



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK**  
**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK VİRAL HEPATİT C'Lİ HASTALARDA *IL28B*'NİN İNTERFERON**  
**TEDAVİSİNE YANITLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Gülay ÇEKİÇ MOR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2015**



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK**  
**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK VİRAL HEPATİT C'Lİ HASTALARDA *IL28B*'NİN İNTERFERON**  
**TEDAVİSİNE YANITLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Gülay ÇEKİÇ MOR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2015**



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK**  
**MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK VİRAL HEPATİT C'Lİ HASTALARDA *IL28B*'NİN İNTERFERON**  
**TEDAVİSİNE YANITLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Gülay ÇEKİÇ MOR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Reşit MISTIK**

**Bursa-2015**

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	37
Bulgular.....	44
Tartışma ve Sonuç.....	61
Kaynaklar.....	71
Teşekkür.....	81
Özgeçmiş.....	82

## ÖZET

Hepatit C virüsü (HCV) tüm dünyada yaklaşık 170 milyon insanı enfekte eden ve %70-80 oranında kronik enfeksiyona sebep olarak siroz ve hepatosellüler karsinoma ilerleyen bir hepatit etkenidir. Günümüzde HCV'ye yönelik etkin bir aşı henüz geliştirilmemiştir. Bu sebeple kronik HCV enfeksiyonunun etkin ilaçlarla tedavi edilmesi gerekmektedir. Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda standart pegile-interferon alfa ve ribavirin içeren ikili tedavi rejimi ile hastaların ancak %40-50'sinde kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilmektedir. İnterferon alfa tedavisine yanıtı etkileyen ve konak genomunda 19. kromozomda bulunan *IL28B* geni ve bu gen yakınındaki single nucleotide polymorphism (SNP)'lerin kalıcı viral yanıt üzerine etkileri daha önce bazı çalışmalarda (Genome-wide Association Studies, GWAS) gösterilmiştir.

Bu çalışmada bölgemizde standart ikili tedavi alan hastalarda *IL28B* rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri ve KVY üzerine etkileri araştırıldı. Çalışmaya kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu olan, Kafkas kökenli 93 hasta alındı. Median yaş 51 idi (18-70 yaş aralığı). Hastaların %60,2'si kadındı. Hastaların %44,1'inde kalıcı viral yanıt elde edildi. HCV genotip 1 ile enfekte 65 hastada KVY oranı %32,3 idi. HCV genotip 3 ile enfekte 5 hastada KVY oranı %80, HCV genotip 4 ile enfekte 6 hastada KVY oranı %33,3 idi.

Genotip 1 ile enfekte hastalarda rs12979860 CC genotipi %27,7 oranında, CT %50,8 oranında, TT %21,5 oranında görüldü. Aynı grupta rs8099917 TT genotipi %47,7; TG %43,1 oranında, GG %9,2 oranında görüldü. Sonuçlarımız ülkemizdeki diğer çalışmalar ile benzer bulundu.

Genotip 3 ile enfekte grupta rs12979860 CC genotipi %60, rs8099917 TT genotipi %80 oranında görüldü. Genotip 4 ile enfekte grupta rs12979860 CC genotipi %50, rs8099917 TT genotipi %50 oranında görüldü.

Çalışmamızda genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 CC genotipinde KVY oranı %33,3; C/T genotipinde KVY oranı %24,2; TT genotipinde KVY oranı %50 saptandı. Aynı grupta rs8099917 TT genotipinde

KVY oranı %35,5; T/G genotipinde KVY oranı %25, GG genotipinde KVY oranı %50 saptandı.

Çalışmamızda genotip 1, 3 ve 4 ile enfekte hastalarda *IL28B* rs12979860 ve rs809917 varyantları ile KVY arasında ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda erken viral yanıt ile KVY ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ), tedavinin 24. haftasında HCV-RNA pozitifliği ile KVY elde edilmemesi ilişkili bulundu ( $p=0,013$ ). KVY elde edilmeyenlerde tedavi süresinin daha kısa, lökosit değerlerinin daha düşük olduğu görüldü ( $p=0,043$ ,  $p=0,046$ )

Tüm hastalarda ise (genotip ayrımı yapılmadan) erken viral yanıt, 6. ayda HCV-RNA pozitifliği, trombosit, lökosit değerleri ve tedavi süresi ile KVY ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,007$ ;  $p=0,005$ ;  $p=0,022$ ).

Sonuç olarak en azından bölgemiz için KHC tedavisi öncesi *IL28B* genotipini belirlemenin faydalı olmadığı düşünüldü. Tedavi takibinde EVY ve 6. ayda HCV-RNA değerininin KVY'ı öngörmede belirleyici olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Kronik HCV, *IL28B* geni, Single Nucleotide Polymorphism (SNP), Kalıcı Viral Yanıt

## SUMMARY

### IMPACT OF IL28B IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS TREATED WITH INTERFERON BASED THERAPY

Hepatitis C virus (HCV) infects about 170 million people worldwide and causes 70-80% chronic hepatitis that progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Vaccine is not available for HCV yet. To prevent progression of infection all HCV infected individuals should be treated. With the combination therapy of pegylated interferon alfa (Peg-IFN $\alpha$ ) and ribavirin (RBV), 40-50% of patients infected with genotip 1 HCV achieve a sustained viral response (SVR). Recently several genome-wide association studies (GWAS) have revealed that single nucleotide polymorphisms (SNP) near or within *IL28B* (19q13), encoding  $\lambda$ -3, predict spontaneous and treatment induced clearance of HCV.

The present study was designed to determine the association between *IL28B* related SNPs (rs12979860 and rs8099917) and SVR in patients treated with standart dual therapy in our hospital. The number of the patients was 93, all were Caucasians. Median age was 51 years (age range 18-70 years) and 60,2% patients were female. SVR rate was 44,1% in all patients. SVR rate was 32,3% in genotype 1 patients (n= 65) , 80% in genotype 3 patients( n=5) and 33,3% in genotype 4 patients (n=6).

In genotype 1 group 27,7% of patients were carrying rs12979860 CC variant, 50,8% were carrying the CT variant and 21,5% were carrying the TT variant. In the same group 47,7% were carriers of the rs8099917 TT variant, 43,1% of the TG variant and 9,2% of the GG variant. Results were similar with the other studies in our country.

In genotype 3 group 60% of patients were carrying rs12979860 CC genotype and 80% were carrying rs8099917 TT genotype. In genotype 4

group 50% of patients were carrying rs12979860 CC genotype and rs8099917 TT genotype.

HCV genotype 1 patients, rs12979860 CC carriers had a SVR rate of 33,3%; CT carriers had a SVR rate of 24,2% and TT carriers had a SVR rate of 50%. In the same group 35,5% of carriers of rs8099917 TT achieved SVR , 25% of TG carriers achieved SVR and 50% of GG carriers achieved SVR.

In the present study we found no association between SVR and *IL28B* rs12979860 and rs809917 genotypes in genotype 1, 3 and 4 CHC patients.

We found association between early viral response (EVR) and SVR ( $p < 0,001$ ), also found that detectable HCV-RNA on the 24. week of treatment predict failure in SVR ( $p = 0,013$ ). In non-SVR patients treatment duration was shorter and leukocyte counts were lower ( $p = 0,043$ ;  $p = 0,046$ ).

In all patients EVR, detectable HCV-RNA on the 24. week of treatment, low platelet and leukocyte counts and shorter treatment duration had association with SVR ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$ ;  $p = 0,007$ ;  $p = 0,005$ ;  $p = 0,022$ ).

In conclusion in our region we don't need do determine *IL28B* genotype before CHC interferon based treatment. In response guided therapy EVR and detection of HCV-RNA at week 24 ongoing treatment could predict SVR.

**Keywords:** Chronic HCV, gene *IL28B*, Single Nucleotide Polymorphism (SNP), Sustained Viral Response (SVR).



## GİRİŞ

Hepatit C Virüsü (HCV) , karaciğer parankim hasarına sebep olan, *Flaviviridae* ailesinden hepatotropik bir virüstür. Akut ve kronik hepatite neden olur. Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu, batı dünyasında son dönem karaciğer yetmezliği, hepatosellüler karsinom (HCC) ve karaciğer hastalığı ile ilişkili ölümlerin önde gelen sebebidir (1). Dünya üzerinde 170 milyona yakın insanın HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (2-4). Her yıl yaklaşık 3-4 milyon kişi enfekte olmaktadır. Her yıl yaklaşık 350.000 kişide HCV ile ilişkili ölüm görülmektedir (5). Türkiye’de kan donörlerinde yapılan çalışmalarda HCV prevalansı %0,3-1,8 saptanmıştır (6). Ülkemizde 350-700.000 HCV ile enfekte hasta olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi edilmeyenlerin yaklaşık %10-20’sinde 20-30 yıl içinde siroz gelişmekte, siroz gelişenlerin ise yılda yaklaşık %3-6’sında dekompanse ve %1-5’inde HCC gelişmektedir. Batı toplumunda kronik HCV enfeksiyonu karaciğer transplantasyonunun en sık nedenidir (1). Henüz aşısı olmadığı için ileriki yıllar içinde en önemli kronik hepatit etkenlerinden biri olmaya devam edeceği varsayılmaktadır. KHC’li tüm hastalar antiviral tedavi için potansiyel adaydırlar ve tedavi için uygun tüm hastalar tedavi edilmelidirler (7). Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde standart yaklaşım pegile-interferon  $\alpha$  (Peg-IFN $\alpha$ ) ve ribavirinin (RBV) birlikte kullanımı idi (8). 2011 yılında genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda, bu standart tedavi rejimine direkt etkili antiviral (DEA) ajanlar eklenerek interferon bazlı üçlü tedavi (Peg-IFN $\alpha$  +RBV+DEA) standart hale geldi (9). Ülkemizde 10.01.2013 tarihinde yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)’ne göre Peg-IFN  $\alpha$ /RBV tedavisi sonrası nüks eden hastalarda ve kompanse sirozu olan naif hastalarda endikedir. Ancak European Association for the Study of the Liver (EASL) Nisan 2014’de yan etkilerinin çok olması nedeniyle bu üçlü tedaviyi önermemekte bunun yerine genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda Peg-IFN $\alpha$ /RBV ile kombine olarak simeprevir/sofosbuvir/daclatasvir ya da interferon içermeyen sofosbuvir+simeprevir±ribavirin ve sofosbuvir+daclatasvir±ribavirin kombine tedavi rejimlerini önermektedir (7).

Genotip 1 HCV ile enfekte naiv ve kompense sirozlu hastalarda, 2015 itibarı ile Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan tedaviler ise paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir±ribavirin kombinasyonu ve ek olarak tedavi deneyimli hastalarda da kullanılabilen sofosbuvir/ledipasvir±ribavirin kombinasyonlarıdır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı oral kombine tedaviler mevcuttur ancak geri ödeme kapsamında olmadığından halen naiv hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak standart Peg-IFN $\alpha$  ve RBV kullanılmaktadır. Çalışmamızda standart tedavi rejimi olarak ikili standart tedaviden bahsedilmektedir. Genotip 1, 4, 5 ve 6 için önerilen tedavi süresi 48 hafta, genotip 2 ve 3 için ise 24 haftadır (8). Peg-IFN $\alpha$ /RBV tedavisi ile kalıcı viral yanıt oranları genotip 1 ile enfekte hastalarda %42-46, genotip 2 veya 3 ile enfekte hastalarda %76-82, genotip 4,5 ya da 6 ile enfekte hastalarda %65-85 idi (10). Bu tüm dünyada ve ülkemizde baskın tipin genotip 1 olduğu düşünülürken tedavisi başarısız ve yetersiz olan önemli sayıda kronik HCV hastası olduğu anlamına gelmektedir. KVV oranlarının istenilen düzeyde olmaması hem yeni ilaç geliştirilmesine yönelik çabaları arttırmış hem de tedavi yanıtı ile ilişkili konak faktörlerinin ve viral faktörlerin belirlenmesine yönelik çalışmaları arttırmıştır. Konakçı genetiğinin hastalık ile ilişkisinin araştırıldığı Genom-wide Assosiation Studies (GWAS) çalışmalarında beşyüzbinden fazla single nucleotide polymorphism (SNP) incelenmiş ve hepatit C tedavisinde cevapla ilişkili SNP'ler bulunmuştur. 2009 yılında birbirinden bağımsız 4 grup araştırmacı *interlökin 28B (IL28B)*'ye yakın lokalizasyondaki SNP'lerin, pegile interferon alfa ve ribavirin tedavisi sonrası kalıcı viral yanıt (KVV) elde etme şansı ve spontan viral klirens ile güçlü ilişki gösterdiğini ortaya koymuşlardır. *IL28B*'nin tedaviye cevapla en güçlü ilişki gösteren SNP varyantları rs12979860 ve rs8099917'dir (11-15).

*IL28B*, interferon lambda-3 (IFN $\lambda$ -3) olarak bilinen bir proteini kodlamaktadır (16-18). İnterferonlar tip I (interferon  $\alpha, \beta, \epsilon, \omega, \theta, \delta, \kappa$ ), tip II (interferon  $\gamma$ ) ve tip III (interferon  $\lambda$ ) olarak sınıflandırılmaktadır. IFN $\lambda$ 'nın innate (doğal) immunité ve viral klirensde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. IFN $\lambda$  ve IFN $\alpha$ 'nın reseptörleri farklı ancak hücre içi yolları

aynı (jak/STAT) ve sonuçta her ikisi de pek çok interferon stimulated gene ( ISG) ekspresyonuna yol açmaktadır. *IL28B* polimorfizminin, doğal immüitenin HCV'yi saptamasını ve tedavi sırasında virüsün kontrolünü kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

## **1. Kronik HCV Enfeksiyonu İle İlgili Genel Özellikler**

### **1.1. Epidemiyoloji**

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Enfeksiyonun yaygınlığı daha çok kan donörlerinde ve toplum taramaları ile araştırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'üne göre dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü virüs ile enfektedir ve 170 milyondan fazla insan kronik taşıyıcıdır (19). Bulaştaki bölgesel risk faktörleri ve HCV'nin genomik farklılıklarından dolayı her coğrafyadaki prevalansı farklıdır, aynı ülkede farklı bölgelerdeki prevalansı aynı değildir. Batı Avrupa'da prevalans %0,4 ile %3 arasında değişmektedir. Mısır'da ortalama %9 olmakla birlikte bazı kırsal kesimlerde %50'e varan oranlarda görülebilmektedir (20). Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni vakaların insidansının 38000/yıl olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)'nin yaptığı taramada %0,7 oranında anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD)'nin yaptığı çalışmada ise bu oran %0,95 olarak sonuçlanmıştır. VHSD'nin saha çalışmasında bölgesel farklılıklar da saptanmış ve en düşük prevalansın Ege Bölgesinde (%0,1) olduğu, en yüksek prevalansın (%0,8) ise Akdeniz Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde olduğu görülmüştür. Bölgesel Kızılay Kan Merkezi ve hastane kan merkezlerinde, 2002-2011 yılları arasında başvuran kan donörlerinde çalışılan anti-HCV prevalansının %0,3 olduğu bildirilmiştir (6). Daha önceki yıllara ait çalışmalarda kan donörlerindeki bu oran daha yüksek (%0,6;  $p<0,05$ ) saptanmıştı (21). Farklı yaş gruplarında prevalans değişmekle beraber 50 yaşından sonra prevalansın belirgin şekilde arttığı dikkati çekmiştir (1,6). Nefroloji ve Transplantasyon Derneği'nin çalışma raporuna göre HCV açısından rezervuar ve önemli bir risk grubu olan kronik böbrek

yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz uygulananlarda ve renal transplantasyon yapılmış vakalarda anti-HCV pozitifliği %8,5'lara kadar çıkmaktadır. Transplantasyon yapılmış olanlarla hemodiyaliz hastaları arasında bir fark görölmezken, periton diyalizi uygulananlarda daha düşük bir prevelans görölmektedir (sırasıyla %8,4; %8,5 ve %4,5) (6). DSÖ'ne göre hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitifliği %20-30 arasındadır (19). Sağlık alışanlarında ise anti-HCV prevelansı farkındalığın artması, üniversal korunma önlemlerinin uygulanması, genç yaş ya da muhtemelen HCV'nin HBV'ye göre daha düşük enfeksiyöziteye sahip olması nedeniyle toplumdan ve kan dönörlerinden daha düşük bulunmuştur (6).

## **1.2. Bulaş Yolları**

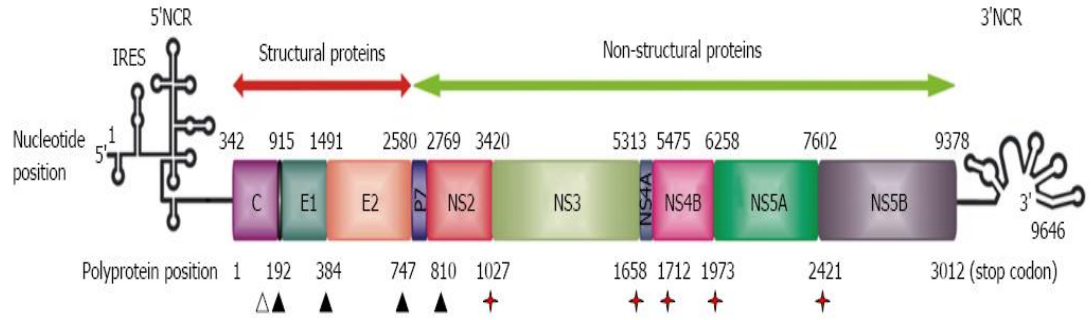
HCV en sık kanla perkütan (parenteral yol) temas ile bulaşır. HCV bulaşı için en sık riskli gruplar özellikle 1990 yılından önce kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve organ transplantasyonu yapılanlar, intravenöz ilaç ve uyuşturucu madde bağımlıları, hemodiyaliz hastaları, dövme-küpe ve akupunktur yaptıranlardır. Gelişmiş ölkelerde yeni olgular özellikle iv uyuşturucu bağımlılarında ve homoseksüel erkeklerde saptanmaktadır (1). Hemodiyaliz hastalarında risk; kan transfüzyon sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve ilgili ünitedeki HCV prevelansı ile ilişkilidir. Non-parenteral bulaşta ise anneden bebeğe vertikal geçiş, cinsel yolla bulaş, aile içi bulaş (horizontal geçiş) sayılabilir. Aile içi bulaşta ortak tırnak makası, traş bıçağı, diş fırçası kullanımının rolü olduğu düşünölmektedir. Vertikal geçiş ile ilgili çalışmalar çelişkilidir. Bu konu ile ilgili yapılan sistematik çalışmalarda çoğu human immunodeficiency virus (HIV) negatif gebe popülasyonda HCV bulaşı %10'un altında bulunmuştur. HIV koenfekte annelerde ise bu oran daha yüksek çıkmıştır (22). Sınırlı sayıda çalışmada ise artmış maternal viral yük ile bulaş riskinin artışını desteklemektedir. Bulaşların neredeyse tamamı viremi düzeyi $\geq 10^6$  kopya/mL olduğunda gözlenmiştir (23). HCV anne sütünden izole edilmiş olsa da anne sütü ile beslenen ve beslenmeyen infantlar arasında bulaş oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır (22,23). HCV'nin cinsel yolla bulaşı ile ilgili mevcut veriler oldukça değişkendir ve bildirilen oranlar %0-3 arasındadır (24). Bazı yazarlar ise çok sayıda cinsel

partnerin bulaş için risk faktörü olabileceğini söylemektedirler (25,26). Cinsel yolla bulaşın özellikle HIV pozitif homoseksüel erkeklerde önemli olduğu ve reenfeksiyon için risk teşkil ettiği bildirilmiştir (1). Bütün bunlarla birlikte Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'e bildirilen olguların %40'ından fazlasında herhangi bir risk faktörü mevcut değildir (27,28).

