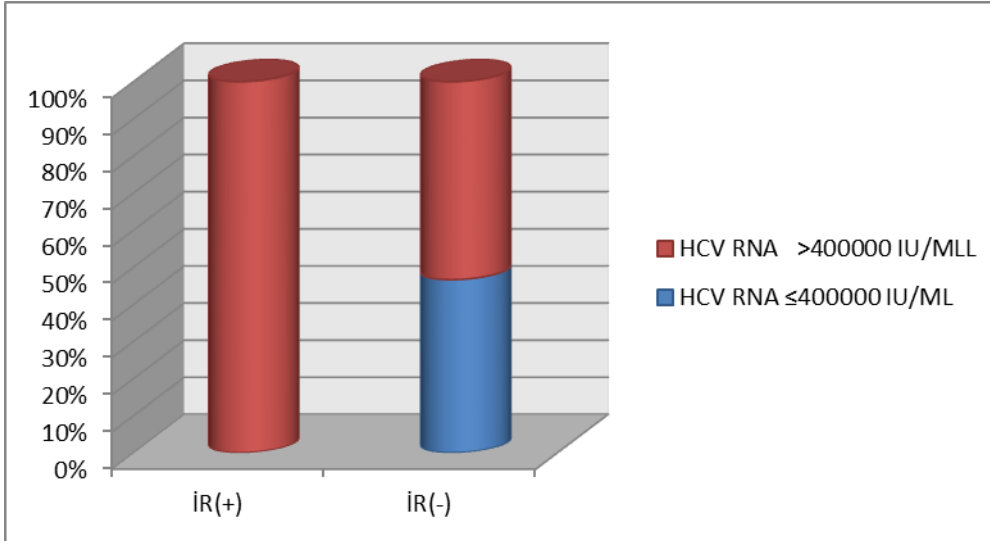
HCV RNA seviyesi >400000 IU/ml olan 18 hastanın 12'sinde (%67) sinde EVR saptandı. HCV RNA ≤ 400000 IU/ml olan 7 hastanın tamamında EVR gelişti (grafik 6). HCV RNA seviyesi ile EVR arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,137$).

Grafik 6. HCV RNA seviyesi ile erken virolojik yanıt arasındaki ilişki



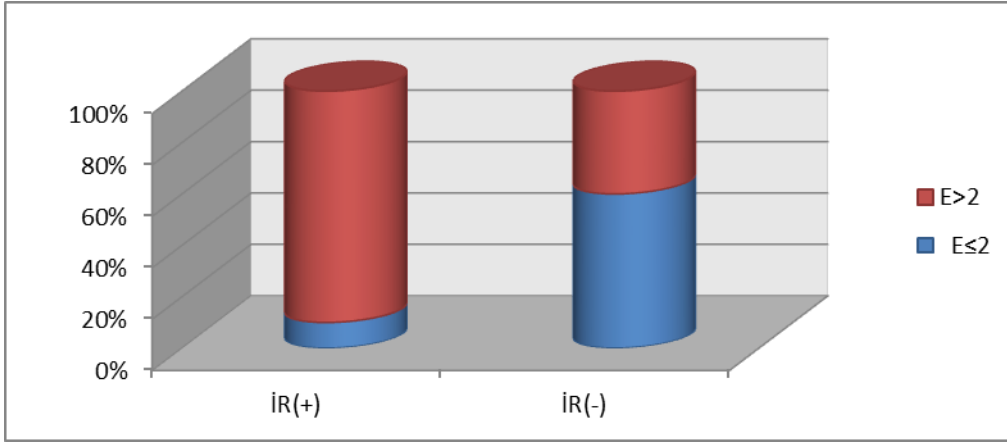
İnsülin direnci olan grubun tamamında HCV RNA >400000 IU/ML iken, İR olmayan grubun 8 (%53.3)'inde HCV RNA >400000 IU/ML idi (Grafik 7). İR olan grupta HCV RNA seviyesi İR olmayan gruba göre anlamlı derecede artmıştı (p=0,02).

Grafik 7. İnsülin direnci ile HCV RNA seviyesi arasındaki ilişki



İnsülin direnci olan grubun 9 (%90)'unda fibrozis evresi orta ileri düzeydeydi. Fibrozis evresi orta hafif olan olguların 13 (%90)'ünde İR yoktu (grafik 8). İR olmayan grupla karşılaştırdığımızda İR olan grupta fibrozis anlamlı derecede yüksekti (p=0,018).