### 1.3. HCV'nin Virolojik ve Moleküler Özellikleri

HCV; 1989 yılında non-A non-B hepatitli insanların kanları ile enfekte edilen şempanzelerin plazmalarından klonlanarak ilk kez ortaya konmuştur (29). Sferik, zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli bir RNA virusudur. 50 nm çapında, 9,6 kilobaz uzunluğundadır, *Flaviviridae* ailesi, *hepacivirus* genusuna mensuptur. Replikasyon hızının  $10^{11-12}$  viryon/gün gibi çok yüksek olması, yarı ömrünün 2-3 saat sürmesi, polimeraz ile hata düzeltme (proofreading) özelliğinin olmaması nedeniyle genetik çeşitlilik yüksektir (30,31). Birkaç nükleotidlik fark dışında birbirine benzer özellikler taşıyan mutantlara türümsü (quasispecies) denilir. Türümsüler insan immun sisteminden kaçışın ve etkili aşı geliştirilmesindeki başarısızlığın ana nedenidir.

HCV insana bulaştığında hepatotropik özelliği nedeniyle doğrudan karaciğer hepatositlerindeki reseptörlere yapışır. Hepatosit içine girdikten sonra zarfından sıyrılarak RNA genomu ortaya çıkar. Genomun 5' ve 3' uçlarında protein kodlamayan bölgeler (non-coding region, NCR) bulunur. Bu iki bölge arasında kalan poliproteinden oluşan genomik segment hücresel ve viral proteazlarca 10 ayrı proteine ayrıştırılır. Bunlar yapısal olanlar (core, E1 ve E2) ve yapısal olmayanlar (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) olarak adlandırılır. E2 proteinin HVR-1 (high variable region) olarak adlandırılan bölgesi zarf proteininin en değişken kısmı olup türümsü (quasispecies) oluşumundan sorumludur. Virüsün yapısal proteinleri sinyal peptidaz, yapısal olmayan (non-structural) proteinleri ise proteaz enzimi ile poliproteinden ayrıştırılır. mRNA'lar kalıp görevi yaparak bu proteinlerin kopyalanmasını ve virüsün replikasyonunu sağlarlar. Üretilen bu proteinler toplanıp yeni virüsler oluştuktan sonra hücreden dışarıya ekzositoz yoluyla atılırlar.



**Şekil-1:** Hepatit C virüsünün genomik organizasyonu (kaynak 30'dan alınmıştır).

Core proteini virüsün nükleokapsidini oluşturur. Hücresel protoonkogenlerle transkripsiyonel düzeyde etkileşerek hücre proliferasyonunu artırdığı ve bunun da hepatoselüler karsinom patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. E1/E2 heterodimerleri zarf glikoproteinleri olup dolaşımda LDL ve VLDL gibi betalipoproteinlere bağlanırlar. HCV'nin bu lipoproteinler aracılığı ile LDL reseptörlerine tutunduğu ve hücre içine alındığı düşünülmektedir. Ayrıca virüs hücreye girerken tetraspanin CD81, tight -junction proteins claudin-1 (CLDN1) ve occludin (OCLN), insan çöpçü (scavenger) reseptör sınıfı tip B (SRB1) gibi reseptörlerle de etkileşime girmektedir (32). NS2 ise bir transmembran polipeptidi olup zarf glikoproteinleri ile nükleokapsidi birbirine bağlar. NS3 proteini üç ayrı enzim aktivitesine sahiptir: serin proteaz, NTPaz, RNA/DNA helikaz aktivitesidir. HCV NS3/4A proteolitik etkinliği sayesinde interferon yanıtını bozar. Core proteini sinyal iletilişinde rol alan STAT molekülünü, NS5A ve E2 proteinleri ise ISG 'leri baskılayarak interferon yanıtını engeller (33). NS5B proteinin ise bir RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi olduğu düşünülmektedir. NS5A proteinin işlevi tam olarak bilinmemektedir. Fakat bu proteinin 2209 ile 2248. aminoasitleri arasında kalan interferon sensitivity determining region (ISDR) olarak adlandırılan bölgenin interferon tedavisine yanıt ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (34). Bu bölgede 4'ten fazla aminoasit değişikliğinin olmasının tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35-38). HCV subtip 1b dizileri ile yapılan bir çalışmada, NS4'ün diğer

proteinlerle etkileşimde merkezi rol oynadığı, genom boyunca bazı kritik aminoasit pozisyonlarının varlığına dikkat çekilmiş, bunların aşı ve antiviral tedaviler için uygun hedefler olabileceği belirtilmiştir (39).

Farklı HCV kökenlerinde diğer RNA virüslerinde olduğu gibi genomda önemli ölçüde dizi değişikliği görülür. Zarf proteinlerini (özellikle E2) kodlayan genlerde değişkenlik en fazladır. Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde virüsün genomu boyunca protein dizisi benzerlikleri olduğu görülmüş ve bunları grup ile alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul edilen sınıflandırmaya göre genotiplerin ana tipleri rakamlar ile (1, 2, 3, ... gibi), alt tipleri ise küçük Latin harfleri (a, b, c, ... gibi) ile adlandırılmaktadır. Günümüzde 11 HCV genotipi ve 100'e yakın tür mevcuttur (40). Genotip 1, 2 ve 3 HCV enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak bulunurken bazı tipler belirli coğrafik bölgelerde daha sıktır. Genotip 3 daha çok Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da görülmektedir. Mısır, Yemen, Kuveyt, Irak, Suudi Arabistan, Zaire, Gabon ve Gambia'da tip 4 enfeksiyonlar daha sık görülür. Güney Afrika'da HCV genotip 5a, Hong Kong'da tip 6a daha fazladır. Genotip 6-11 Asya'da dağılmıştır (40). Türkiye, Doğu ve Güney Avrupa'da en fazla görülen genotip 1b'dir. Ülkemizde ayrıca tip 2a, 3a ve 4 enfeksiyonlara da rastlanılmıştır. Türkiye'de sıklık sırasına göre genotip 1b (%66,7-100), genotip 1a (%3,4-33), genotip 4 (%3,7) oranlarında görülmektedir. Bir toplumdaki HCV genotiplerinin sıklığı çalışılan grup, bulaş yolu ve enfeksiyonun alındığı yaşa bağlı olarak değişmektedir. Batı Avrupa ve ABD'de önceleri transfüzyonla ilişkili olarak genotip 1b ile enfeksiyonlar daha sık iken, son yıllarda damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı olarak gelişen yeni olgularda artış olmuş ve genotip 1a ve 3a'nın görülme sıklığı artmıştır (31).

2014 yılında yayınlanan ve HCV enfeksiyonunun global epidemiyolojisi ve HCV genotiplerinin global dağılımının incelendiği araştırmada Türkiye'de erişkin anti-HCV prevalansı %1,0 (%0,6-2,1), viremi oranı %82, viremik erişkin prevalansı %0,8 (%0,5-1,7), anti-HCV pozitif erişkin sayısı 529.000 (334.000-1.170.000), viremik erişkin sayısı 434.000 (274.000-959.000) olarak

saptanmıştır. HCV genotip 1b %83,7 oranında, genotip 1a %8,1 oranında, genotip 3 %4,9 oranında, genotip 2 %2,2 oranında, genotip 4 %1,1 oranında görülmüştür (41) .

Genotip tayini olası tedavi cevabını öngörmeye ve tedavi süresini belirlemede yardımcıdır. Genotip tayini direkt sekans analizi ile genotipe spesifik oligonükleotid problemlerine ters hibridizasyon ile veya restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi ile yapılır. Trugene HCV 5'NC genotiplendirme kiti, direkt sekanslamayı takiben, referans sekans bilgileri ile karşılaştırma temeline dayanır. Inno LİPA HCV II ise PCR amplikonlarını ters hibridizasyon ile genotipe özgül oligonükleotid problemlerinin yer aldığı nitroselüloz bandda karşılaştırır. Bir kez genotip tayini yapıldıktan sonra testin tekrarlanmasına gerek yoktur (31). HCV tip 1 enfeksiyonlarında interferon tedavisine yanıtın tip 2 ve 3 HCV enfeksiyonlarına göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (8,25). Genotip 1b, 1a'ya göre proteaz inhibitörlü üçlü tedavilere daha iyi yanıt vermektedir (42).

### **1.3. HCV Enfeksiyonu ile İlgili Laboratuvar Testleri**

HCV genomunun klonlanmasından sonra anti-HCV saptamaya yönelik olarak, NS4 bölgesinden köken alan rekombinan bir proteine (c100-3) karşı antikor saptayan ilk kuşak testler ortaya çıkarılmıştır. Daha sonra core bölgesinden c22 ve NS3 bölgesinden c33 antijenlerinin kullanılmasıyla yeni kuşak testler kullanıma girmiştir. Böylece serokonversiyonun daha erken dönemde saptanabilmesi sağlanmıştır (31). Nükleik asit testleri, HCV-RNA'yı kalitatif veya kantitatif olarak saptayan testlerdir. Kalitatif ölçüm testleri; konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time PCR veya transkripsiyonel aracılı genişletme (TMA) kullanılarak hedef büyütme esasına dayalı ölçümlerdir. Mevcut tüm ticari ölçüm yöntemleri 50 IU/ml veya daha az HCV-RNA'yı saptayabilir. Konvansiyonel PCR bazlı ölçümlerin HCV-RNA saptama alt limitleri 50 IU/ml, real-time PCR'ın 10-30 IU/ml ve TMA bazlı ölçümlerin ise 10 IU/ml'dir. Kantitatif ölçümler ya hedef büyütme tekniklerine (konvansiyonel PCR veya real-time PCR) ya da sinyal yükseltme tekniği (dallanmış DNA) temelinde yapılır. Dallanmış DNA ve konvansiyonel PCR temelli kantitatif ölçümlerin saptama limitleri kalitatif ölçüm yöntemlerine göre



daha yüksektir (Tablo-1) (43). HCV enfeksiyonun başlangıcından antikor yanıtının ortaya çıkmasına kadar geçen süre (pencere dönemi) ortalama 12 haftadır. Ancak bu süre 6 aya kadar uzayabilir. İmmüsuprese bireylerde ise antikor yanıtı hiç ortaya çıkmayabilir. PCR ile HCV enfeksiyonu bulaşmayı izleyen ilk 3-10 gün içinde saptanabilir.

**Tablo-1:** HCV-RNA ölçümünde kullanılan kantitatif testler

Test	Üretici	Yöntem	En düşük saptama sınırı (analitik duyarlılık)	Dinamik aralık (kantitasyon aralığı)
<b>Cobas Taqman HCV</b>	Roche	Otomatik ekstraksiyon RT PCR	15 IU/mL	46-69 milyon IU/mL
<b>Abbott real-time PCR</b>	Abbott	Otomatik ekstraksiyon sonrası real-time PCR	12-30 IU/mL	12-100milyon IU/mL
<b>Amplicor</b>	Roche	Manuel ekstraksiyon sonu RT PCR	PCR 600 IU/mL	600-500 bin IU/mL
<b>LCx</b>	Abbott	Manuel ekstraksiyon sonu RT PCR	25 IU/mL	25-2 milyon IU/mL
<b>VERSANT 3,0</b>	Siemens	bDNA	615 IU/mL	615-7 milyon IU/mL

HCV-RNA: Hepatit C Virüsü Ribonükleik Asit

HCV: Hepatit C Virüsü

RT PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction

LCx: Ligase Chain Reaction

DNA:Deoksinükleik Asit

#### 1.4. Patogenez ve Enfeksiyonun Doğal Seyri

HCV enfeksiyonu konakçıya parenteral yoldan girer. Olasılıkla kapsidindeki E1 proteini aracılığıyla hepatosit yüzeyindeki LDL reseptörüne bağlanır ve hücreye girer. Zarf proteini E2 de hepatosit ve lenfosit yüzeyindeki CD81 reseptörüne bağlanarak hücre içine girişte rol oynamaktadır. Hücre içersinde kılıfından ayrılan viral RNA replikasyon için gerekli olan proteinlerin sentezi için translasyona uğrar. RNA replikasyonu ise RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi sayesinde düz endoplazmik retikulumda meydana gelir. Replikasyon sırasında sık sık mutasyonlar olur ve böylece hastada aynı anda az çok farklı genotiplere sahip virüsler bir arada bulunur. Bu özelliğin enfeksiyonun kronikleşmesinde ve aşı çalışmalarının çıkmaza girmesinde büyük rolü vardır. Replikasyon ürünü RNA'lar ile sentezlenmiş olan viral peptidlerin birleşmesiyle meydana gelen yeni viryonlar hücre zarından tomurcuklanarak hepatositi terkederler.

HCV de diğer hepatit virüsleri gibi sitopatik değildir. Virüsle enfekte hepatositler konağın immun yanıtını başlatır, hepatosit hasarından immun yanıt sorumludur. Hastalığın kronikleşmesi HCV'ye yönelik T hücre cevabının az olması ya da hiç olmaması ile yakından ilişkilidir. Güçlü hücresel immun yanıt olması iyileşmeyi sağlamaktadır. İyileşen hastalarda periferik kanda saptanabilir ölçüde CD4<sup>+</sup>T hücre cevabı bulunurken, CD8<sup>+</sup> T hücre cevabı yoktur. Kronikleşmiş enfeksiyonu olanlarda ise CD8<sup>+</sup> T hücre cevabı var, CD4<sup>+</sup> T hücre cevabı yoktur. Thimme ve ark. (44); HCV'ye özgül CD38<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T lenfositlerin karaciğer hücrelerinin parçalanmasına ve hepatite yol açtığını, CD38<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup> T lenfositlerin ise interferon- $\gamma$  üreterek enfeksiyonu sitolitik olmayan yollarla temizlediklerini göstermiştir. Karaciğerde ve periferik kanda poliklonal sitotoksik T lenfosit cevabı ne kadar kuvvetli ise, sirküle eden HCV-RNA düzeyi o kadar düşük olmaktadır (45).

HCV ile temastan sonra inkübasyon süresi 2-26 hafta arasında değişmekle beraber ortalama 6-8 haftadır. HCV-RNA virüsle karşılaşmadan birkaç gün sonra plazmada saptanabilir (3-10 gün). Karaciğer enzimlerinde yükselme 1-4 hafta sonra ortaya çıkar. Viremi enfeksiyonun ilk 8-12

haftasında pik yapar. Primer hastalık genellikle asemptomatik olup hastaların %15-30'unda semptomatik akut hepatit gelişir. Sıklıkla çabuk yorulma, halsizlik, hafif letarji, miyalji gibi özgül olmayan semptomların yanı sıra sarılık gözlelenebilir. Akut hepatit C'li hastaların çoğu subklinik ve anikterik olduğu için bu dönemde tanı koymak oldukça güçtür. Akut enfeksiyonu klinik semptomlarla geçirenlerde HCV'nin temizlenmesi daha mümkün olmaktadır, bu durum semptomatik hastada daha güçlü immun cevap gelişmesi ile açıklanmaktadır. Bazı hastalarda HCV kendini ekstrahepatik bulgularla gösterebilir (Tablo-2). Anti-HCV antikoru virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir. Akut hepatit C vakalarının %18-34'ü spontan olarak iyileşirken geriye kalan kısım kronikleşir (1).

HCV-RNA'nın saptanmasından sonra 6 ay veya daha uzun süre varlığını devam ettirmesi kronikleşme olarak tanımlanır. Kronikleşme oranları yaşlı, erkek bireylerde, *IL28B* genotipi CC dışı olanlarda ve asemptomatik olanlarda daha yüksektir (1). HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz veya son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Genellikle başka bir amaçla yapılan kan tetkiklerinde tesadüfen ortaya çıkar. Kronik HCV enfeksiyonunda halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, bulantı, eklem ağrısı gibi özgül olmayan semptomlar görülebilir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri genellikle normalin 3 katından yüksek olmaz. Ayrıca hastaların yaklaşık 1/3'ünde ALT normal ya da normale yakın olabilir. Karaciğer biyopsisi genellikle kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirmesinde fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesi için önerilir. Ancak karaciğer biyopsisinin her zaman yeterli miktarda örnek alınamaması, karaciğerin farklı bölgelerinde farklı histolojik özelliklerin görülebilmesi ve biyopsiye bağlı gelişebilen komplikasyonlar gibi bazı sınırlamaları mevcuttur. Bu nedenle biyopsiye alternatif Fibrotest-Actitest gibi bazı noninvazif testler geliştirilmiştir (46,47).

**Tablo-2:** Kronik HCV enfeksiyonunun ekstrahepatik bulguları

<ul style="list-style-type: none"><li>● Non-spesifik antikorlar</li><li>● Esansiyel mikst kriyoglobulinemi</li><li>● Glomerulonefritler<ul style="list-style-type: none"><li>- Membranöz glomerulonefrit</li><li>- Membranoproliferatif glomerulonefrit</li><li>- Akut proliferatif glomerüler hastalık</li></ul></li><li>● Porfiriya kutanea tarda</li><li>● Litositoklastik vaskulit</li><li>● Mooren's korneal ülseri</li><li>● Non-Hodgkin Lenfoma</li><li>● Otoimmün tiroidit</li><li>● Diabetes mellitus</li><li>● Romatolojik hastalıklar<ul style="list-style-type: none"><li>- Sjögren sendromu</li><li>- Romatoid artrit</li><li>- Poliarteritis nodosa</li><li>- Antifosfolipid sendromu</li><li>- Sistemik lupus eritematozus</li></ul></li></ul>
---

Kronik HCV enfeksiyonunun uzun dönemdeki major komplikasyonları arasında; karaciğer fibrozisi, siroz, portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve HCC yer almaktadır. Bu komplikasyonlar genellikle enfeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde ortaya çıkar. Bir kere sirotik evre başladıysa HCC gelişme riski her yıl yaklaşık %1-5 arasındadır. Hepatit C'ye bağlı sirozun progresyonu hayli değişkendir. Fibroze ilerleyen süreçte eşlik eden bazı durumların varlığı fibrozisin hızını belirlemede etkin olabilir. Enfeksiyon yaşının ileri olması, erkek cinsiyet, kronik alkol tüketimi, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, immünsüpresyon (solid organ transplantasyonu sonrası), HIV-HBV koenfeksiyonu ve konak genetik faktörleri karaciğer

fibrozisinin daha hızlı ilerlemesi açısından risk faktörleridir. Hepatosteatoz enflamasyonu artırarak fibrozisi hızlandırabilir (48,49).

## **2. Kronik HCV Enfeksiyonunda Güncel Tedaviler ve Tedavi Yönetimi**

### **2.1. Kronik HCV Tedavisinde Amaç**

Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin primer amacı; HCV enfeksiyonunu eradike ederek, karaciğer nekroinflamasyonu, fibrozis, siroz, HCC ve nihayetinde ölüm gibi, HCV ile ilişkili hepatik ve ekstrahepatik komplikasyonların önlenmesidir. Tedavinin hedefleri arasında serum aminotransferazların normalizasyonu, HCV-RNA'nın serumda saptanamaması, karaciğerdeki histolojik bulguların iyileşmesi yer almaktadır. Günlük pratikte kalıcı viral yanıt (KVY) bu hedeflerin indirekt değerlendirilmesinde kullanılır. KVY; tedavi bitiminden 12 veya 24 hafta sonra HCV-RNA'nın saptanamaması olarak tanımlanır (7,25). HCV-RNA ölçümünde alt limiti <15 IU/mL'e kadar saptayabilen duyarlı moleküler metodların kullanılması gerekmektedir. Kalıcı viral yanıt sağlanan hastalarda, yanıtın hastaların büyük bir kısmında sürekli olduğu, klinik iyileşme ve hastalığın durması ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Uzun süreli izlem çalışmaları KVY'nin hastaların %99'undan fazlasında HCV'nin kür olduğuna tekabül ettiğini göstermiştir (50). Genellikle tedavi sonu yanıt ve tedavi bitiminden sonraki 12. veya 24. hafta yanıtları değerlendirilmektedir. Sirozlu hastalarda ise HCV eradikasyonu dekompansement oranını azaltmakta, ayrıca HCC riskini de tam olarak ortadan kaldırmaya da azaltmaktadır. Bu hastalarda tedavi bittikten sonrada HCC taraması yapılmaya devam edilmelidir (51-53).

Hızlı virolojik yanıt (HVY): Tedavinin 4. haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

Erken virolojik yanıt (EVY): Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

Yavaş virolojik yanıt (YVY): HCV-RNA'nın 12. haftada en az 2 logaritma düşmesi, ancak 24. haftada negatifleşmesidir.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY): Tedaviden sonraki 12 veya 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'nın negatif devam etmesidir (7,54).

Tam yanıtsızlık: Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'nın 2 log'dan az düşmesidir.

Kısmi yanıt: HCV-RNA düzeyinde 12. haftada 2 logaritmadan fazla düşme olması fakat 24.haftada pozitif kalmasıdır.

Relaps: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

Tedavi sonu yanıt (TSY): Tedavi sonunda HCV-RNA'nın negatif olmasıdır.

Tedavi altında alevlenme (breakthrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV-RNA'nın pozitifleşmesidir (7,25).

## **2.2. Tedavi Endikasyonları ve Kontrendikasyonları**

Kronik HCV'li tüm hastalar antiviral tedavi için potansiyel aday olarak kabul edilmiştir. Tüm tedavi almamış hastalarda ve HCV'ye bağlı kompanse kronik karaciğer hastalığı olanlarda, tedavi olmayı istedikleri ve tedavi gereklerine uymayı kabul ettikleri takdirde, tedavi için de herhangi bir kontrendikasyon yok ise ALT değerlerinden bağımsız olarak tedavi endikedir. KHC'li olguların %30'unda ALT normaldir, %40'ında ise ALT normalin üst sınırı ile 2 katı arasındadır (55). Normal ALT'li hastalarda histolojik ilerleme daha yavaş olmasına karşın, normal ALT'li olguların %15'inde belirgin fibrozis saptanabilir (56). Normal ALT 'li hastalarda tedavi sonrası KVY oranı yüksek ALT 'li hastalarla benzer bulunmuştur (57). Bu yüzden normal ALT 'li hastalarda da yaş, histolojik aktivite, fibrozis, genotip, hastanın tedaviye istekli oluşu gibi faktörler değerlendirilerek tedavi kararı bireyselleştirilmelidir (58). İleri fibrozisi olan (METAVİR skoru F3,F4/ İSHAK skoru:5,6) hastalar ile semptomatik kriyoglobulinemi veya HCV immun kompleks nefropati gibi klinik olarak önemli ekstrahepatik bulguları olanlarda tedavi hızlı bir şekilde başlanmalıdır. Fibrozisi olmayan veya minimal derecede olan hastalarda tedavinin zamanlaması tartışmalıdır. Yeni geliştirilmekte olan ilaçların kullanıma girmesi için bir süre beklenebilir. Bu durumda; hastanın yaşı, komorbid durumlar, hastalığın progresyon hızı gibi etkenler göz önünde

bulundurularak tedavi kararı bireyselleştirilmelidir (7). VHSD kılavuzunda hastalığın ciddiyetine bakılmaksızın tüm hastalara tedavi önerilmektedir (59). Genotip 1 HCV'li olup daha önce Peg-IFN $\alpha$ /RBV kombinasyon tedavisi başarısız olmuş olan hastalar yeni tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir.

Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin 3. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda viral yükü  $\leq 600.000$  IU/ml ise doğrudan Peg-IFN $\alpha$ /RBV tedavisi başlanabilir. Viral yükü  $>600.000$  IU/ml olanlarda karaciğer biyopsisi yapılır, karaciğer biyopsisinde Ishak'a göre fibroz skoru 0,1,2,3 ise ve *IL28B* genotipi CC ise doğrudan Peg-IFN $\alpha$ /RBV tedavisi verilir. Fibroz skoru  $>3$  olanlarda ise *IL28B* genotipine bakılır, *IL28B* genotipi CC olanlara Peg-IFN $\alpha$ /RBV tedavisi verilir. Viral yükü  $\geq 600.000$  IU/ml olan, fibroz skoru 4,5 veya 6 olan; *IL28B* genotipi TT veya CT olan hastalarda Peg-IFN $\alpha$ /RBV tedavisi yanına Telaprevir veya Boceprevir verilmesi uygundur (60).

Tedavi vermeden önce kombine tedavide kullanılan ilaçların potansiyel yan etkileri ve hastanın eşlik eden sistemik hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Major depresyon, psikoz, epilepsi, solid organ transplantasyonu, gebelik, uygun kontrasepsiyon yöntemi kullanmayı istememe, ciddi kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, kontrolsüz diyabet, ciddi obstruktif akciğer hastalığı, tedavi edilmemiş hipertiroidi, dekompanse karaciğer yetmezliği ve antiviral ilaçlara karşı aşırı duyarlılık durumlarında tedavi kontrendikedir (59,60). KHC enfeksiyonunda tedaviye alınma kriterleri, tedavinin bireyselleştirilmesi önerilen durumlar, tedavinin mutlak ve kısmi kontrendikasyonları maddeler halinde aşağıda yazılmıştır.

#### **KHC enfeksiyonunda tedaviye alınma kriterleri**

- 18 yaş ve üzeri
- Belirlenebilir düzeyde (50 IU/mL üzerinde) HCV-RNA'sı olanlar
- Karaciğer hastalığı kompanse olanlar
- Hematolojik ve biyokimyasal değerleri tedaviye uygun hastalar
- Depresyon tanılı olanlardan hastalığı kontrol altında olanlar

- Tedaviye uyumunun yeterli olacağı düşünölen hastalar

### **Tedavinin bireyselleştirilmesi önerilen durumlar**

- 18 yaş altı
- Sürekli normal ALT değerlerinde, ALT değerlerinden bağımsız tedavi önerilmektedir!
- Önceki tedaviye yanıtız /relaps gelişen olgular
- Alışkanlık bırakma programlarına istekli olan intravenöz ilaç ve alkol bağımlıları
- Akut hepatit C enfeksiyonu
- Kronik renal hastalık
- Dekompanse siroz (interferon ve ribavirin dışı ajanlarla tedavi önerilir, transplantasyon merkezinde tedavi planlanmalıdır) (7,59)
- Karaciğer transplant alıcıları (60)

### **Tedavinin mutlak kontrendikasyonları**

- Kontrol dışı depresyon, psikoz veya epilepsi
- Kontrol dışı otoimmün hastalık
- Gebe veya gebelik riski olup kontrasepsiyon uygulamak istemeyenler
- Ciddi sistemik hastalık (kontROLSÜZ hipertansiyon, kalp yetmezliğı, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı )
- Solid organ transplantlılar (böbrek, kalp, akciğer)
- 2 yaş altı
- İlaçlara karşı hipersensitivite

### **Tedavinin kısmi kontrendikasyonları**

- Hematolojik bozukluk (hemoglobin<12-13 gr/dl, nötrofil<1500/mm<sup>3</sup>, trombosit<90.000/mm<sup>3</sup> )
- Kreatinin>1,5 mg/dl
- Koroner arter hastalığı
- Tiroid hastalığı



### **2.3. Tedavi yanıtı belirleyen faktörler**

Kronik hepatit C tedavisinde virüse bağlı, konağa bağlı ve tedavi süreci ile ilgili faktörler tedavi cevabı üzerinde belirleyici olmaktadır.

#### **2.3.1. Virüs ile ilgili tedavi yanıtını belirleyen faktörler**

HCV genotipi tedavi başarısında ve tedavi şeklinin belirlenmesinde en önemli faktördür. HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda standart Peg-IFN $\alpha$  /RBV tedavisi ile KVV oranları diğer genotiplere oranla belirgin düşüktür (53,61-63). Akut hepatit C enfeksiyonlarında, interferon monoterapisi ile genotipten bağımsız olarak %90'dan fazla KVV elde edilebilmektedir (20). Dolayısıyla genotipe bağlı direncin bir şekilde kronikleşme ile ilgili olduğu düşünülmektedir. HCV'de kronikleşmenin mekanizması net olmamakla birlikte, enfeksiyonun erken evrelerinde konak ile virüs arasındaki etkileşimlere bağlanmaktadır (64). Bu etkileşimde yer alan önemli unsurlardan biri konağın interferon yolağıyla ilgili yanıtlardır. Bilindiği gibi viral partiküllerin hücre zarında veya sitozolde yer alan reseptörler tarafından algılanması konak hücrede interferon yanıtını tetikler. İnterferon hücresel reseptörü olan IFNAR'a bağlanarak ISG diye adlandırılan yüzlerce genin transkripsiyonunu başlatır. ISG'ler virüslerin replikasyonlarını güçlü bir biçimde baskılayan karmaşık bir yanıtın yapı taşlarıdır. HCV'nin bu yanıtı engellemek üzere çok sayıda mekanizma geliştirmiş olması interferon yanıtının bu virüs için önemli bir kısıtlayıcı faktör olduğunu düşündürmektedir. Tedavi amacıyla verilen interferonun kronik hastaların azımsanmayacak bir bölümünde KVV'a neden olması bunu desteklemektedir. Benzer biçimde ribavirinin ve *IL28B* geni tarafından kodlanan IFN $\lambda$ -3'ün ISG'leri uyararak etki ettiğinin gösterilmiş olması interferon yanıtının önemini kanıtlamaktadır (15,65,66). İnterferon yanıtını farklı basamaklarda engelleyen NS3/4A, core, E2 ve NS5A proteinlerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi yoğun biçimde araştırılmıştır. Virüsün genetik çeşitliliğini hızlı replikasyon ve polimeraz enziminin hata düzeltme işlevinin olmaması ile ilişkili olduğunu daha önce belirtmiştik. Türümsü olarak isimlendirilen birbirine benzeyen ancak aynı olmayan viral popülasyondan söz etmiştik. Bu popülasyon içinde bağışık

yanıtlardan ve antiviral tedaviden kaçabilen mutantlar da bulunabildiğinden, türümsüler seçici baskılar altında virüsün varlığını sürdürmesini sağlamaktadır.

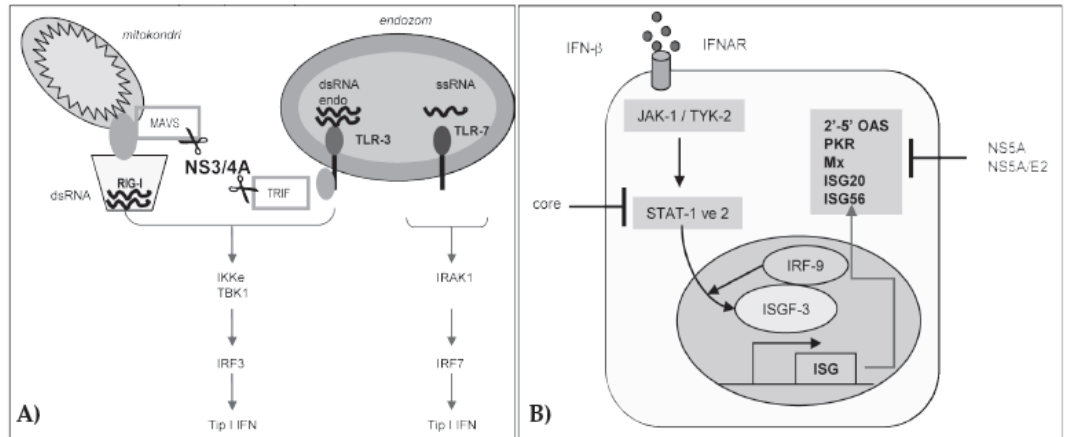
Genotip 1b için "core" geninin 70. aminoasitinde arjinin ve 91. aminoasitinde lösin dışında herhangi başka bir aminoasit bulunması durumunda erken virolojik yanıt elde etmek güç olmakta ve bu kişiler olasılıkla tedaviye yanıt vermemektedir (67). Bu etki "core " proteinin STAT1 ile etkileşerek interferon sinyalini engellemesi ile ilişkili olabilir (68). Enomoto ve ark. genotip 1b ile enfekte hastalarda NS5A'nın karboksi ucunda 2209-2248. aminoasitler arasında yer alan ve ISDR olarak adlandırılan bölgede referans bir diziyeye (HCV-J) göre 4'ten fazla aminoasit değişikliği olması ile tedavi yanıtının ilişkili olduğunu göstermişlerdir (34). HCV subtip 1a,1b ve 3a kökenlerindeki NS5A dizilerinin ele alındığı bir başka meta analizde ise NS5A proteininin 2253-2379. aminoasitleri arasındaki V3 bölgesinin tedavi yanıtını öngörmede ISDR'den daha etkili olduğu bildirilmiştir (69).

HVR1 (E2 proteininin 1-27. aminoasitleri arasındaki aşırı değişken bölgesi) bölgesindeki genetik çeşitliliğin yüksek olması ile tedavi başarısızlığını ilişkilendiren ve ilişkisiz bulan çalışmalar mevcuttur (33). Ultradeep pyrosequencing yaklaşımı ile yapılan bir çalışmada, tedaviye hızlı yanıt verenler ile vermeyenler arasında başlangıçta genetik çeşitlilikte fark yok iken tedaviye başladıktan sonra hızlı yanıt veren grupta çeşitliliğin virüsün tüm genomik bölgelerinde hızla azaldığı bildirilmiştir (70). Gerek E2 gerekse NS5A proteinleri, bir ISG olan, çift iplikli RNA ile aktive olan protein kinaz (PKR) ile etkileşir. E2 proteininin 659-670. aminoasitleri arasında kalan bölgesi PKR'yi inhibe etmektedir (71). Genotip 1 virüslerde bu bölgenin PKR otofosforilasyon bölgesine benzerliği genotip 2 ve 3 virüslerden daha fazladır (72). NS5A'nın karboksi ucunda 2209-2274. aminoasitler arasında yer alan PKR bağlanma bölgesinin PKR'yi bağlayarak etkisiz kıldığı düşünülmektedir (73). Yamasaki ve ark. (74) da NS5A 'nın aminoasit bileşimi ve ikincil yapısının genotipler arasında farklı olduğunu ve bu farklılıkların tedavi yanıtı etkileyebilecek hücresel ve viral protein değişikliklerine neden olabileceğini öne sürmüştür.

Türümsülere yönelik çalışmalarda, virüsün hedef hücreden farklı hücrelere de adapte olabileceğini, kompartimentalizasyon olarak adlandırılan bu durumun da patogenez ve tedavide rolü olabileceği öne sürülmektedir. Periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid dokular ve santral sinir sisteminde HCV'nin bulunabildiği gösterilmiştir (64). KVV 'ı olan hastalardan elde edilen periferik kan mononükleer hücreleri naiv lenfoid hücrelerle karşılaştırıldığında, naiv hücrelere HCV'nin bulaşabildiği ve replike olduğu gösterilmiştir. Karaciğer dışındaki bu enfeksiyöz partiküllerin tedavi başarısını etkileyebileceği düşünülmektedir (75).

RNA virüslerinde mutasyonlar sık olmakta ancak genetik çeşitliliği sınırlandırmakta olan, RNA'nın katlanmasına bağlı ortaya çıkan bazı çiftlerine kovaryans denmektedir. RNA'nın yapısının stabil kalabilmesi için bu bazı çiftlerinin birlikte değişmesi gerekir. HCV genomunda da bu tür bazı çiftleşmeleri yaygındır (76). Tüm genom boyunca kovaryant dizilerin tanımlandığı bir çalışmada tedaviye yanıt vermeyen hastaları enfekte eden virüslerin genomunda 3 kat daha fazla hidrofobik aminoasit çiftlerinin olduğu gösterilmiştir (77).

Tedavi öncesi viral yükü düşük (HCV-RNA <600.000 IU/ml) olan hastalarda KVV elde etme olasılığı daha yüksektir (60,78).



(A) HCV NS3/4A proteolitik etkinliği sayesinde MAVS ve TRIF proteinlerini keserek sinyal iletimini ve dolayısıyla interferon yanıtını bozar, (B) Interferon molekülleri hücrede reseptörlerine (IFNAR) bağlanır ve hücre içine sinyal iletilerek ISG yanıtı ortaya çıkar. "Core" proteinini sinyal iletiminde rol alan STAT moleküllerini, NS5A ve E2 proteinleri ise ISG'leri baskılayarak yanıtı engeller.