Grafik 8.İnsülin direnci ile fibrozis arasındaki ilişki.



VKİ \geq 25 olan 17 olgunun 12 (% 71)'inde EVR gelişmiştir. İstatistiksel olarak baktığımızda artmış VKİ ile EVR arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi ($p=0,6$). VKİ \geq 30 olan 7 olgumuzun 4'ünde EVR gelişti.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığının temel nedenlerinden biridir. Tüm dünyada yaklaşık 180 milyon kişi HCV ile enfekte durumdadır (Ghany 2009). Kronik hepatit C enfeksiyonu tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır. İkincil amaçlar ise enfeksiyon komplikasyonlarını önlemektir. Tedavide üçüncül bir amaç tedavi öncesi SVR etkileyen değiştirilebilir faktörleri belirleyerek tedaviye başlama kararı almaktır. HCV'li hastalarda konağa ait faktörler ve viral faktörler tedavi sonucunu etkilemektedir. Bu faktörler; tedavi başlangıcındaki viral yük, yaş, cinsiyet, ırk, genotip, vücut kitle indeksi, insülin direnci, hepatik steatoz ve hepatik fibrozu içerir (Berg 2003, Manns 2001).

Antiviral tedavi takibinde EVR elde edilmesi tedaviye cevabı etkileyen önemli bir belirteçtir (Castera 2004). EVR gelişmeyen hastalarda SVR gelişme şansı % 3 olarak bulunmuş ve bu nedenle EVR gelişmeyen hastalarda tedavinin devamı hem maliyet hem de yan etkiler düşünüldüğünde çok daha anlamlı bulunmuştur (Alberti 1999). EVR gelişmesi SVR gelişeceği anlamına gelmemektedir. Davis ve arkadaşlarının (2003) KHC'li hastalarda EVR gelişimi ile ilgili yaptıkları çalışmada EVR gelişen hastaların %72'sinde SVR geliştiğini saptamışlardır. HCV Genotip 1 hastaların RVR ve EVR oranları HCV genotip 2 veya 3 olan hastalarda anlamlı olarak daha düşüktür. RVR, SVR üzerinde EVR gibi benzer prediktif değere sahiptir. Genotip, RVR ve EVR antiviral tedavinin etkisini öngörmek için bağımsız faktörler olmuştur (Yu 2007). RVR, HCV genotip 1 hastalarda SVR için güçlü bir prediktif faktördür. De Segadas ve arkadaşlarının (2009) hızlı virolojik yanıt ile kalıcı virolojik yanıt arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada RVR gelişen hastaların % 75'de SVR saptamışlardır. Bizim çalışmamızda olgularımızın %28 sinde RVR gelişirken, % 76 sında EVR gelişti ve % 24'ü primer cevapsızdı. EVR gelişen grubun ise % 36 sında RVR gelişmişti. 4. haftada RVR ve 12. haftada EVR elde edilen hastalarda tedavi sonu yanıt oranları daha yüksektir. Çalışmamızda olguların %44'ünde tedavi sonu yanıt alınmıştır. %66 olgunun yanıt değerlendirmesi halen devam etmektedir. Tedavi sonu yanıt elde edilen olguların %45'i SVR açısından değerlendirildi. % 40'ında SVR gelişmezken %60'ında SVR gelişmiştir. SVR gelişmeyen olgularda RVR gelişmemiş olup bu hastalarda İR yoktu; fakat VKİ> 30 idi. SVR gelişen olgularda RVR gelişmişti. RVR, SVR gelişimini öngörmek için iyi bir belirteçtir fakat bizim çalışmamızda sadece 5 hasta SVR açısından değerlendirilebildiği için olgu sayısının yetersiz olmasından dolayı istatistiksel olarak ilişkilendirilememiştir.