**Şekil-2:** HCV'nin interferon yanıtının farklı basamaklarına etkisi (kaynak 33'den alınmıştır).

### 2.3.2. Konak ile ilgili tedavi yanıtını belirleyen faktörler

Tedavi yanıtını olumlu yönde etkileyen faktörler kadın cinsiyet, etnisite (beyaz ırk, Asyalı), vücut kitle indeksi (VKİ)<30 kg/m<sup>2</sup> veya vücut ağırlığının<75 kg olması, yaş(≤40) olması, düşük fibrozis (Metavir skorumuna göre≤2), hepatosteatozun olmaması, insülin rezistansı (IR) olmaması ve konakta *IL28B* rs12979860 CC ya da rs8099917 TT gen polimorfizminin bulunmasıdır. Bu olgularda standart tedavi ile KVV elde etme olasılığı daha yüksektir (60,61).

VKİ yüksek olan ya da IR olan hastalarda KVV daha kötüdür (63,79). Tip 2 diyabet mellituslu hastalarda HCV enfeksiyonunun insülin duyarlılığını bozduğu gösterilmiştir (80). HCV'nin tip 2 diyabetin patogeneğinde insülin direncini arttırarak rol oynadığı düşünülmektedir. Genotip 1 ile enfekte hastalarda insülin direnci varlığının KVV oranlarını düşürdüğü gösterilmiş ve KHC tedavisi verilmeden önce insülin direncinin tedavisi ile KVV oranlarının arttırılabileceği bildirilmiştir (81).

White ve ark. (82) HCV ile enfekte hastalarda, hepatit B virusu (HBV) ile enfekte olan ve her iki virüsle de enfekte olmayan kontrol grubuyla kıyaslandığında, tip 2 diyabet riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir. KHC ile enfekte hastalarda IR ve tip 2 diyabet; KVV oranlarında azalma, hepatik fibrozisin hızlı progresyonu, HCC gelişimi ve kardiyovasküler risklerin artması gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (83,84) .

Kronik HCV enfeksiyonunda, özellikle genotip 3 hepatosteatoz ile ilişkili bulunmuştur. Hepatosteatozun varlığı ve ciddiyeti viral yükü ve antiviral tedaviye cevapla koreledir. Yağlanma KVV elde edilen hastalarda kaybolur, enfeksiyon nüks ettiğinde tekrar ortaya çıkar. Spesifik lipid türleri HCV virüsünün yaşam siklusu için gereklidir, HCV hepatositelerin lipoprotein sentez mekanizmasını bozar, HCV kanda lipoproteinler içinde lipoviropartiküller olarak dolaşır ve LDL reseptörleri ile hepatosite bağlanarak hücre içine alınır (85).

Konağa ait faktörler arasında en önemlisi *IL28B* genotipidir (65,86). İnsan genetik değişkenliğinin tedaviye cevaptaki farklılığı açıklayabileceği

düşünülmüş ve KVV'da konakçı genetiğinin rolü Genom-wide association (GWAS) çalışmalarıda araştırılmıştır. Beşyüzbinden fazla single nucleotide polymorphism (SNP) ile ilgili hastalık arasındaki ilişkiye bakılmış ve hepatit C tedavisinde cevapla ilişkili SNP'ler bulunmuştur. Birbirinden bağımsız üç grubun katıldığı bu araştırmalarda, 19. kromozom üzerinde IL28B (ya da IFN lambda 3)'yi kodlayan genin 3 ile 8 kb yukarısında yer alan bazı polimorfik yapıların (sırasıyla rs12979860 ve rs 8099917) hem KVV hem de virüsün kendiliğinden temizlenmesi (spontan klirensi) ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (12-14,87). Bu ilişkinin özellikle genotip 1 ve 4 HCV enfeksiyonlarında belirgin olduğu, genotip 2 ve 3 için geçerli olabileceği/olmadığı, ancak genotip 5 için geçerli olmadığı yönünde kanıtlar vardır (88-94). İnterferon lambda kümesinde KVV ile güçlü birliktelik gösteren 6 tane daha SNP vardır ancak rs12979860 varlığı uyarlandıktan sonra bunların etkinliği ortadan kalkmaktadır. rs12979860 varlığı uyarlandıktan sonra KVV ile güçlü ilişki göstermeye devam eden diğer SNP varyantı rs 8099917'dir. Çalışmalar arasında SNP farklılıkları vardır. Suppiah ve ark. (13) rs12979860'ın sınırlı temsil edildiği multipl platform kullanmışlar ve KVV ile en güçlü birliktelik gösteren varyant olarak rs8099917 (TT genotipi)'yi saptamışlardır. Farklı GWAS platformu kullanan Ge ve ark. (12) ise rs12979860 CC genotipinin KVV ile en güçlü ilişki gösteren SNP olduğunu ortaya koymuşlardır. Tanaka ve ark. (14) ise rs12979860 'in dahil edilmediği araştırmalarında KVV ile en güçlü birliktelik gösteren SNP varyantları olarak rs8099917 ve rs12980275'i saptamışlardır.

Tedavi sonrası nüks ile IL28B genotipi arasında ilişki bulunmamıştır. *IL28B* geni üzerindeki bu SNP'lerin KVV ile güçlü ilişkisi genin IFN cevabını etkilemesiye açıklanmaktadır.

*IL28B*'nin tedaviye yanıtla en güçlü ilişki gösteren SNP varyantları rs12979860 ve rs 8099917'dir. Bu iki SNP'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada tedaviye cevap oranları rs12979860 T allellilerde düşük, C allellilerde yüksek; rs8099917 G allellilerde düşük, T allellilerde yüksek saptanmıştır. rs8099917 'nin tedaviye yanıt oranı yüksek genotip olan TT (%58,9)'nin, rs12979860'nin tedaviye yanıt oranı yüksek genotipi olan CC'den

(%34,8) çok daha sık bulunması nedeniyle rs8099917'nin pozitif prediktif değeri (PPD) daha düşük saptanmıştır (rs12979860'nin PPD'i %80,5; rs8099917'nin PPD'i %71,6) (95).

İDEAL çalışmasında yer alan genotip 1 HCV ile enfekte, Peg-IFN $\alpha$  /RBV ile tedavi edilen hastalarda rs12979860 CC genotipinde KVY oranı %69, CT genotiplilerde KVY oranı %33, TT genotiplilerde KVY oranı %27 saptanmıştır (12).

Bir diğer çalışmada genotip 1 HCV'li hastalarda rs12979860 CC genotiplilerde KVY oranı %85, CT genotiplilerde %45, TT genotiplilerde %41 bulunmuştur (95).

Yüksek KVY ile ilişkili bir diğer genetik faktör IFN stimüle edici gen aktivasyonunu gösteren IFN gamma indükleyici protein 10 (IP-10) düzeyleridir. Tedavi öncesi intrahepatik ve sistemik düşük IP-10 düzeyleri artmış KVY oranları ile ilişkili bulunmuştur (96).

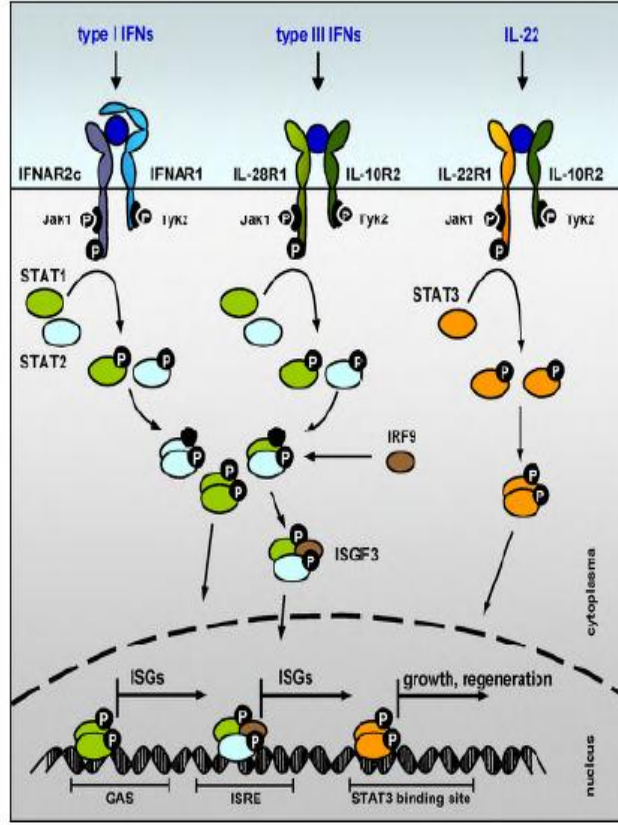
### **2.3.2.1. IL28B geni nedir?**

2003 yılında IL-10-interferon ailesine mensup, tip III interferon olarak isimlendirilen yeni sitokinler tanımlanmıştır. Bunlar interferon lambda (IFN $\lambda$ )-2,  $\lambda$ -3 ve  $\lambda$ -1 ya da sırasıyla IL28A, IL28B ve IL29 olarak isimlendirilmişlerdir. Viral enfeksiyonlar ya da çift sarmal RNA ile uyarı sonrası özellikle plazmositoid dendritik hücreler tarafından daha az oranda da makrofajlar tarafından salınırlar (16,97). Hepatositlerin de aktif immün cevapta rolleri vardır, viral enfeksiyon sonrası IFN $\lambda$  sentezlediği tahmin edilmektedir (98). Bu sitokinler etkilerini IL-28R1/IL-10R2 reseptör kompleksi yoluyla gösterirler. Bu reseptörler hücre içinde Jak 1, Tyk2 ve STAT sinyal yolunu aktive ederek IFN stimulated gene factor-3 (ISGF-3) fosforilasyonunu uyarır, fosforile ISGF-3 nükleusa geçerek hedef gen, IFN stimulated gene (ISG) ekspresyonunu regüle eder (Şekil-3). ISG up-regülasyonu viral enfeksiyonlara karşı doğal hücre savunmasını sağlar. Tip III interferonlar, tip I interferona benzer şekilde antiviral ve sitostatik aktivite gösterirler. Tip III interferonların hedef hücre topluluğu tip I interferondan farklı olarak epitelyal hücreler ve hepatositlerdir (IL28R1/ $\alpha$  reseptörü taşıyan hücreler) (31,99). Hayvan deneylerinde IL28R1 reseptörünün organ-spesifik dağılımının IFN $\lambda$  cevabını belirlediği

gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda IFN $\lambda$ 'nın fareleri respiratuar virüslere karşı koruduğu, hepatik virüslere karşı korumadığı; bazı çalışmalarda da hepatik virüslere karşı koruduğu gösterilmiştir (100,101). İnsan hücreleri ve dokularında hepatotropik virüslere karşı, IFN $\lambda$  sentezlendiği gösterilmiştir. Robec ve ark. (102) IFN $\lambda$ -1 ve IFN $\lambda$ -2'nin HBV ve HCV replikasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Hepatosit hücrelerinde, encephalomyocarditis viruse karşı rekombinant IFN $\lambda$ -3'ün, IFN $\lambda$ -1 ve  $\lambda$ -2'den daha potent antiviral etkisi olduğu gösterilmiştir (103). HCV enfeksiyonunu kontrol etmede IFN $\lambda$  ve IFN $\alpha$ 'nın sinerjistik etkileri olabilir. *IL28B* geni üzerindeki SNP'lerin IFN sinyal yolağını nasıl etkiledikleri henüz tam açıklanamamıştır. Hayvan deneylerinde, viral enfeksiyonlarda tip I interferonun IFN $\lambda$  sentezini potansiyelize ettiği gösterilmiştir (104). SNP'lerin IFN $\lambda$  ve IFN $\alpha$  arasındaki etkileşimi değiştirmesi olasıdır. SNP'lerin etkisiz veya zayıf etkili IFN- $\lambda$ 3 salınımına neden olabileceği ya da aşırı IFN $\lambda$ -3 salınımı ile negatif feed-back yaparak antiviral etkinliğin azalmasına yol açabileceği tahmin edilmektedir. *IL28B* ve SNP'lerin hangi mekanizma ile HCV persistansı ve tedavi cevabını etkilediğini saptamak için daha ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır (11).

*IL28A*, *IL28B* ve *IL29* genleri 19. kromozomun uzun kolunda kümelenmiştir (19q13.13) (17,18). *IL28B* geninin 3 kb yukarısında (up-stream) rs12979860; yaklaşık 8 kb yukarısında ise rs8099917 bulunmaktadır.

IFN $\lambda$  'nın genotip 1 ve 2 HCV ile enfekte HuH7 hepatoma hücrelerinde virüs replikasyonunu önlediği gösterilmiştir (18). Bu IFN $\lambda$ 'nın KHC tedavisinde IFN $\alpha$ 'ya alternatif olabileceği görüşünü desteklemektedir.



**Şekil-3:** IL-10-IFN ailesi tarafından başlatılan sinyal transdüksiyon yolu. Tip I IFN, tip III IFN ve IL-10 ilişkili sitokinlerin tipik yolu (kaynak 17'den alınmıştır).

Asyalılarda ve beyaz ırkta, Afrikalı Amerikalı'lara kıyasla KVV oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun *IL28B* genotipi ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (105,106). SNP rs12979860 CC genotipi, HCV'nin spontan klirensi ve tedavi sonrası klirensi ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur (107,108). Thomas ve ark. (87) dünya üzerinde 51 etnik popülasyondan 2000 kişinin rs12979860 genotipini incelemişler ve viral klirensle pozitif ilişkili CC genotipin Güneydoğu Asyalılarda en sık, Sahra altı Afrika topluluklarında en seyrek, Avrupalılarda ise orta sıklıkta görüldüğünü tespit etmişlerdir. Ge ve ark. (12) da klirensle ilişkili genotipin siyah ırkta en seyrek, Güneydoğu Asyalılar'da en sık, Avrupalı Amerikalılar'da ve Hispanik'lerde orta sıklıkta görüldüğünü saptamışlardır. SNP rs12979860 CC genotipine sahip siyah ve beyaz ırkta ise spontan ve tedavi ilişkili viral klirens incelendiğinde siyahlarda %53 oranında KVV, beyazlarda ise daha yüksek (%82) KVV saptamışlardır.



ve *IL28B* dışında genetik faktörlerin etkisine dikkat çekmişlerdir. Ancak aynı ırk içinde *IL28B*'nin prediktif değeri olduğunu vurgulamışlardır (11). Genotip 1 ile enfekte hastalarda son yıllarda *IL28B* gen polimorfizminin de interferon bazlı standart tedavi cevabını ve spontan viral klirensi etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Tedavi cevabını olumlu etkileyen SNP varyantları rs12979860 CC genotipi ve rs8099917 TT genotipidir (11,87,109-112).

Lin C-Y ve ark. (109) Tayvan kaynaklı bir çalışmada, genotip 1 HCV ile enfekte, daha önce tedavi almamış 191 hastaya standart Peg-IFN $\alpha$ /RBV tedavisi vermişler ve tedavi sırasındaki HVY, EVY, TSY ve KVV ile ilişkili olabilecek, *IL28B* geni üzerinde yer alan 10 SNP'yi incelemişlerdir. rs12979860'ın HVY, EVY, TSY ve KVV için en güçlü belirleyici olduğu sonucuna varmışlardır; HVY alınmayan hastalarda KVV'yi öngören tek belirleyici olduğu ve genetik test için en ideal SNP olduğunu belirtmişlerdir .

Tedavi sırasındaki tedavi yanıtını belirleyici faktörler ise hastanın uyumu ve 80-80-80 kuralının uygulanması, tedavi süresi, tedavi seçimi ve tedavi sırasında hızlı ve erken viral yanıt (HVY, EVY) bulunmasıdır (8,62,113,114).

Bazı çalışmalarda ise genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda KVV için en iyi belirleyicinin, tedavinin 4. haftasında HCV-RNA'nın saptanamaz düzeye inmesi olduğu öne sürülmektedir (106,113). Gerek EASL gerekse AASLD kılavuzlarında erken virolojik yanıtın (EVY) tedaviyi öngörmedeki önemine dikkat çekilmektedir (20,115).

#### **2.4. Tedavi Öncesi Değerlendirme**

Kronik karaciğer hastalığına yol açan başka nedenler hastalığın progresyonu ve doğal seyri üzerine olası etkileri sebebiyle antiviral tedavi başlanmadan önce sistematik olarak araştırılmalıdır. Özellikle HBV ve HIV gibi diğer hepatotrop virüsler için gerekli testler yapılmalıdır. Alkol kullanımı özellikle sorgulanmalı, eğer alkol tüketimi varsa muhakkak ilgili bölümlerce hasta konsulte edilmelidir. Otoimmün hastalıklar, genetik veya metabolik karaciğer hastalıkları ve muhtemel ilaç ilişkili hepatotoksite açısından hastalar dikkatlice değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığının ciddiyeti, özellikle siroz olup olmadığı saptanmalıdır. Sirozun klinik olarak kanıtları

mevcutsa karaciğer biyopsisi ile teyit etmeye gerek yoktur. Fakat bu hastalar mutlaka HCC açısından taranmalıdırlar. Karaciğer biyopsisinin ciddi komplikasyon riski çok düşüktür (1/4000-1/10000). Fakat biyopsinin yapılamadığı durumlarda karaciğer stiffness ölçümü ve fibrozis panel testleri gibi non-invaziv testler kullanılabilir.

Tedaviden önce her hastanın mutlaka HCV-RNA düzeyi ve genotipi belirlenmelidir. Yine hemogram, tiroid fonksiyon testleri, rutin biyokimyasal testleri görülmelidir. *IL28B* genotipi bazı durumlar için faydalı bilgiler sağlayabilir. Fakat tedaviden önce hangi genotipte olduğunu bilmek şart değildir.

## **2.5. Tedavide Kullanılan İlaçlar**

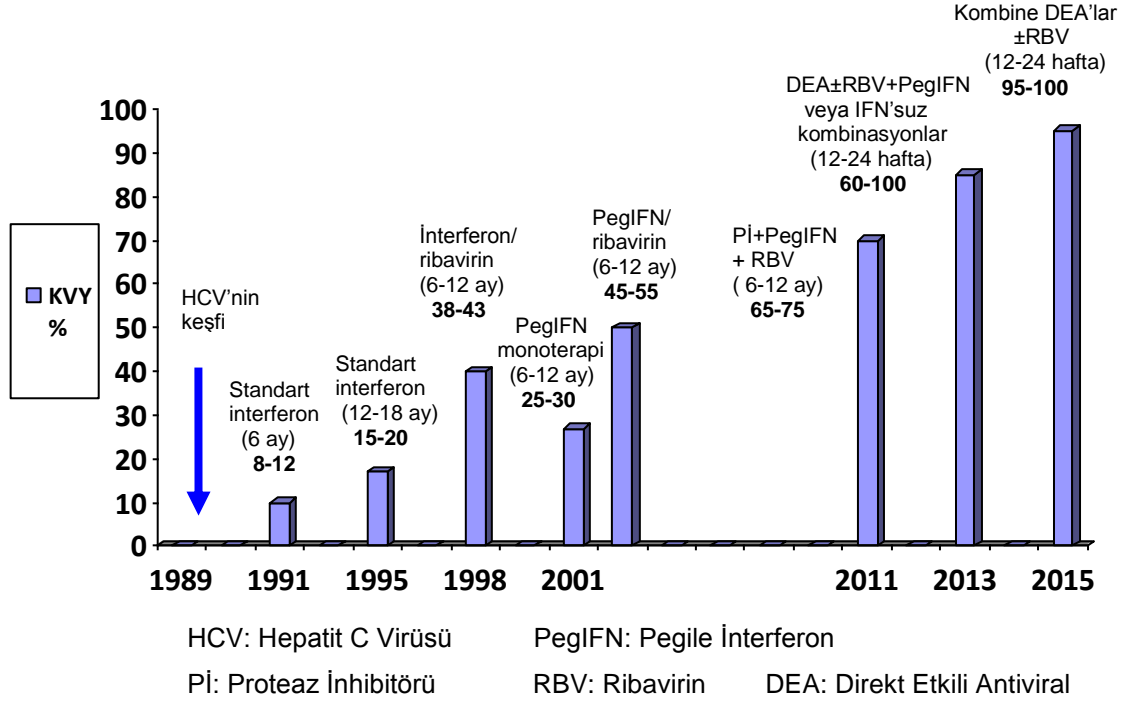
Kronik HCV tedavisinde 1990'lı yıllardan itibaren sürekli olarak yeni gelişmeler olmuştur. Önceleri monoterapi olarak kullanılan interferon tedavisine yanıt oranları oldukça düşük düzeylerde idi (Şekil-4). Tedaviye 2000'li yılların başlarında ribavirinin eklenmesi ve interferonun pegile formunun geliştirilmesi ile çok daha etkin bir tedavi rejimi elde edilmiş olundu. 2011 yılına kadar KHC tedavisinde kabul görmüş tedavi seçeneği pegile interferon alfa 2a/2b ve ribavirin kombinasyonunun genotip 1, 4, 5 ve 6 ile enfekte hastalarda 48 hafta, genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda 24 hafta kullanılması idi (61,62). Fakat buna rağmen kalıcı viral yanıt oranları genotip-1 ile enfekte hastalarda %42-46, genotip 2 veya 3 ile enfekte hastalarda %76-82, genotip 4,5 yada 6 ile enfekte hastalarda %65-85 idi (10).

Birinci kuşak proteaz inhibitörü (Pİ) olan ilaçlar arasında Telaprevir (TVR) ve Boceprevir (BOC), FDA (2011), European Medicines Agency (EMA) ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından (2013), faz çalışmalarını tamamlayıp ruhsat alabilmişlerdir. Proteaz inhibitörlerinin kullanıma girmeye başlamasıyla 2011 yılından itibaren HCV tedavisinde de yeni bir dönem başlamış oldu. Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda pegIFN $\alpha$ /RBV kombinasyonuna proteaz inhibitörü olan TVR ve BOC'in eklenmesiyle hem naiv hem de önceden tedavi almış kompanse sirozu olan hastalarda kalıcı viral yanıt oranını anlamlı ölçüde artırmıştır. Proteaz inhibitörlerinde de şu an için ülkemizde telaprevir ve boceprevir ruhsat almış olup kronik HCV

tedavisinde kullanılmaktadır. 2011 yılında yeni tedavi standardında genotip 1'li hastalar için Pİ+Peg-IFN $\alpha$ +RBV olmak üzere üçlü tedavi kabul edilmiştir (9). TVR ve BOC ile yapılan faz 3 çalışmalarda, genotip 1 ile enfekte naiv-KHC hastalarında KVY oranlarının ikili standart tedaviden daha yüksek olduğu görülmüştür (TVR ile %75, BOC ile %65) (116,117). Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda kullanım endikasyonu yoktur. Direkt etkili antiviral (DEA)'ler daha yüksek KVY oranları ve daha kısa süreli tedaviye imkan sağlamasına rağmen (seçilen proteaz inhibitörüne bağlı olarak) bazı dezavantajları mevcuttur. Özellikle monoterapide BOC ve TVR ile direnç ilişkili aminoasid varyasyonları gözlenmiş ve bunlar tedavi başarısızlığı ya da nüksüyle ilişkili bulunmuştur. Özellikle TVR 'in günde 3 kez yağlı diyet ile alınması, anemi ve cilt döküntüsü gibi yan etkilerin yüksek oranda görülmesi, ilaç-ilaç etkileşimlerinin fazla olması nedeniyle şu anda hepatit C tedavisinde standart tedavi olmaktan çıkmıştır.

Kasım 2013'de FDA tarafından simeprevir (SMV) genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda pegIFN $\alpha$ /RBV tedavisiyle kombine kullanımda onay almıştır. Simeprevir oral HCV NS3/4A serin proteaz inhibitörüdür, günde bir kez 150 mg tok olarak alınır, 12 hafta üçlü kombinasyon içinde verilir. Hastanın daha önce tedavi alıp almamasına göre tedavi pegIFN $\alpha$ /RBV ile 24-48 haftaya tamamlanır. Tedavi sırasında 4.,12., ya da 24. haftaların herhangi birinde HCV-RNA  $\geq$ 25 IU/ml saptanır ise tüm ilaçlar kesilir.

Aralık 2013'de bir NS5B polimeraz inhibitörü olan sofosbuvir (SOF) de FDA tarafından, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda pegIFN $\alpha$ /RBV ile 12 haftalık kombinasyon tedavisinde onaylanmıştır. Genotip 2 ve 3'te de RBV ile kombine tedavide onay alan ilk oral ajandır. İnterferondan bağımsız tedavi seçeneğinin gündeme gelmesiyle IFN kullanım kontrendikasyonu olan ya da enjeksiyon tedavisini tercih etmeyen hastalar için umut olmuştur. Sofosbuvir simeprevir ile kıyaslandığında daha kısa süreli tedavi olanağı sağlar ve viral dirence karşı daha güvenlidir (bildirilmiş breakthrough yoktur) (7,25).



**Şekil-4:** Kronik HCV'de tedavi gelişimi (kaynak 7,59,116-118 kullanılmıştır).

EASL 2014 tedavi rehberi de daha iyi tolere edilebilen ve daha etkili ajanlar olduğu sürece birinci kuşak proteaz inhibitörleri içeren üçlü tedavinin kullanılmamasını önermektedir.

Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda Peg-IFN $\alpha$ /RBV ile kombine olarak simeprevir/sofosbuvir/daclatasvir ya da interferonsuz sofosbuvir+simeprevir $\pm$ ribavirin, sofosbuvir+daclatasvir $\pm$ ribavirin kombinasyonları EASL 2014'de önerilmektedir (7). 2015 itibarı ile genotip 1 HCV ile enfekte naiv ve kompanse sirozlu hastalarda FDA tarafından onaylanan tedaviler ise paritaprevir/ritonavir/ombitasvir+dasabuvir $\pm$ ribavirin kombinasyonu ve ek olarak tedavi deneyimli hastalarda da kullanılabilen sofosbuvir/ledipasvir $\pm$ ribavirin kombinasyonlarıdır (118). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı oral kombine tedaviler mevcuttur ancak geri ödeme kapsamında olmadığından halen naiv hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak standart Peg-IFN $\alpha$  /RBV kullanılmaktadır. HCV tedavisinde kullanılan DEA'lerin virüs genomu üzerinde etkiledikleri proteinler Şekil-5'de gösterilmektedir.

Viral targets			Host targets
NS3	NS5A	NS5B	Cyclophilin A
The NS3/4A serine protease is essential for post-translational processing of HCV polyproteins	Multifunctional membrane-associated phosphoprotein essential component of the HCV-RNA replication complex	NS5B is an HCV-specific, RNA-dependent RNA polymerase	Host protein involved in HCV replication through interaction with NS5A and the HCV polymerase
<b>Boceprevir</b> <b>Telaprevir</b> ABT-450/r, ACH-1625 <b>Asunaprevir, TMC-435 (Simeprevir)</b> , BI-201335 Danoprevir/r, GS-9451 MK-5172	<b>Daclatasvir</b> GS-5885 ABT-267 PPI-668	<u>Nucleotide analogue</u> <b>GS-7977 (Sofosbuvir)</b> , Mericitabine, IDX-184*  <u>Non-nucleotide analogue</u> BI-207127, ABT-333 ABT-072, BMS-791325 Tegobuvir, Setrobuvir VX-222, Filibuvir	Alisporivir** SCY-635

**Şekil-5:** Direkt etkili antiviral ajanlar ve virüs genomu üzerinde etkiledikleri proteinler (kaynak 119'dan alınmıştır).

### 2.5.1. İnterferonlar

Isaacs ve Lindenman adlı iki araştırmacı, influenza virüsü ile enfekte olan tavuk hücrelerinin başka virüslerle enfekte olmadığını ve bundan sorumlu viral replikasyonu önleyen molekülü tanımladılar. İnterferon teriminden türetilen interferon adı verilen bu molekül 1977 yılında saflaştırılmış. İnterferon- $\alpha$ , 1980 yılında rekombinan teknoloji ile üretilmiş ve interferonlar 1991 yılından beri hepatit C tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (31,120).

İnterferonlar patojenlerin mevcut olması durumunda konak hücreleri tarafından salınan sitokinlerdir. Bu sitokinler viral replikasyonu modüle ederler, makrofaj veya naturel killer (NK) hücreleri gibi makrofajları aktive ederler ve major histokompatibilite kompleks (MHC) molekülleri aracılığıyla antijen sunan hücreleri uyarırlar. Antijen sunumu, janus-kinaz stat sinyal yolağı aracılığı ile ISG'lerin kopyalanması ve interferon alfa reseptörlerinin aktivasyonu ile uyarılır. İnterferonlar 1980 yılından beri hepatit C tedavisinde kullanılmaktadır. Pegilasyon işlemi ile interferonun potansi artırılmış, yan

etkileri azaltılmış ve KVY oranları arttırılmıştır. Pegile interferonlar 2001 yılından beri hepatit C tedavisinde kullanılmaktadır (8).

Peg-IFN  $\alpha$  tedavisine yanıtı artıran faktörler: Genotip 1 dışı olma, kadın cinsiyet, düşük viral yük (<600.000 IU/ ml), erken virolojik yanıt, yaş  $\leq$ 40, vücut ağırlığı  $\leq$ 75 kg, siroz olmaması, minimal fibrozis (histolojik aktivite indeksi $\leq$ 10), steatoz olmaması, hastanın tedaviye uyumu olarak sayılabilir (59).

Pegile-interferonlar, bir makromolekül olan polietilen glikolün, klasik interferon molekülüne bağlanmasıyla ortaya çıkar. Bugün kullanımda Peg-IFN  $\alpha$ -2a ve Peg-IFN  $\alpha$ -2b mevcuttur. Peg-IFN  $\alpha$ -2a, 40 kilo dalton büyüklüğünde vücut sıvılarına sızmayan bu nedenle de sabit dozda kullanılabilen bir interferondur. 180 mikrogram/hafta, subkutan olarak kullanılır. Peg-IFN  $\alpha$ -2b ise 12 kilo dalton büyüklüğünde olup vücut sıvılarına sızabilmektedir. Bu nedenle kiloya ayarlı olarak 1,5 mikrogram/kg/hafta verilmelidir. Bu iki preparatın KVY üzerine hangisinin daha etkili olduğunu gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. İtalya'dan bildirilen çalışmalarda Peg-IFN  $\alpha$ -2a ve RBV kombinasyonu ile elde edilen KVY oranlarının hem genotip 1/4 hem de genotip 2/3 hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu, her iki tedavi rejiminde de hastalarda gözlenen yan etkilerin benzer olduğu bildirilmektedir (121,122). Amerika'dan bildirilen ve İtalya'daki çalışmalara göre çok daha geniş hasta serisi içeren bir karşılaştırma çalışmasında ise sadece genotip 1 olan hastalarda elde edilen KVY oranları, Peg-IFN  $\alpha$ -2a ya da Peg-IFN  $\alpha$ -2b içeren tedavi rejimlerinde farklı bulunmamıştır (123). Bu nedenle rehberlerde her iki Peg-IFN  $\alpha$  preparatı da standart tedavi içinde önerilmekte ve KVY açısından birbirlerine bir üstünlüklerinin olmadığı bildirilmektedir (53).

#### İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları

- Dekompanse siroz
- Ciddi kardiyovasküler hastalık
- Böbrek yetmezliği
- İntihar eğilimi olan hastalar
- Ciddi lökopeni veya trombositopeni

- Gebelik veya laktasyon
- Otoimmün hastalıklar (otoimmün hepatit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı)
- Doğurganlık dönemindeki bir kadının tedavi süresince efektif kontrasepsiyon kullanmayı kabul etmemesi

### 2.5.2. Ribavirin

Ribavirin 1970 yılında geliştirilmiş bir guanizin analogu olup geniş antiviral etkinliği ile interferonun sağladığı kalıcı viral yanıt oranını artırır. Ribavirin, interferon sinyal yolağının immün modülasyonu ile antiviral etki sağlar. 1998 yılında HCV'ye karşı etkinliğinin gösterilmesi sonrası tedavide gündeme gelmiştir. Ribavirin tek başına kullanıldığı zaman ALT düzeylerini düşürdüğü ancak viral RNA'yı etkilemediği görülmüştür. İnterferonlarla birlikte kullanıldığında HCV'ye karşı etkilidir. Değişik mekanizmalarla HCV'yi baskı altına almaya yardım eder: İmmun modulatör etkili olup Th1 CD4 cevapları artırarak sitotoksik T lenfositlerinin aktivitesini artırır ve IFN- $\alpha$ , tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi antiviral sitokinlerin sekresyonunu artırır. İnterferon- $\alpha$  reseptörlerini uyararak virüsün baskı altına alınmasında rol oynayan konak ISG'lerini uyarır. Ayrıca interferonları azaltıcı yolakları engeller. İnozin monofosfat dehidrogenazı (IM-PDH) inhibe ederek guanozin oluşumunu engeller ve replikasyonu durdurur. NS5B RNA bağımlı RNA polimerazı engeller. E2, NS5A ve NS5B'nin taklit edilmesi sırasında öldürücü mutagenezi artırır.

Ribavirin kiloya ayarlı olarak oral yolla verilir. Metaboliti olan ribavirin trifosfat, eritrositlerde plazma konsantrasyonlarının 60 katı fazla birikerek hemolize ve hemolitik anemiye yol açar. İnterferonlarla kombinasyon sırasında hastaların %10'unda tedavi kesilmekte ve %36'sında doz azaltma yoluna gidilmektedir. Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda, ribavirin pegIFN $\alpha$  ile kombine edilirken, 75 kg ve üzerindeki hastalarda 1200 mg/gün, 75 kg'ın altındaki hastalarda 1000 mg/gün dozda verilir. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda ribavirin dozu 800 mg / gün ve tedavi süresi 6 aydır.

Ribavirinin yan etkileri

- Hemolitik anemi

- Hipotansiyon, bradikardi
- Teratojenite
- Öksürük ve dispne
- Döküntü ve kaşıntı
- Uykusuzluk, depresyon
- İştahsızlık

#### Tedavinin kontrendikasyonları

- IFN'a aşırı duyarlılık öyküsü
- Gebelik, emzirme
- Tedavi başlanacak erkek hastaların eşlerinin de tedavi süresince gebe kalması

#### **2.5.3. Telaprevir**

Telaprevir HCV NS3/4A serin proteaz enziminin selektif  $\alpha$ -ketoamid peptidomimetik inhibitörüdür. HCV genotip 1 için ruhsat almıştır. Telaprevir monoterapi olarak verildiğinde potent antiviral etki oluşturur. Ancak proteaz inhibitörlerine dirençli HCV varyantları tarafından hızlıca seçilirler ve direnç gelişmesine yol açarlar. Bu nedenle klinik uygulamada genotip 1 ile enfekte hastalarda telaprevir, interferon ve ribavirin ile kombine edilerek kullanılır. Günlük 2250 mg olan total doz 7-9 saat arayla günde iki veya üç doz halinde alınabilir.

Telaprevir, karaciğerde başlıca CYP3A tarafından metabolize edilmektedir ve p-glikoprotein substratıdır. Telaprevirin CYP3A ve/veya p-glikoproteini indükleyen ilaçlarla birlikte uygulanması plazma konsantrasyonunu azaltabilir. CYP3A ve/veya p-glikoproteini inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımında ise plazma konsantrasyonu artabilir. Büyük olasılıkla ince barsaklardan emilmektedir. Tek bir doz telaprevir alımından sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına genelde 4-5 saat sonra ulaşılmaktadır. Telaprevir maruziyeti, standart normal kalorili (21 gram yağ, 533 kcal) bir öğünü takiben alınana kıyasla yüksek yağlı kalorili (56 gram yağ, 928 kcal) bir öğün sonrasında alındığında %20 artmıştır. Her bir tablet içersinde 2.3 mg sodyum bulunmaktadır. Kontrollü sodyum diyetinde olan



hastalarda hesaba katılmalıdır. Telaprevirin çoklu metabolitleri, feçes, plazma ve idrarda saptanmıştır. Eliminasyonu ise büyük ölçüde gaita ile olmaktadır (124).

#### **2.5.4. Boceprevir**

Boceprevir HCV'nin NS3/4A proteaz enzimini bloke eden ketoamid derivativesi proteaz inhibitörüdür. Poordad ve ark. (117) tarafından yapılan faz III çalışma olan SPRINT-2 çalışmasında tedavi naiv genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda 4 haftalık peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisinden sonra mevcut tedaviye boceprevir eklenmesiyle KVY oranlarının %63-66'ye yükseldiği ve tedavi süresinin 24 haftaya düşürülebileceği gösterilmiştir. Bacon ve ark. (125) yaptığı RESPOND-2 çalışmasında daha önceki Peg-IFN $\alpha$ /RBV tedavisine yanıtız ve nüks eden hastalarda tedaviye boceprevir eklenmesinin KVY oranlarını anlamlı derecede artırdığı görülmüştür. Boceprevir kombinasyon tedavisine ilk 4 haftadan sonra direnç gelişimini azaltmak amacıyla eklenmekteydi.

Bu çalışmaların sonucunda 2011 yılında genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda yeni tedavi standardında PI+Peg-IFN $\alpha$ +RBV kombinasyon tedavisi kabul edilmişti, tedavi naiv ve tedavi deneyimli kompanse sirozlu hastalarda %60-75 oranında KVY elde edilmekteydi ve daha kısa süreli tedaviye olanak sağlaması kullanımında onay almasına neden olmuştu (9).