İR varlığı KHC'li hastalarda tedaviye zayıf yanıtla ilişkilidir . İR ile RVR arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma vardır. Alessandro ve ark. (2009) çalışmasında yaş, GGT düzeyleri, viral yük, yağlanma, fibrozis ve HOMA-İR anlamlı tek değişkenli analizde RVR ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada İR'nin güçlü bağımsız RVR belirleyicisi olduğu belirlenmiştir. Ziada DH ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında, RVR, EVR ve SVR; IR olmayan KHC'li hasta grubu ile karşılaştırıldığında IR olan KHC'li hasta grubunda bu yanıtlar anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda IR olan hastalarda EVR oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sonuçlarımız Ziada DH ve arkadaşlarının (2012) ve Alessandro ve ark (2009) sonuçları ile uyumlu olup IR'nin RVR ve EVR ile dolayısıyla tedaviye zayıf yanıtla ilişkili olduğunu göstermektedir.

HCV'nin kor protein ekskresyonu mikrozomal trigliserid transfer protein aktivitesini azalttığı gösterilmiş ve böylece VLDL sekresyonunu azaltarak yağlanmaya neden olduğu belirtilmiştir. KHC de steatoz diğer viral hepatitlerden daha fazla görünmektedir (Adinolfi 2001 b, Malhotra 2000, L Castera 2003). Steatoz ile KHC arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda literatür bilgisi bulunmakta olup bu hastalarda steatoz %48-70 oranlarında bildirilmiştir (F.Friedenberg 2003). Bizim çalışmamızda da steatoz KHC'li hastalarda % 56 oranında saptanmıştır. Sonuçlarımız literatürlerde bildirilen steatoz oranları ile uyumludur. KHC'li hastalarda hepatik steatoz, metabolik ve HCV kaynaklı olarak iki formda karşımıza çıkmaktadır. Obezite ve insülin direnci metabolik steatozun nedenlerindedir. IR ve steatoz kronik hepatit C'de antiviral tedaviye yetersiz cevapta bağımsız belirleyicilerdir. KHC'li hastalarda karaciğer yağlanması neden olduğu düşünülen lipid metabolizma bozukluklarının en önemli nedeni IR'dir (Enjoji 2012). Klinik olarak, KHC hastalarında hepatik steatoz ve insülin direnci; hepatik fibrozis, hepatosellüler karsinom sıklığında artma ve pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu tedavisine zayıf yanıt ile ilişkilidir (J.M.Hui 2003). Bizim çalışmamızda IR olan olgularda % 90 hepatotseatoz saptanırken, IR olmayan olguların % 40' da hepatostetoze saptandı. Çalışmamızda IR olan olgularda hepatotseatoz IR olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız diğer çalışma sonuçları ile paralellik göstermekte olup IR ve steatoz arasındaki yakın ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Viral yük miktarı ile steatozun şiddetlenebileceği gösteren çalışmalar olduğu (Poynard 2003 b) gibi viral yük ile steatoz arasında ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da vardır (Adinolfi 2001, Houigan 1999). Masarone ve ark.'nın (2007) HCV RNA değerleri ile hepatik steatoz arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmasında; steatoz ile HCV RNA düzeyi