PI'nin ilaç etkileşimleri, RAVs (resistance-associated amino acid variants) gelişimi, çok sayıda ilaç alınmasının gerekliliği, yağlı diyet ile alınması (TVR için) ,anemi ve döküntü gibi yan etkilerin artmış olması sebebiyle artık 2014 yılı AASLD ve EASL kılavuzlarında tedavi naiv veya nüks gelişen genotip 1 ile enfekte hastalarda 1.kuşak (TVR ve BOC) proteaz inhibitörlü kombinasyon tedavileri önerilmemektedir (7,126).

#### **2.5.5. Simeprevir**

Simeprevir, HCV NS3/4A serin proteaz inhibitörüdür. Genotip 1 ve 4 HCV ile enfekte hastalarda Peg-IFN $\alpha$ /RBV tedavisine kombine edilerek kullanımı Ekim 2013'de FDA tarafından onaylanmıştır. Günde 1 kez 150 mg, tok olarak alınır, 12 hafta süreyle kullanılır. Tedavi naiv ve nüks eden hastalarda (sirozlu hastalar dahil) 12 hafta daha Peg-IFN $\alpha$ /RBV ile tedaviye

devam edilir. Yanıtsız hastalarda (sirozlu hastalar dahil) 36 hafta daha Peg-IFN $\alpha$ /RBV ile tedaviye devam edilir. Tedavi sırasında 4., 12. veya 24. haftada HCV-RNA $\geq$ 25 IU/ml ise tüm tedaviler kesilir. Genotip 1a'da tedavi başlangıcında NS3 Q80K polimorfizmi mevcut ise KVY oranları düşük olduğundan simeprevir önerilmemektedir (7).

### **2.5.6. Sofosbuvir**

Sofosbuvir, HCV NS5B polimeraz inhibitörüdür. FDA tarafından Aralık 2013'de, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastaların tedavisinde Peg-IFN $\alpha$ /RBV ile kombine olarak 12 hafta boyunca kullanımı onaylanmıştır. Genotip 2 ve 3'de RBV ile kombine edilerek 12 ve 24 hafta kullanımı onaylanmış olan ilk oral tedavi rejimidir. İnterferon kontrendikasyonu olan ya da enjeksiyonsuz tedavi rejimi tercih eden hastalarda uygun bir seçenektir. Simeprevir ile kıyaslandığında, sofosbuvir daha kısa süreli tedavi olanağı sağlar ve daha yüksek viral direnç bariyerine sahiptir (25).

### **2.5.7. Daclatasvir**

Daclatasvir, HCV NS5A polimeraz inhibitörüdür. Genotip 1b HCV ile enfekte, naiv ve tedavi deneyimli (kısmi yanıtı, yanıtsız) hastalarda Peg-IFN $\alpha$ /RBV ile kombine tedavide 60 mg/gün oral yolla 12 hafta süreyle alınması önerilmektedir. Dördüncü haftada HCV-RNA negatifleşir ise interferonsuz rejim olarak sofosbuvir ile kombine kullanımı naiv hastalarda 12 hafta ve tedavi deneyimli hastalarda 24 hafta önerilmektedir. En sık yan etkileri halsizlik, baş ağrısı ve kusmadır. Child B ve C hastalarda doz ayarına gerek yoktur. Daclatasvir, CYP3A ve P-gp 'in substratıdır ve HIV ile koenfekte atanazavir/ritonavir alan hastalarda dozun 30 mg/gün'e düşürülmesi, efavirenz alan hastalarda ise dozun 90 mg/gün'e yükseltilmesi gerekmektedir (7,127).

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014, Nisan 2014 itibarı ile KHC tedavisinde HCV genotip 1 ile enfekte naiv hastalarda sofosbuvir /simeprevir /daclatasvir içeren interferonlu/interferonsuz 6 tedavi seçeneği önermektedir.

## 2.6. Kalıcı Viral Yanıtta Prediktif Faktörler ve Tedavi Takibi

Yüksek HCV-RNA düzeyi, genotip tip 1'e sahip olma, sirozun mevcudiyeti, ileri yaş, erkek cinsiyet, karaciğerde yağlanma olması, obezite varlığı ve zenci ırka mensup olma, *IL28B* rs12979860 CC dışı genotipler, rs809917 TT dışı genotipler kalıcı viral yanıt açısından negatif prediktif faktörlerdir. Bu faktörlere sahip hastaların tedaviye yanıt oranları daha düşük olmasına rağmen tedaviden vazgeçilmemelidir. Bilinen en kuvvetli prediktif faktör, virüsün genotipi olup en iyi tedavi şeklinin seçimi için tedavi öncesinde genotipin belirlenmesi önemli bir basamak olacaktır. Genotip dışında özellikle vücut kitle indeksinin 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olması ve ilerlemiş karaciğer fibrozisi negatif prediktif faktörler olarak tanımlanmıştır (10). İlaç dozlarının azaltılması tedavi sonrası relaps oranlarını artırmakta olup özellikle üçlü tedavinin kullanıldığı dönemde tedavinin tam olarak uygulanması kalıcı viral yanıt açısından önem taşımaktadır.

Tedavinin etkinliği belli periyotlarda ölçülen HCV-RNA düzeylerine bakılarak tayin edilir. HCV-RNA düzeyleri tedavinin 4., 12., 24. haftalarında, tedavi bitiminde ve tedavi bittikten 12 veya 24 hafta sonra bakılmalıdır. 48 haftalık tedavi alan hastalar için, 24. ve 36. haftalarda HCV-RNA saptanır ise Peg-IFN $\alpha$ /RBV kesilmelidir.

## 2.7. Yan Etki Yönetimi ve Doz Modifikasyonu

Grip benzeri semptomlar sıklıkla interferon enjeksiyonu sonrasında görülebilir. Parasetamol ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir ve tedavinin 4-6 haftasından sonra azalır. Her vizitte hastaların şikayetleri sorgulanmalıdır. Ciddi yorgunluk, depresyon, huzursuzluk, uyku bozuklukları, cilt döküntüsü ve dispne gibi şikayetlerin varlığı araştırılmalıdır. Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi tedavi süresince her 12. ve 24. haftada bakılmalıdır (60). Nötropeni, anemi, trombositopeni ve lenfopeni gibi hematolojik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Bu parametrelere tedavinin başlangıcında haftada bir, ilk aydan sonra da 4 haftada bir bakılmalıdır. Peg-IFN  $\alpha$  dozu; depresyon gibi klinik yan etkiler varlığında ve mutlak nötrofil sayısı 750/mm<sup>3</sup>'ün ya da trombosit sayısı 50000/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğünde azaltılmalıdır. Peg-IFN  $\alpha$ -2a'nın dozu 180  $\mu$ g/hafta'dan 135  $\mu$ g/hafta'ya, sonra

da 90 µg/hafta'ya düşürülebilir. Peg-IFN α-2b'nin dozu ise 1,5 µg/kg/hafta'dan 1,0 µg/kg/hafta'ya, sonra da 0,5 µg/kg/hafta'ya azaltılabilir. Peg-IFN α; ciddi depresyon varlığında, mutlak nötrofil sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün altına ya da trombosit sayısı 25000/mm<sup>3</sup>'ün altına düştüğünde kesilmelidir.

Önemli anemi (hemoglobin<10 g/dL) meydana geldiğinde ribavirin dozu bir seferde 200 mg ile azaltılarak ayarlanmalıdır. Hemoglobin düzeyi 8,5 g/dL'nin altına düşüyorsa ribavirin durdurulabilir fakat alternatif olarak da eritropoetin gibi faktörler de kullanılabilir (128). Trombopoetin agonisti olan eltrombopag ise trombosit sayısını yükseltmek için kullanılabilir (129,130). Tirotoksikoz gelişen hastalarda hasta asemptomatik ve ötiroid hale gelinceye kadar tedaviye ara verilmelidir. Hipotiroidi gelişen hastalarda ise tiroid hormon replasmanı verilebilir (128).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine 01.01.2000-01.01.2014 yılları arasında başvuran ve kronik hepatit C hastalığı nedeniyle pegile-interferon  $\alpha$  ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan, tedavi sonrası 24. haftada HCV-RNA düzeyi bakılarak yanıt, relaps oranları belirlenen ya da yanıtı olmayan hastaların *IL28B* geni yakınında saptanan rs12979860 ve rs8099917 SNP'leri ile interferon tedavisine yanıt arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul (19 Haziran 2012 tarihi) 2012-13/19 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yapıldı.

### 1. Hasta Seçimi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine 01.01.2000-01.01.2014 yılları arasında başvuran ve kronik hepatit C nedeniyle Peg-IFN $\alpha$  ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan, tedavi sonrası klinik takibi yapılan 18-70 yaş arası 97 hasta alındı. Dört hasta kalıcı viral yanıtı değerlendirilmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Ek karaciğer hastalığı olan , takibinde HCC gelişen ve HIV koenfeksiyonu olan KHC'li hastalar çalışmaya alınmadı.

### 2. Veri Elde Etme

Hastaların yaş, vücut kitle indeksi, ek hastalıkları, viral genotipleri, bazal viral yükleri; tedavi öncesi AST, ALT, lökosit, hemoglobin, trombosit, kolesterol, açlık kan şekeri değerleri; ilaç kullanımı, alkol kullanımı, HBV koenfeksiyonu, siroz varlığı, tedavi süresi, tedavi sırasında yan etkiler nedeniyle doz azaltımı, tedaviye ara verme, tedaviyi kesme, tedavi sırasında hızlı viral yanıt (HVY, 4. haftada HCV-RNA değeri), erken viral yanıt (EVY,

12. haftada HCV-RNA değeri), altıncı ayda HCV-RNA değeri, kalıcı viral yanıt (KVY, tedavi sonrası 24. haftada HCV-RNA değeri) mevcut olan elektronik dosyalardan arşiv taranarak elde edildi.

Hastalarımızın tümü Kafkas kökenlidir.

Karaciğer biyopsisi tedavi öncesi her hastada yapılma şartı olmadığından veya hasta onay vermediğinden tüm hastalara yapıldı. Karaciğer biyopsi verileri ise hastanemiz patoloji laboratuvarı tarafından ISHAK sınıflamasına göre değerlendirilmiştir ve elektronik dosya ortamına aktarıldı.

Dış merkezde tedavi başlanan ve önceki bilgilerine ulaşılamayan hastaların verileri eksik bırakıldı.

Hepatosteatoz varlığı batın ultrasonografik inceleme ile değerlendirildi. HVY dört hastada bakıldığından bu parametre değerlendirme dışı bırakıldı.

HCV genotipi merkezimizde selüloz bant (Inno LIPA HCV II) yöntemiyle 2010 yılından sonra tayin edilmeye başlandığından tüm hastaların viral genotipi belirlenemedi.

### **3. IL28B genotipi tayini**

Hastalardan 5 cc kan antikoagölan madde içeren ya da içermeyen tüpe alınarak 10 dakika 3000 devirde santrifuj edildi. Numuneler serum veya plazmaya ayrılmış şekilde -80 derecede saklandı. *IL28B* gen polimorfizmi (rs12979860 ve rs8099917 genotipleri) toplanan serum veya plazma örneklerinden tüm hastalarda tek bir defada real-time PCR yöntemiyle çalışıldı.

Light Cycler SNP set rs12979860 ve rs8099917 polimorfizm saptama kitleri ve DNA ekstraksiyon kitleri Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)'nin desteği ile temin edildi.

DNA izolasyonu kan veya serum örneklerinden oda ısısında/+4°C'de saklanan ROCHE (HIGH PURE PCR TEMPLATE PREPARATION KIT) izolasyon kiti kullanılarak aşığıdaki basamaklara göre yapıldı.

Öncelikle liyofilize haldeki Protienase K 4,5 ml distile su eklenerek alikotlandı. İnhibitör Removal Buffer 20 ml etanol eklenerek hazırlandı.Wash Buffer 80 ml etanol eklenerek hazırlandı.

1.1,5 ml'lik ependorf tüplere 200 µl serum veya plasma örneği alındı.

2.Üzerlerine 200 µl Binding Buffer ve 40 µl Proteinase K eklenerek iyice karıştırıldı.

3.10 dakika (dk) 72°C'de inkübasyona bırakıldı.

4.Daha sonra her tüpe 100 µl isopropanol eklendi ve pipetle karıştırılarak DNA'ların çökmesi sağlandı.

5.Hasta sayısı kadar toplama tüpü çıkartıldı ve her birine filtre tüpü yerleştirildi.

6.Hazırlanan bu karışım toplama tüplerine aktarılarak, 8000 x g'de 1 dk santrifüj edildi.

7.Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine aktarıldı.

8.Her tüpe 500 µl inhibitör removal buffer eklendi, sonrasında tüpler 8000 devirde 1 dk santrifüj edildi.

9. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine aktarıldı

10.Her tüpe 500 µl yıkama solusyonu eklendi ve tüpler 8000 devirde 1 dk santrifüj edildi.

11. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler yeni toplama tüplerine aktarıldı.

12. Her tüpe 500 µl yıkama solusyonu eklendi ve tüpler 8000 devirde 1 dk santrifüj edildi.

13.Toplama tüplerindeki sıvı döküldü ve tekrar 13000 devirde 10 saniye (sn) çevrildi.

14.Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1,5 ml'lik ependorf tüplere alındı.

15.Her tüpe önceden ependorflara bölünerek hazırlanmış ve 72°C'de bekleyen elution buffer'dan 200 µl eklendi ve 8000 devirde 1 dk santrifüj edildi.

16.Filterli tüpler atıldı ve DNA'lar ependorf tüpte toplandı (Elution buffer filtrelerdeki özel camısı yüzeye bağlanmış olan DNA'yı filtreden ayırdı ve ependorf tüpte toplamamızı sağladı).

İzole edilen DNA -20 °C'de saklandı.

İzolasyonun ardından DNA konsantrasyonları spektrofotometrik yöntemlerle ölçüldü. Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyonu ve saflıkları 260 ve 280 nm dalga boylarında absorbanslarının ölçülmesiyle belirlendi. İzole edilen DNA'ların saflığı 260 ve 280 nm'deki absorbanslarının oranı ile kontrol edildi, ideal saflıktaki kaliteli DNA'nın  $A_{260}/A_{280}$  absorbans oranının 1,8-2,0 olması beklendi. Reaksiyon başına 30-100 ng DNA'nın MSI tespitinde yeterli olacağı düşünöldü.

### 3.1. Real- time PCR Aşaması

Öncelikle primerler ve proplar kullanım kılavuzlarında belirtilen su miktarıyla sulandırıldı. Primerler 100 pmol/µl 'ye, proplar 20 pmol/µl'ye sulandırıldı. Daha sonra her parametre için ( IL28B rs12979860 ve rs8099917 ) için ara stoklar oluşturularak çalışıldı. Proplar her iki parametre için aynı şekilde 20 µM'lik ana stoktan 4 µl alınıp üzerine 16 µl su eklenerek 4 µM'lik ara stoklar oluşturuldu.

#### **IL28B rs12979860 için yapılanlar;**

Primer ara stok hazırlanışı;

F; GATTCCTGGACGTGGATG

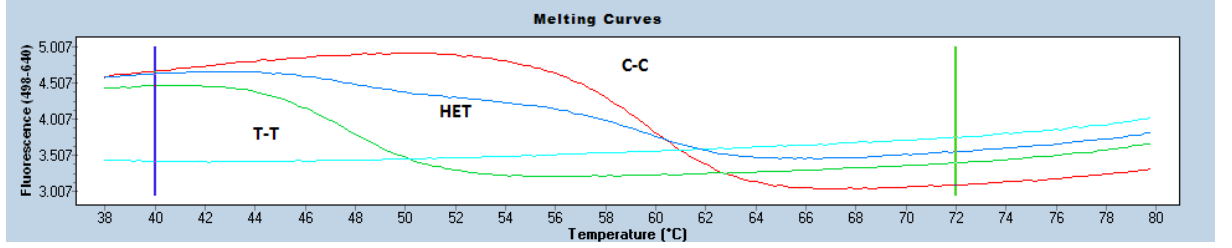
R; AGGCTCAGGGTCAATCACAG

PROBE-FL GAAGGCGCGAACCAG-FL

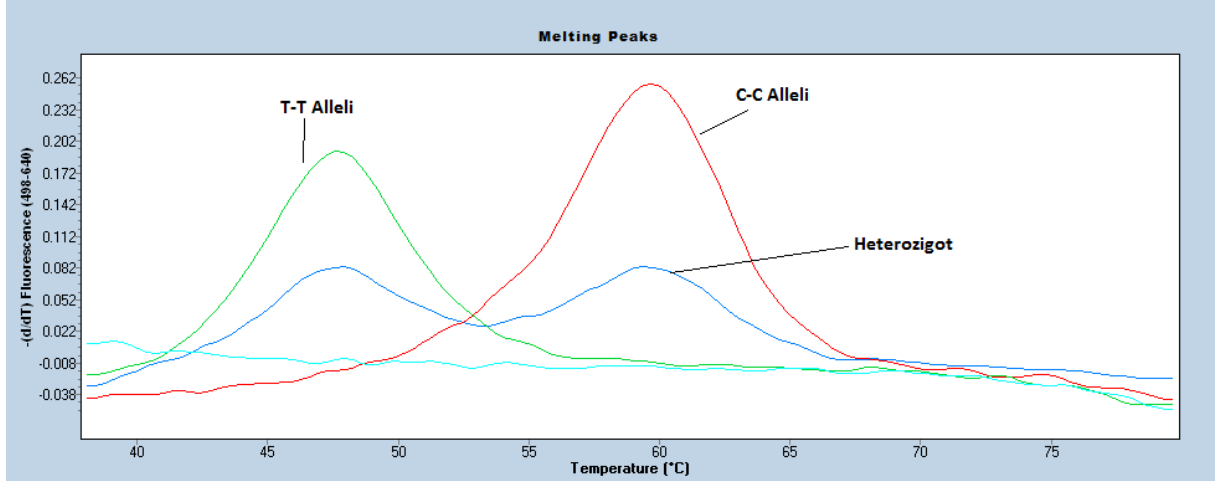
PROBE-LC640 LCRED640-GTTGAATTGCACTCCGCGCTCCC-Ph

F ve R yazan primerler kullanıldı. F primerden 4 µM (100 µM'lik ana stoktan 4 µl alınıp üzerine 96 ul su eklenerek), R primerden 10 µM (100 µM'lik ana stoktan 10 µl alınıp üzerine 90 µl su eklenerek) ara stok oluşturuldu. Proplar için de yukarıda yazıldığı gibi 4 µM ara stok hazırlanmıştı. Üretici firmanın önerileri doğrultusunda reaksiyon hazırlanarak çalışıldı.