arasında bir ilişki saptayamamışlardır. Literatürlere de baktığımızda HCV nin hepatosteatoz üzerine direkt etkisi olmakla beraber, hastaya bağlı metabolik faktörlerin hepatik steatoz üzerinde majör rol oynadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise HCV RNA yüksek olan grupta steatoz belirgin yüksek bulunmuştur. Sonuçlarımız bazı literatür sonuçları (Poynard 2003 b) ile uyumlu olmakla beraber HVC RNA düzeyleri ile steatoz arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmaların (Fujie 1999, Hickman 2003 , Adinolfi 2001 , Houigan 1999) olması nedeniyle, bu konuda kesin bir sonuca varabilmek için metabolik faktörlerin benzer olduğu daha fazla sayıda olgudan oluşan geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Kronik C hepatitinde steatozun histolojik aktivite ve fibrozisi artırdığı, fibrozis derecesi ile steatoz derecesi arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (Gordon 2005). Wieslaw K ve arkadaşlarının (2003) yaptıkları çalışmalarında yağlanması olan KHC hastalarında fibroz daha fazla görülmüştür. Hepatik steatozun fibrozis üzerinde etkisinin olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (Köklü 2006). Bizim çalışmamızda ise olguların %60'ında fibrozis orta ileri evredeydi ve bu grubun %66'sında hepatosteatoz saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup: fibrozis ile steatoz arasındaki anlamlı ilişkiyi ortaya koymaktadır. Literatürlerin çoğunluğunda desteklediği gibi hepatik steatoz ister viral ister metabolik nedenlere bağlı olsun karaciğerde fibrozisin ilerlemesini hızlandırmaktadır ve tedaviye yanıtı etkilemektedir. Klinisyenler olarak steatozun da KHC hastaların yönetiminde yol gösterici faktör olarak göz önünde bulundurmanın uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Kronik hepatit C'li hastalarda HCV RNA düzeyi tedavi yanıtının önemli bir belirleyicisidir (Uccelline 2012). Jensen ve arkadaşları (2006) 24 hafta süreyle tedavi edilen hastaların, HCV viremisinin düşük olanların (≤ 600.000 IU / mL) , HCV viremisi daha yüksek (> 600.000 IU / mL) olanlara göre RVR sağlanması olasılıklarının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ferenci ve arkadaşlarının (2008) yaptığı, HCV genotip 1 ve 4'lü 516 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada; genç yaş, düşük vücut ağırlığı, ve düşük bazal HCV RNA ($\leq 400,000$ IU / ml) seviyesi olan hastalarda RVR gelişim oranı anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Bizim çalışmamızda HCV RNA seviyesi ile EVR ve RVR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak olgu sayımızın düşük olması nedeniyle HCV RNA düzeyinin tedaviye yanıtın belirleyicisi olup olmadığına karar verebilmek için geniş kapsamlı çalışmalara gerek olduğunu

düşünmekteyiz. Ayrıca HCV RNA seviyesinden bağımsız olarak bir çok faktör tedaviye yanıtı etkilemektedir.

İR'nin yüksek serum HCV RNA düzeyleri, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterdiğini kanıtlayan (Grigorescu 2008) çalışmalar olduğu gibi, tersini gösteren çalışmalarda vardır (Tsochatzis 2009, Hao 2011). Hsu CS ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada yüksek HCV RNA düzeyleri KHC hastalarında İR varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Yine Moucari R ve arkadaşlarının da (2008) yaptıkları çalışmada İR'nin yüksek HCV RNA seviyesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise İR ve metabolik sendromun HCV genotip 1 veya 2 enfeksiyonu olan kronik hepatit C hastalarında serum HCV RNA düzeyi ile ilişkisi bulunmamıştır (Hao 2011). Bizim çalışmamızda insülin direnci olan grubun tamamında HCV RNA >400000 IU/ML iken, İR olmayan grubun 8 (%53.3)'inde HCV RNA >400000 IU/ML idi. Sonuçlarımız HCV RNA düzeyi ile İR arasındaki korelasyonu gösteren literatür sonuçları (Moucari 2008, Hsu 2008) ile uyumludur.

Birçok literatürde İR, fibrozisde ilerleme ile ilişkisi gösterilmiştir. Hull MV ve arkadaşlarının (2008) 158 hastada yaptıkları çalışmada İR ile hepatik fibrozisde ilerleme arasında güçlü bir ilişki saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da İR olan grupta fibrozis anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup Hull MV ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Obezite metabolik sendromun önemli bir bileşenidir ve insülin direncinin patogenezinde rol oynamaktadır. Obezite ve beraberinde insülin direnci, hiperlipidemi ve artmış TNF-alfa düzeyi, steatoz ve daha fazla hepatosit zedelenmesine sebep olmaktadır (Fassio 2004). KHC'li hastalarda antiviral tedaviye kötü yanıtta sorumlu değiştirilebilir risk faktörlerindedir. Kim YJ ve arkadaşlarının (2012) HCV genotip 2 ve 3 olan hastalarda yaptıkları çalışmada vücut kitle indeksinin 25 ve üzeri olmasının SVR'yi etkileyen tek bağımsız faktör olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da olguların %68'inde VKİ \geq 25 idi. Bunların %71 de EVR gelişmiş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Olgu sayısının daha fazla olduğu kapsamlı çalışmalar ile VKİ ile tedaviye yanıtın öngörülebileceğinin ortaya konulmasının mümkün olabileceği kanısındayız.