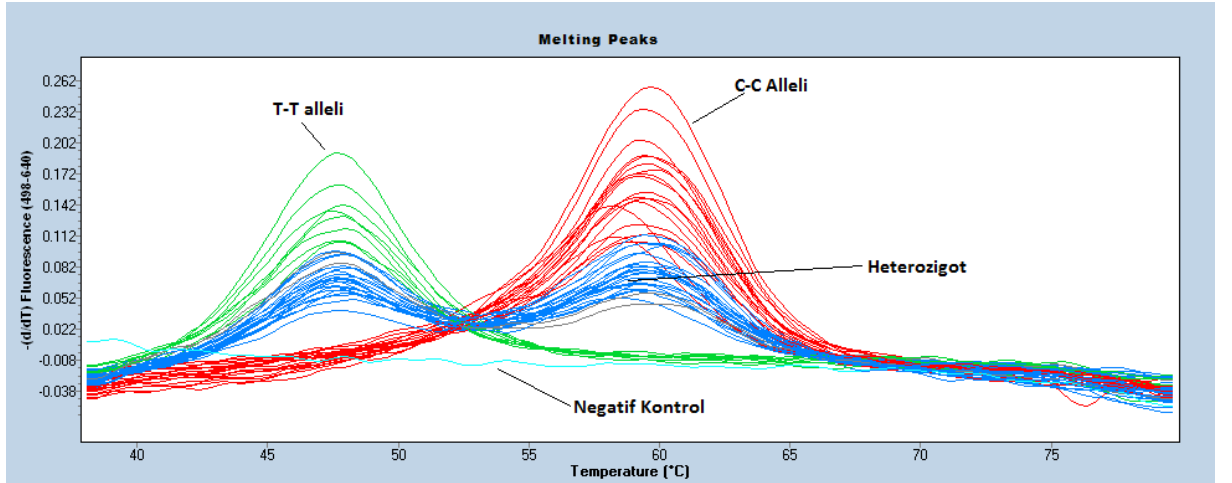




**Şekil-6A**



**Şekil-6B**



**Şekil-6C**

**Şekil- 6 A,B,C:** *IL28B* rs12979860 örnek görüntüsü

***IL28B* rs8099917 için yapılanlar;**

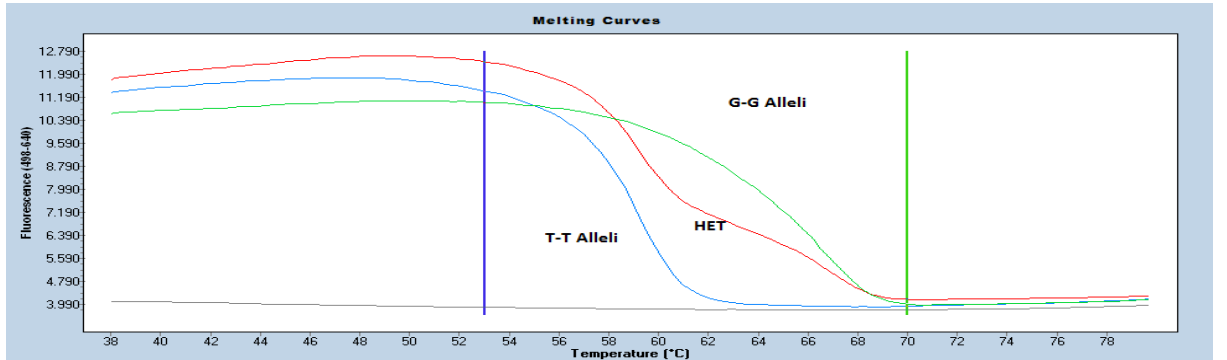
Primer ara stok hazırlanışı;

F2-ATTTGTCACTGTTCCCTCCTT

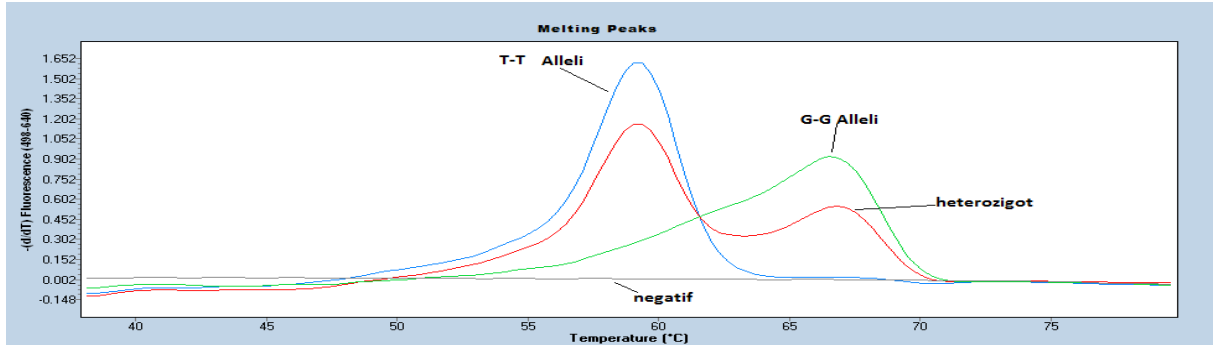
R2-TGGGCCCTAACTGATACG

PROBE-FL Tgagcaatttcacccaaattgga-FL as

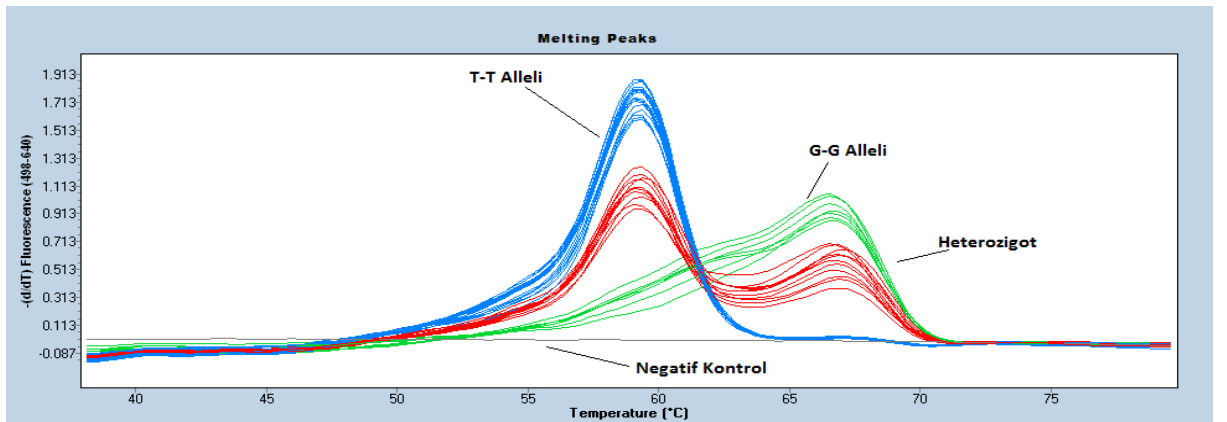
PROBE-LC640- LCRED640- Catgctgtatacagtttgtagctggctt -PHOSPHATE F2 ve R2 yazan primerler kullanıldı. F primerden 10 µM (100µM'lık ana stoktan 10µl alınıp üzerine 90µl su eklenerek), R primerden 4 µM (100µM'lık ana stoktan 4µl alınıp üzerine 96µl su eklenerek) ara stok oluşturuldu. Problar için ise yukarıda anlatıldığı şekilde 4 µM ara stok hazırlandı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda reaksiyon hazırlanarak çalışıldı.



Şekil-7A



Şekil-7B



Şekil-7C

Şekil-7 A,B,C : IL28 rs8099917 için örnek görüntüsü

Tüm reaksiyonlar 15µl miks + 5µl DNA olarak çalışıldı. Ara stoklar hazırlanırken  $M1*V1=M2*V2$  klasik formülü kullanılmıştır.

### **3.2. Data Analiz**

LightCycler 480 yazılımı data analizi temperature (sıcaklık) calling modunda yapıldı ve her olgunun sıcaklık farkı olup olmadığına bakıldı. Sıcaklık farkı olan örnekler resimlerde (Şekil- 6,7) belirtildiği gibi TT, CC ve GG allelleri olarak belirlendi. Daha sonra LightCycler 480 software ile Melting curve genotyping analizi yapılarak bu allel grupları her örnek için belirlendi.

### **4. İstatistik Yöntemleri**

Çalışmada yer alan kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiş olup gruplar arası karşılaştırmalar Pearson Kikare, Fisher Exact Test ve Fisher-Exact-Freeman Halton testleriyle yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilks testi ile test edildi. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığı için ( $p<0,05$ ) gruplar arası karşılaştırmalar ikiden çok grup için Kruskal Wallis ve iki grup için Mann-Whitney *U* testi yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Analiz sonuçları  $p<0,05$  değeri anlamlı kabul edilerek yorumlandı.

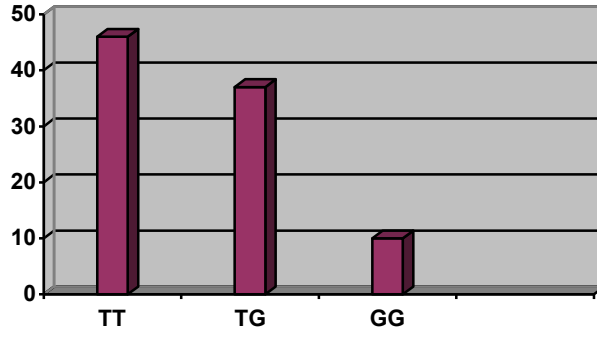
## BULGULAR

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine 01.01.2000-01.01.2014 yılları arasında başvuran ve kronik hepatit C nedeniyle pegIFN $\alpha$  ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan, tedavi sonrası klinik takibi yapılan 18-70 yaş arası 97 hasta alındı.

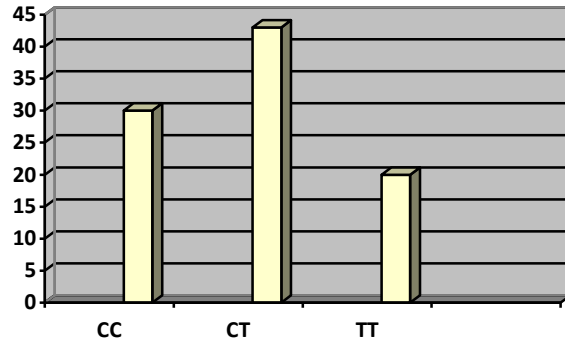
### 1. Tüm hastaların genel demografik özellikleri

Hastaların 37 (%39,8)'si erkek, 56 (%60,2)'sı kadındı (Tablo-3). Hastaların 41 (%42,3)'i yanıtlı, 37 (%38,1)'si relaps (nüks), 15 (%15,5)'i yanıtız olarak saptandı; 4 (%4,1) hastanın takibe gelmediği için ya da tedavisi devam ettiğinden tedavi yanıtı değerlendirilmedi. Değerlendirilen 93 hastanın %44,1'inde KVV elde edildi (Tablo-4).

Tüm hastalarda median yaş değeri 51 olup 40 yaş ve altında 26 (%28) hasta, 40 yaş üzerinde 67 (%72,0) hasta mevcuttu (Tablo-3). KVV'ı olanların %32,5'i 40 yaş ve altında; %67,5'i 40 yaşın üzerindeydi, istatistiksel analizde fark saptanmadı. Laboratuvarımızda 2010 yılından itibaren viral genotip tayini yapıldığından 17 hastanın viral genotipi çalışılmadı. Viral genotipi çalışılan ve değerlendirmeye alınan 76 hastanın 65 (%85,5)'i genotip 1, 5 (%6,5) hasta genotip 3 ve 6 (%8) hasta genotip 4 ile enfekte idi (Tablo-3). rs8099917 TT genotipi 46 (%49,5) hastada, TG genotipi 37 (%39,8) hastada, GG genotipi 10 (%10,7) hastada mevcuttu (Şekil-8). rs12979860 CC genotipi 30 (%32,3) hastada, CT genotipi 43 (%46,2) hastada, TT genotipi 20 (%21,5) hastada mevcuttu (Şekil-9).



**Şekil-8:** Tüm hastalarda *IL28B* rs8099917 genotip dağılımı (RT-PCR ile)



**Şekil-9:** Tüm hastalarda *IL28B* rs12979860 genotip dağılımı ( RT-PCR ile)

Tedavi başlangıcında 18 (%18,8) hastada diyabet (DM), 13 (%13,5) hastada tiroid hastalığı, 1 (%1) hastada dekompanse kronik renal yetmezlik (KRY), 11 (%11,5) hastada astım-KOAH, 3 (%3,1) hastada hematolojik hastalık (talasemi), 25 (%25,8) hastada kardiyovasküler hastalık, 26 (%27,1) hastada depresyon, 9 (%9,4) hastada gastrik (peptik ulcus, vb.) hastalık mevcuttu. Hastaların 25 (%26)'inde diğer ek hastalıklar mevcuttu. Hastaların 52 (%55,9)'sinde ek hastalıklar sebebiyle ilaç kullanımı mevcuttu. Sadece 5 (%5,2) hasta tedavi öncesinde alkol kullanmakta olup tedavi başlangıcında alkol kullanımı kesildi. Tedavi başlangıcında 7 (%7,2) hastada kompanse siroz mevcuttu, dekompanse sirozu olan hastalar çalışmaya alınmadı (Tablo-3).

**Tablo-3:** Tüm hastaların demografik özellikleri ve kalıcı viral yanıt ilişkisi, kalıcı viral yanıt oranı.

		<b>Tüm hastalar n=93 (100)</b>	<b>p değeri</b>
Erkek		37 (%42,3)	0,202
>40 yaş		67 (%72,0)	0,495
Genotip 1		65 (%85,5)	-
Genotip 3		5 (%6,5)	-
Genotip 4		6 (%8)	-
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) , median (n=84)		26 (min :19 – max :39,8)	0,951
Ek hastalıklar	DM	18 (%18,8)	0,793
	Tiroid hast	13 (%13,5)	0,378
	KRY	1 (%1)	1,000
	Hematolojik hast	3 (%3,1)	1,000
	Kardiyovasküler h	25 (%25,8)	0,641
	Depresyon	26 (27,1)	1,000
	Gastrik hast	9 (%9,4)	0,488
	Astım-KOAH	11 (%11,5)	1,000
İlaç kullanımı		52 (%54,2)	0,530
Alkol kullanımı		5 (5,2)	1,000
Kompanse siroz		7 (7,2)	0,129
Kalıcı viral yanıt		41 (44,1)	-

VKİ: Vücut Kitle İndeksi DM: Diabetes Mellitus KRY: Kronik Renal Yetmezlik

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tedavi sırasında yan etkilere bağlı olarak 27 (%28,7) hastada doz azaltımı uygulanmıştı, doz azaltımı nedeni en sık %18,1 ile anemi, ikinci neden ise %8,6 oranla lökopeniydi. Yan etkiler nedeniyle 42 (%45,2) hastada tedaviye ara verilmişti. Ara verilme nedeni sıklık sırasına göre anemi (%15,2); ilaç temininde sorun (%6,5), sinirlilik-depresyon (%6,5); tiroid fonksiyon bozukluğu (% 5,4) idi. Hastaların 9 (%9,6)'unda yan etkiler nedeniyle tedavi

kesilmişti. İki hastada anemi, üç hastada tiroid fonksiyon bozukluğu, bir hastada kanama, bir hastada intolerans, iki hastada depresyon, bir hastada artrit ve uyuşma sebebiyle tedavi kesilmişti. Bir hastada tiroid fonksiyon bozukluğu ve depresyon birlikte görülmüş ve tedavi kesilmişti. Hastaların 12 (%13,2)'sinde EVY elde edilmedi. EVY elde edilen hasta sayısı 79 idi, 57 (%62,6) hastada 12. haftada HCV-RNA negatifliği elde edildi, 22 (%24,2) hastada HCV-RNA'da 2 log'dan fazla düşüş elde edildi. Hastaların 2'sinde EVY bakılmadı / veri elde edilemedi. Tedavinin 6. ayında 73 (%78,4) hastada 6.ayda HCV-RNA negatifliği elde edildi. İki hastada veri elde edilemedi (Tablo-4).

**Tablo-4:** Tüm hastalarda erken viral yanıt, tedavi süresi, yan etkiler, doz azaltımı, tedavi kesme ve kalıcı viral yanıt ilişkisi.

	Tüm hastalar n=93 (100)	p değeri
Erken viral yanıt (n=91)	Yok HCV-RNA negatif HCV-RNA'da >2 log düşme	12 (13,2) 57 (62,6) 22 (24,2)
6.ayda HCV-RNA negatifliği (n=91)	Yok Var	22 (24,2) 69 (75,8)
Tedavi süresi (hafta) (ortalama)	40 (SD±12,4)	0,022
Yan etki ile tedaviye ara verme	42 (45,2)	0,534
Anemi	14 (15,2)	-
İlaçtemininde sorun	6 (6,5)	-
Sinirlilik-depresyon	6 (6,5)	-
TFT bozukluğu	5 (5,4)	-
Yan etki ile doz azaltımı	27 (28,7)	0,376
Anemi	17 (18,1)	-
Lökopeni	8 (8,6)	-
Yan etki ile tedavi kesme	9 (9,6)	0,216

HCV-RNA: Hepatit C Virüsü Ribonükleik Asit

TFT: Tiroid Fonksiyon Testi

Hepatosteatoz 31 (%33,3) hastada mevcuttu, üç hastanın verisine ulaşılamadı. HBsAg pozitifliği üç hastada mevcuttu. Bu olgularda HBV-DNA negatif olup sadece HCV açısından tedavi verildi. Tedavi başlangıcında açlık kan şekeri 33 (%35,4) hastada yüksek (>100 mg/dL) saptandı. Tedavi başlangıcında 15 (%17) hastanın AST değeri normal (11-25 IU/mL), 42 (%47,7) hastanın AST değeri 1 kattan fazla artmış (26-50 IU/mL), 17(%19,3) hastanın AST değeri 2 katın üstünde artmış (51-75 IU/mL), 14 (%16) hastanın AST değeri 3 kattan fazla (>75 IU/mL) artmış saptandı. Beş hastanın tedavi öncesi AST değerine ulaşılamadı. Tedavi başlangıcında 15 (%16,8) hastanın ALT değeri normal (7-28 IU/mL), 34 (%38,2) hastada ALT değeri 2 kata kadar artmış (29-56 IU/mL), 20 (%22,5) hastada ALT değeri 2 kattan fazla artmış (57-84 IU/mL), yine 20 (%22,5) hastada ALT değeri 3 kattan fazla artmıştı (>84 IU/mL). Dört hastanın tedavi öncesi ALT değerine ulaşılamadı (Tablo-5).