KHC'i hastalarda kilo regülasyonu sağlanarak hastaların hepatik fibrozis artış hızı yavaşlatılabilir. Ayrıca antiviral tedavi öncesi veya eş zamanlı olarak kilo redüksiyon

programının uygulanması ile antiviral tedavi yanıtında artış olabileceği öngörülmektedir. Böylelikle KHC'li hastaların yaşam süresi ve kalitesi artırılabilir. Belki ileriki dönemde daha geniş sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarla karaciğer biyopsisi gibi invaziv bir yöntem kullanılmadan hastanın VKİ değerine bakılarak, hepatik steatoz ve fibrozis derecesini tahmin edebilmek mümkün olacaktır.

Sonuç olarak HCV genotip 1'li hastaların SVR oranları diğer HCV genotiplerine göre daha düşüktür. Hem tedavi süresi ve maliyeti hem de tedavi yan etkileri göz önüne aldığımızda hem hasta için hem klinisyenler için zor bir süreçtir. Bu süreci başarılı bir şekilde tamamlamak için KHC yönetiminde, tedavi öncesi değiştirilebilir faktörleri (insülin direnci, artmış vücut kitle indeksi, hepatosteatoz vb...) belirleyip, modifiye ettikten sonra(insülin direncini kırmak, kilo vermek vb...) tedaviye başlamanın kalıcı virolojik yanıt oranlarının artacağı kanısında olmakla birlikte bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6.KAYNAKLAR:

- Adinolfi LE, Gamberdalla M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001; 33 (6):1358-64.(a)
- Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, Tripodi MF, Marracino M. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig.Dis sci* 2001; 46(8): 1677-83(b)
- Akıncı E, Bodur H. HCV İnfeksiyonunda Klinik ve Tanı. In *Viral Hepatit 2007*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E edt. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2007 1. Baskı*, S:220-26.
- Akkız H. Epidemiyoloji ve Korunma. In *Viral Hepatit 2003*. Tekeli E, Balık İ edt. *Viral hepatitle savaşım derneği 2003. Birinci Baskı*. S:199-221.
- Alberti A, Chemello L, Benvengu L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatology* 1999;31 (1):17-24
- Alessandro Grasso et al. Insulin resistance predicts rapid virological response in non-diabetic, non-cirrhotic genotype 1 HCV patients treated with peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *Journal of Hepatology* 2009;51:984–90
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17): 2436-41
- Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with analysis of risk factors. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
- Arman D. Kronik Hepatit C İnfeksiyonu. In *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Köksal İ, Leblebicioğlu H edt. *Bilimsel Tıp Yayınevi*. 2007;137-45.
- 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: 600-9
- Bigam DL, Pennington JJ, Carpentier A, Wanless IR, Hemming AW, Croxford R et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology*. 2000;32(1):87-90.
- Brau N, Bini EJ, Currie S et al. Black patients with chronic hepatitis C have a lower sustained viral response rate than non-blacks with genotype 1, but the same with genotypes 2/3, and this is not explained by more frequent dose reductions of interferon and ribavirin, *J Viral Hepat* 2006; 13(4):242-9.
- Bruno S, Stroffolin T, Colombo M, et al. On behalf of the Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007;45: 579-87.

- Castéra L, Hézode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut*. 2004;53(3):420-4.
- Çelik İ, Akbulut A. Kronik Hepatit C İnfeksiyonu. In *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Köksal İ, Leblebicioğlu H ed. Bilimsel Tıp Yayınevi.2007: 121-36.
- Christen V, Treves S, Duong FH, Heim MH: Activation of endoplasmic reticulum stress response by hepatitis viruses up-regulates protein phosphatase 2A. *Hepatology* 2007;46(2):558-65.
- Cholet F, Noursbaum JB, Richecoeur M, Oger E, Cauvin JM, Lagarde N, Robaszkiewicz M, Gouerou H. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004 ; 28 (3): 272-8.
- Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of HBV. *Gut* 1999;45:481-82.
- Corey KE, Mendez-Navarro J, Gorospe EC, Zheng H, Chung RT. Early treatment improves outcomes in acute hepatitis C virus infection: a meta-analysis, *J Viral Hepat* 2010;17(3):201-7
- Dai et al. Insulin resistance predicts response to peginterferonalpha/ ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology* 2009;50: 712–18
- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-52
- De Segadas, Soares JA, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Nabuco LC, Brandão-Mello CE, et al. Is the rapid virologic response a positive predictive factor of sustained virologic response in all pretreatment status genotype 1 hepatitis c patients treated with peginterferon-alpha2b and ribavirin? *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(4):362-6.
- Diago M, Oliveira A, Sola R, et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alpha2a (40 kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 899- 906.
- Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C impact on clinical management. *Hepatology* 2000;31:101-108
- Diehl S, Rincón M. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation. *Mol Immunol*. 2002 Dec;39(9):531-6.
- Di Marco V, Craxi A. Antiviral treatment of HCV cirrhosis. *Hepatology* 2005; 2: 35-40
- D'Souza R, Sabin C.A, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1509–15.

- Enjoji M, Kohjima M, Kotoh K, Nakamuta M. Metabolic disorders and steatosis in patients with chronic hepatitis C: metabolic strategies for antiviral treatments. *Int J Hepatol*. 2012;264017.
- Enomoto N, Maekawa S. HCV genetic elements determining the early response to peginterferon and ribavirin therapy. *Intervirology* 2010;53(1):66-9.
- Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-6.
- Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-33.
- Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135(2):451-8.
- Fernández-Rodríguez CM, Solà R, García-Samaniego J, Herrerías JM, De la Mata M, Moreno-Otero R, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009; 50: 1702-708
- F.Friedenberg, S. Pungpapong, N. Zaeri et al The impact of diabetes and obesity on liver histology in patients with hepatitis C. *Diabetes Obes Metab*.2003;5(3):150-5.
- Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55(1):69-75.
- Fujie H, Yotsuyanagi H, Moriya K. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J Med Virol* 1999; 59 (2): 141-5.
- García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann Hepatol* 2009;8:13-20.
- George S.L, Bacon B.R, Brunt EM, Mihindukulasuriya K.L, 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;49:729–38
- Georgopoulou U, Tsitoura P, Kalamvoki M, Mavromara P: The protein phosphatase 2A represents a novel cellular target for hepatitis C virus NS5A protein. *Biochimie* 2006;88(6):651-62
- Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance, *Gastroenterology* 2003;125(1):80-8.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009 Apr;49(4):1335-74.

- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB and American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for Study of Liver Diseases, *Hepatology* 2011;54(4): 1433-44.
- Gong G, Waris G, Tanveer R, Siddiqui A: Human hepatitis C virus NS5A protein alters intracellular calcium levels, induces oxidative stress, and activates STAT-3 and NF-kappa B. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(17):9599-604.
- Gordon A. Steatosis in chronic hepatitis B and C. Predictors, distribution and effect on fibrosis. *Journal of Hepatology*, 2005; 43(1): 38-44
- Grigorescu M, Radu C, Crișan D, Grigorescu MD, Serban A, Neculoiu D, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin level in patients with chronic hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:147-54
- Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2002;17:476–81.
- Hao-Chun Huang, Chia-Sheng Chuang, Yung-Yu Hsieh, Te-Sheng Chang, Kuo-Liang Wei, Chien-Heng Shen et al. Serum HCV RNA Level Is Not Associated with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Chronic Hepatitis C Patients with Genotype 1 or 2 Infection. *Chang Gung Med J* 2011;34:487-95
- Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald G.A, Purdie DM, Prins JB, Ash S, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut.* 2002 ; 51 (1): 89-94.
- Hickman IJ, Powell EE, Prins JB, Clouston AD, Ash S, Purdie DM, et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J Hepatol.* 2003 ; 39 (6):1042-8.
- Hiroshi Noto, Philip Raskin. Hepatitis C infection and diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006 ;20 (2): 113-20
- Hotamisligil GS: The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999;245(6):621-5.
- Houigan LF, Macdonald G.A. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29 (4) 1215-19.
- Hsu CS, Liu CJ, Liu CH, Wang CC, Chen CL, Lai MY. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:271-7
- Hull MW, Rollet K, Moodie EE, Walmsley S, Cox J, Potter M, et al. Insulin resistance is associated with progression to hepatic fibrosis in a cohort of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS.* 2012 26(14):1789-94
- Hwang SJ. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16 (2): 190-5.

- Ian Homer Y. Cua, Jason M. Hui, James G. Kench, and Jacob George. Genotype-Specific Interactions of Insulin Resistance, Steatosis, and Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2008;48:723-31
- Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kD)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43(5):954-60.
- Jigo, .Feng, Z. Modulation of cellular immune response against hepatitis C virus nonstructural protein 3 by cationic liposome encapsulated DNA immunization. *Hepatology*. 2003 ;37(2):452-60
- J. M. Hui, A. Sud, G. C. Farrell et al. "Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression," *Gastroenterology* 2003;125(6):1695–704.
- Jules L. Dienstag. Chronic Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2010;1593-612.
- Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632-8. (a)
- Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006; 43: 923-31.(b)
- Kasprzak A, Adamek A: Role of hepatitis C virus proteins (C, NS3, NS5A) in hepatic oncogenesis. *Hepatology Res* 2008;38(1):1-26.
- Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S et al. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 570-76
- Kim YJ. Et al. Body mass index and nonresponse to antiviral treatment in Korean patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *Chonnam Med J*. 2012;48(1):21-6
- Köklü S ve ark. KHC Virüsü Enfeksiyonuna Eşlik Eden Karaciğer Yağlanması Konakçı ve Virüse Ait Nedenleri ve Tedavi Cevabına Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:9-14
- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*. 2009; 29 (Suppl 19): 74-81
- L Castera, C Hezode, F Roudot-Thoraval, et al Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut*. 2003; 52(2): 288-92.

- Leandro G, Mangia A, Hui J et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006;130:1636–642
- Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006;35:295–300.
- Machado MV, Cortez-Pinto H. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2009;8:67-75.
- Malhotra V, Sakhuja P, Gondal R, Sarin SK, Siddhu M, Dutt N. Histological comparison of chronic hepatitis B and C in an Indian population. *Trop Gastroenterol* 2000; 21:20-1
- 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;358:958-65.
- Masarone M, La Mura V, Bruno S, Gaeta GB, Vecchione R, Carrino F, et al. Steatohepatitis is associated with diabetes and fibrosis in genotype 1b HCV-related chronic liver disease. *J Viral Hepat.* 2007 ;14(10):714-20.
- Matteheaws DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from 60 fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.*1985;28:412-19
- Mehta SH, Cox A, Hoover DR et al. Protection against persistence of hepatitis C. *Lancet* 2002;359:1478–483
- Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T. Et al. Involvement of the PA28 \square Dependent Pathway in Insulin Resistance induced by Hepatitis C Virus Core Protein. *J Virol* 2007; 81(4):1727-735
- Monto A, Alonzo J, Watson J.J, Grunfeld C, Wright T.L. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus and alcohol. *Hepatology* 2002; 36 (3):729-36
- Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-23.
- Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Malinverni R et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in nondiabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.*2005 ; 42 (1): 41-6.
- Nadia Bouzgarrou, Elham Hassen. Combined effect of pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms on susceptibility to liver cirrhosis in Tunisian HCV-infected patients *Hepatol Int.* 2011 June; 5(2): 681–87

- Nasu A, Marusawa H, Ueda Y et al. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing, PLoS One 2011;6(9):e24907.
- Negro F. Steatosis and insulin resistance in response to treatment of chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2012;19 (1):42-7
- Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. Hepatology 2001;33: 321–27.
- Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zyckerman AJ(eds). Viral Hepatitis 3 ed.Massachusetts, USA: Blackwell Publishing 2005;407-25.
- Pal S, Polyak SJ, Bano N, Qiu WC, Carithers RL, Shuhart M et al. Hepatitis C virus induces oxidative stress, DNA damage and modulates the DNA repair enzyme NEIL1. J Gastro Hepatol 2010;25(3):327-634.
- Patton HM, Patel K, Behling C et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. J. Hepatol. 2004; 40: 484–90
- Pazienza V, Clement S, Pugnale P, et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate I through genotype-specific mechanisms. Hepatology 2007;45:1164-171.
- Post J, Ratnarajah S, Lloyd AR. Immunological determinants of the outcomes from primary hepatitis C infection. Cell Mol Life Sci. 2009 Mar;66(5):733-56.
- Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral Hepatitis C Lancet.2003;362(9401):2095-100.(a)
- Poynard T, Ratziu V, Mc Hutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. Hepatology. 2003;38 (1): 75-85.(b)
- Ratziu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, Poynard T. Study group. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2003 Dec; 39 (6): 1049-55.
- Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. World J Gastroenterol 2006;12: 7075-80
- Roy D, Bloom, Vinaya Rao†, Francis Weng, Robert A. Grossman, Debbie Cohen and Kevin C. Mange. Association of Hepatitis C with Posttransplant Diabetes in Renal Transplant Patients on Tacrolimus. J Am Soc Nephrol 2002;13: 1374–380
- Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. Gut 2004; 53: 406–12
- Serfaty L, Andreani T, Gral P, Carbonell N. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2001; 34 (3): 428-34.

- Shinn-Jang Hwang and Shou-Dong Lee. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2011;26(1): 96–101
- Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S et al. 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.
- Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic Improvement of Fibrosis in Patients with Hepatitis C Who Have Sustained Response to Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517–24.
- Shuart MC, Gretch DR. Hepatitis C and G viruses. *Manual of Clinical Microbiology*.2003;8 th : 1480- 94.
- Sıla Akhan Hepatit C Virusu. In *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitapevleri 2008. S:1911-929.
- Smith U, Gogg S, Johansson A, Olausson T, Rotter V, Svalstedt B. Thiazolidinediones (PPARgamma agonists) but not PPARalpha agonists increase IRS-2 gene expression in 3T3-L1 and human adipocytes. *FASEB J* 2001; 15: 215-20
- Sterling RK, Sulkowski MS. Hepatitis C virus in the setting of HIV or hepatitis B virus coinfection. *Semin Liver Dis* 2004; 24(2):61–78.
- Sünbül M. HCV İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Korunma. In *Viral Hepatit 2007* (1. Baskı) :208-19.
- Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. İn: Yücel A, Tabak F (Eds). *İstanbul Bulaşıcı Hastalıklar Savaşım Derneği* 1998;11: 21-30.
- Thimme R, et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis J *Exp Med*, 2001; 194(10): 1395-406.
- Thomas DL, Ray SC. Hepatitis C. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. New York, NY: ChurchillLivingstone; 2010; 2157-185.
- 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(1):120-9.
- Thoren F, Romero A, Lindh M, Dahlgren C, Hellstrand K: A hepatitis C virus encoded, nonstructural protein triggers dysfunction and apoptosis in lymphocytes: role of NADPH oxidase-derived oxygen radicals. *J Leukoc Biol* 2004;76(6):1180-6
- Topçu A.W. Söyletir G. Doğanay M. Hepatit C Virüsü .*Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 2008;3:1911-28
- Toyoda H, Kumada T, Tada T et al. Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load, *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(6):1072-8.

- Tsochatzis E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Triantos C, Zisimopoulos K. Serum HCV RNA levels and HCV genotype do not affect insulin resistance in nondiabetic patients with chronic hepatitis C: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:947-54.
- Uccellini L, Tseng FC, Monaco A, Shebl FM, Pfeiffer R, Dotrang M, Buckett D et al. HCV RNA levels in a multiethnic cohort of injection drug users: Human genetic, viral and demographic associations. *Hepatology*. 2012;56(1):86-94.
- Wiese M, Grüngreiff K, Güthoff W et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany-a 25-year multicenter study, *J Hepatol* 2005;43(4):590-8.
- Wieslaw K, Antoinette U, Magdalena C, Dorota M, Katarzyna P. The significance of hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2003;38:119-424.
- Wonseok Kang and Eui-Cheol Shin Clinical Implications of Chemokines in Acute and Chronic Hepatitis C Virus Infection *Yonsei Med J* 2011;52(6):871-78.
- Yenen ŞO. Hepatit C Virusü. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2002; S:1377-400.
- Yuan L, Ziegler R, Hamann A. Metformin modulates insülin post-receptor signaling transduction in chronically insulintreated Hep G2 cells. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 55-60
- 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(6):832-6
- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44(1):97-103
- Ziada DH, El Saadany S, Enaba M, Ghazy M, Hasan A. The interaction between insulin resistance, liver fibrosis and early virological response in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(6):325-9
- Zumsteg U, Frigerio S, Hollander GA. Nitric oxide production and Fas surface expression mediate two independent pathways of cytokine-induced murin beta-cell damage. *Diabetes* 2000; 49: 39