Tedavi başlangıcında 18 (%20,2) hastanın kolesterol değeri yüksekti, dört hastanın tedavi öncesi kolesterol değerine bakılmadı. Tedavi öncesi 47 hastanın karaciğer biyopsisi yapılmış olup, fibrozis evrelemesinde İSHAK grade'leme sistemi kullanıldı. Hastaların 17 (%36,2)'sinde düşük fibrozis (grade 1-2), 25 (%53,2)'inde orta düzeyde fibrozis (grade 3-4), 5 (%10,6)'inde presiroz-siroz (grade 5-6) bulguları mevcuttu. Tedavi öncesi 8 (%8,6) hastanın hemogloblin değeri 12 mg/dL'nin altında idi, dört hastanın tedavi öncesi hemogloblin değerine ulaşılamadı. Tedavi öncesinde bir (%1,1) hastanın trombosit değeri 100.000/mm<sup>3</sup> 'den düşük, dokuz (%9,8) hastanın trombosit değeri 100-150.000/ mm<sup>3</sup> arasında, 82 (%89,1) hastanın trombosit değeri 150.000/mm<sup>3</sup> 'den yüksekti. Tüm hastalarda median trombosit değeri 212.000/mm<sup>3</sup>, KVY elde edilenlerde 248.000/mm<sup>3</sup>, KVY elde edilmeyenlerde 198.000/mm<sup>3</sup> saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,007). Tüm hastalarda median lökosit değeri 6695/mm<sup>3</sup>, KVY elde edilenlerde 7310/mm<sup>3</sup>, KVY elde edilmeyenlerde 6340/mm<sup>3</sup> saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,005). Tedavi öncesi viral yük 23 (%25,6) hastada 600.000 IU/mL'den düşük, 67 (%74,4) hastada 600.000 IU/mL ve üzerindeydi. Üç hastanın tedavi öncesi viral yük değerine ulaşılamadı. Viral yükü≥600.000



IU/mL olanların %61,3'ünde KVV yok; %38,7'sinde KVV vardı ancak viral yük yüksekliği ile KVV elde edilmesi arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo-5).

**Tablo-5:** Tüm hastalarda tedavi öncesi laboratuvar değerleri, biyopsi sonucu, hepatosteatoz varlığı ve kalıcı viral yanıt ilişkisi.

	<b>Tüm hastalar n=93 (100)</b>	<b>p değeri</b>
Bazal viral yük (IU/ml, n=90) ≥ 600.000	67 (74,4)	0,623
Bazal AST (IU/ml) Normal (11-25) (n=88) 2 kata kadar artmış 3 kata kadar artmış 3 katın üstünde	15 (17) 42 (47,7) 17 (19,3) 14 (16)	0,840
Bazal ALT (IU/ml) Normal (7-28) (n=89) 2 kata kadar artmış 3 kata kadar artmış 3 katın üstünde	15 (16,8) 34 (38,2) 20 (22,5) 20 (22,5)	0,500
Açlık kan şekeri (mg/dL, n=91) Yüksek >100	33 (34,7)	0,665
Kolesterol (mg/dL, n=89) Yüksek >200	18 (19,4)	0,103
Lökosit (/mm <sup>3</sup> , n=90)(median)	6655 (min:2380- max: 14000)	0,005
Hemoglobin (mg/dL, n=93) <12	8 (8,6)	0,458
Trombosit(/mm <sup>3</sup> , n=92) (median)	212.500 (min:74.000- max:470.000)	0,007
HBsAg pozitifliği	3 (3)	0,578
Fibrozis İSHAK (n=47) Grade 1-2 Grade 3-4 Grade 5-6	17 (36,2) 25 (53,2) 5 (10,6)	0,581
Hepatosteatoz (n=90) Var	31 (34,4)	0,823

AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

## 2. Gruplara ayırma ve gruplar arası karşılaştırma:

KVY'ı değerlendirilen toplam 93 hasta viral genotiplere göre 3 gruba ayrıldı. Çalışmamızda genotip 2 ile enfekte hasta yoktu. HCV genotip 1 ile enfekte hastalar grup 1 (n=65), HCV genotip 3 ile enfekte hastalar grup 2 (n=5), HCV genotip 4 ile enfekte hastalar grup 3 (n=6) olarak ayrıldı. HCV genotip 1 subtiplerine ayrılmadı.

### 2.1. Grup 1 (Genotip 1 ile enfekte)'deki hastaların bulguları

Grup 1'de toplam 65 hasta değerlendirildi, 21 (%32,3) hastada KVY elde edildi, 44 (%67,7) hastada KVY elde edilmedi (Tablo-6). Genotip 1 HCV ile enfekte 3 hasta, KVY bakılmadığından çalışma dışı bırakıldı.

HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda rs12979860 CC genotipi (KVY için iyi olan) 18 (%27,7) hastada, CT genotipi 33 (%50,8) hastada, TT genotipi 14 (%21,5) hastada görüldü. Genotip 1 ile enfekte hastalarda rs8099917 TT genotipi (KVY için iyi olan) 31 (%47,7) hastada, TG genotipi 28 (%43,1) hastada, GG genotipi 6 (%9,2) hastada görüldü (Tablo-6). Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda daha önceki çalışmalara benzer şekilde KVY için olumlu genotip olan rs8099917 TT genotipi, KVY için olumlu olan rs12979860 CC genotipinden daha sık görüldü (%47,7-%27,7) (95).

Çalışmamızda genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 CC genotipinde KVY oranı %33,3; C/T genotipinde KVY oranı %24,2; TT genotipinde KVY oranı %50 saptandı (Tablo-6). Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak rs12979860 TT genotipinde KVY oranı en yüksek saptandı ancak rs12979860 genotipleri arasında KVY oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda aynı grupta rs8099917 TT genotipinde KVY oranı %35,5; T/G genotipinde KVY oranı %25, GG genotipinde KVY oranı %50 saptandı (Tablo-6). Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak GG genotipinde KVY oranı daha yüksek saptandı (95). Ancak rs8099917 genotipleri arasında KVY oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-6:** Grup 1'deki hastalarda *IL28B* genotipleri ve kalıcı viral yanıt oranları

Genotip 1	KVY var (n=21)	KVY yok (n=44)	KVY oranı (% 32,3)	p değeri
rs12979860 CC (n=65)	6	12	33,3	0,224
CT	8	25	24,2	
TT	7	7	50,0	
rs8099917 TT (n=65)	11	20	35,5	0,384
TG	7	21	25,0	
GG	3	3	50,0	

KVY: Kalıcı Viral Yanıt

Grup 1'de KVY elde edilenlerin 8 (%38,1)'i erkek, 13 (%61,9)'ü kadın olarak saptandı ancak cinsiyet ile KVY oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Tablo-7'de grup 1'deki hastaların demografik özellikleri ve kalıcı viral yanıt ilişkisi görülmektedir.

KVY elde edilenlerin %71,4'ü (15 kişi) 40 yaş üstü, %28,6'sı (6 kişi) 40 yaş ve altında olup yaş ile KVY oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-7).

Grup 1'de median VKİ değeri, KVY elde edilmeyenlerde 25,9 kg/m<sup>2</sup>; KVY elde edilenlerde 25,1 kg/m<sup>2</sup> saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Tablo-7).

Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda tip 2 diyabeti olan hastaların %75'inde (9 kişi) KVY elde edilmedi, 3 kişide (%25'i) KVY elde edildi. Çalışmamızda genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda tip 2 diyabet ile KVY görülmesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-7). Çalışmamızda tiroid hastalığı, KRY, astım, hematolojik hastalık, kardiyovasküler hastalık, gastrointestinal hastalık, depresyon ile KVY arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Tedavi öncesi AST, ALT, hemogloblin, trombosit, açlık kan şekeri, kolesterol, viral yük değerleri, fibrozis derecesi ile KVY görülmesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-7). İlaç kullanımı, alkol kullanımı, siroz ve HBsAg pozitifliği ile KVY ilişkili bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-7:** Grup1'deki hastaların demografik özellikleri ve KVY ilişkisi

	<b>KVY var (n=21, %32,3)</b>	<b>KVY yok (n=44, %67,7)</b>	<b>p değeri</b>
Cinsiyet,erkek (%)	38,1	52,3	0,304
Yaş >40 yaş, (n)	15	32	1,000
VKİ (median,min-max)	25,1	25,9	0,280
Diyabet (n)	3	9	0,730
Depresyon (n)	5	12	1,000
Kan şekeri (mg/dL) (median,min-max)	92 (67-287)	96 (78-227)	0,391
Kolesterol (mg/dL) (median,min-max)	170 (112-284)	161 (107-236)	0,289
Lökosit (/mm <sup>3</sup> ) (median, min-max)	7180 (5160-13900)	6610 (2380-9820)	0,046
Hemoglobin (mg/dL) (median, min-max)	14,0 (12,0-16,0)	13,8 (9-17)	0,590
Trombosit (/mm <sup>3</sup> ) (median, min-max)	245.000 (147.000-423.000)	206.000 (74.000-399.000)	0,141
AST (IU/mL)(median, min-max)	45 (11-352)	37 (19-127)	0,274
ALT (IU/mL)(median, min-max)	59 (10-440)	44 (20-131)	0,116
Bazal viral yük (IU/ml) (median, min-max)	1.310.000 (22.300- 5.900.000)	1.730.000(45.000 -1.747.000)	0,300
Tedavi süresi * (mean, SD )	45,9 (SD ±4,3)	39,1(SD±12,5)	0,043
Fibrozis düşük (1-2) (İSHAK) orta (3-4) (n=47) yüksek (5-6)	3 3 1	8 15 3	0,501
EVY HCV-RNA neg (n=63) > 2 log düşme	20 0	18 17	<0,001
6.ayda HCV-RNA negatif (n=65) pozitif	20 1	29 15	0,013

KVY: Kalıcı Viral Yanıt VKİ: Vücut Kitle İndeksi HCV-RNA:Hepatit C Virüsü Ribonükleik Asit

EVY: Erken Viral Yanıt AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz

Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda KVY elde edilenlerde tedavi öncesi median lökosit değeri 7180/mm<sup>3</sup>, KVY elde edilmeyenlerde tedavi öncesi median lökosit değeri 6610/mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Tedavi öncesi lökosit değerleri ile KVY elde edilmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0,046) (Tablo-7).

KVY elde edilenlerde ortalama tedavi süresi 45,9 hafta, KVY elde edilmeyenlerde ortalama tedavi süresi 39,1 hafta olarak saptandı. Tedavi yanıtı alınmayan hastalarda tedavi protokolü gereği 16. haftada ya da 28. haftada tedavi kesildi. Çalışmamızda tedavi süresi ile KVY arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0,043) (Tablo-7).

Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda EVY elde edilmeyen 8 hastanın hiçbirinde KVY elde edilmedi. EVY elde edilen hastaların 18 (%47,4)'inde KVY elde edilmedi, 20 (%52,6)'sinde KVY elde edildi. Yavaş (geç) viral yanıt alınan (12. haftada viral yükte 2 log'dan fazla düşme ve 24.haftada HCV-RNA negatif olan) 17 hastanın hiçbirinde KVY elde edilmedi. Çalışmamızda EVY ile KVY arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0,001) (Tablo-7).

Tedavi sırasında 6. ayda HCV-RNA'sı negatif olan 49 hastanın 20 (%40,8)'sinde KVY elde edildi. Altıncı ayda HCV-RNA'sı pozitif olan hastaların %93,8'inde (15 hasta) KVY elde edilmedi, 1 hastada (%6,3) KVY elde edildi. Bu hasta kendisi tedaviye 28. haftadan sonra devam etmişti. Altıncı ayda HCV-RNA pozitifliği ile KVY elde edilmemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p=0,013) (Tablo-7).

Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda doz azaltımı, tedaviye ara verme, tedaviyi kesme ile KVY arasında anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05).

## **2.2. Grup 2 (Genotip 3 HCV ile enfekte)'deki hastaların bulguları**

Genotip 3 HCV ile enfekte grupta beş kişi mevcuttu. Bu gruptaki hastalarda rs12979860 CC %60, TT %40 oranında; rs8099917 TT %80 oranında, GG %20 oranında görüldü (Tablo-8).

Grup 2'de 5 hastanın 4 (%80)'ünde KVY elde edildi. KVY'ı olan hastaların 3 (%75)'ünde rs8099917 TT genotipi, 1 hastada da GG genotipi görüldü. KVY elde edilmeyen bir hastada ise TT genotipi görüldü. Çalışmamızda genotip 3 HCV ile enfekte hastalarda rs8099917 genotipleri ile

KVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-8). Çalışmamızda rs12979860 CC genotipi KVY elde edilenlerin yarısında (2 hasta), rs12979860 TT genotipi ise KVY elde edilenlerin diğer yarısında (2 hasta) görüldü. KVY elde edilmeyen hastada CC genotipi görüldü. Çalışmamızda genotip 3 HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 genotipleri ile KVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-8).

**Tablo-8:** Grup 2'deki hastalarda *IL28B* genotipleri ve kalıcı viral yanıt oranları

<b>Genotip 3</b>	<b>KVY var (n=4)</b>	<b>KVY yok (n=1)</b>	<b>KVY oranı (%80)</b>	<b>p değeri</b>
rs12979860 CC (n=5)	2	1	66,7	1,000
CT	0	0	-	
TT	2	0	100,0	
rs8099917 TT (n=5)	3	1	75,0	1,000
TG	0	0	-	
GG	0	1	100,0	

KVY: Kalıcı Viral Yanıt

Hastaların 4'ü erkek, 1'i kadındı. Kadın hastada KVY elde edildi, erkek hastaların 3(%75)'ünde KVY elde edildi. Genotip 3 HCV ile enfekte hastalarda KVY oranları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Grup 2'de olan hastalarda ek hastalık olarak astım ve depresyon mevcuttu, bu hastalıklar ile KVY arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Genotip 3 ile enfekte grupta, 4 hastada KVY elde edildi, 1 (%20) hastada hastalık nüks etti. Karaciğer biyopsisi yapılan 1 hasta mevcuttu; bu hastada fibrozis derecesi 1 idi ve KVY elde edilmedi.

Grup 2'de tüm hastalarda EVY alındı, 6. ayda HCV-RNA negatifleşti. Bu gruptaki hastalarda siroz yoktu, HBsAg pozitifliği yoktu. Tüm hastaların tedavi öncesi açlık kan şekeri, hemoglobin, trombosit değerleri normal

sınırlardaydı. Hastalarda tedavi sırasında doz azaltımı uygulanmadı, yan etki nedeniyle tedavi kesilmesine gerek duyulmadı.

Genotip 3 HCV ile enfekte hastalarda yaş, hepatosteatoz, ilaç kullanımı, alkol kullanımı, tedavi öncesi AST/ALT değerleri, lökosit değeri, kolesterol değeri, bazal viral yük ve tedaviye ara verme ile KVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

### **2.3. Grup 3 (Genotip 4 HCV ile enfekte )'deki hastaların bulguları**

Bu grupta 6 hasta mevcut olup hepsi kadındı. Bu grupta rs12979860 CC %50, CT %33,3 oranında, TT %16,7 oranında görüldü. Aynı şekilde rs8099917 TT %50, TG %33,3 oranında, GG %16,7 oranında görüldü (Tablo-9).

Genotip 4 HCV ile enfekte 6 hastanın 4 (%66,7)'ünde KVY elde edilmedi; 2'sinde KVY elde edilmiş olup ikisinde de rs12979860 CT ve rs8099917 TG heterozigot genotipleri görüldü. Bu grupta rs12979860 CC genotipi var olan 3 hastada KVY elde edilmedi. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak CC genotipinde olan hastalarda KVY elde edilmedi. Çalışmamızda genotip 4 HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 genotipleri ile KVY arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-9).

Bu grupta rs8099917 TT genotipi olan 3 hastada KVY elde edilmedi. KVY elde edilen 2 hastada TG genotipi görüldü. KVY elde edilmeyen diğer hastada GG genotipi görüldü. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda KVY elde edilenlerde TT genotipi görülmedi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-9).

Bu grupta tip 2 diyabet, tiroid hastalığı, astım, kardiyovasküler hastalık, gastrointestinal hastalık, depresyon ile KVY arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Bu gruptaki hastalarda ek hastalık olarak KRY ve hematolojik hastalık yoktu. Karaciğer biyopsisi yapılan 3 hastada da KVY elde edilmedi (fibrozis derecesi 2 hastada 2, 1 hastada 4 idi).

EVY alınan 4 hastada KVY elde edilmedi. Bu grupta, grup 1'den farklı olarak EVY ile KVY arasında ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Bu grupta altıncı ayda HCV-RNA'sı negatifleşmeyen 2 hastada KVY da elde edilmedi, HCV-RNA'sı negatifleşmeyen ve KVY elde edilen hasta yoktu. Grup 1'den farklı olarak bu grupta altıncı ay yanıtı ile KVY arasında ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Genotip 4 HCV ile enfekte hastalarda, ilaç kullanımı, hepatosteatoz, siroz, yaş, açlık kan şekeri; tedavi öncesi AST ve ALT değeri, trombosit değeri, bazal viral yük, doz azaltımı, tedaviye ara verme, tedaviyi kesme ile KVY arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Bu gruptaki hastalarda alkol kullanımı, HBsAg pozitifliği gibi negatif prediktif faktörler yoktu. Tüm hastaların tedavi öncesi kolesterol değerleri normaldi, karaciğer biyopsisi yapılan 3 hastada da KVY elde edilmedi (2 hastada fibrozis yoktu, 3. hastanın fibrozis derecesi 1'di). Bu grupta hastaların hemoglobin değerleri 12 mg/dl'den yüksekti. Bu gruptaki hastaların median lökosit değeri 6490/mm<sup>3</sup>, median trombosit değeri 197,000/ mm<sup>3</sup> saptandı.

**Tablo-9:** Grup 3'deki hastalarda *IL28B* genotipleri ve kalıcı viral yanıt oranları

Genotip 4		KVY var (n=2)	KVY yok (n=4)	KVY oranı (%33,3)	p değeri
rs12979860 (n=5)	CC	0	3	0,0	0,067
	CT	2	0	100,0	
	TT	0	1	0,0	
rs8099917 (n=5)	TT	0	3	0,0	0,067
	TG	2	0	100,0	
	GG	0	1	0,0	

KVY: Kalıcı Viral Yanıt

#### 2.4.Gruplar arası karşılaştırma

Grup 1'de 65 hasta mevcuttu, 21 (%32,3) hastada KVY elde edildi. Grup 2'de 5 hasta mevcut olup 4 (%80) hastada KVY elde edildi. Grup 3 'de 6 hasta mevcut olup 2 (%33,3) hastada KVY elde edildi (Tablo-6,8,9). Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda KVY oranları birbirine benzer ( sırasıyla



%32,3-%33,3) ve genotip 3 (%80) ile enfekte hastalara kıyasla daha düşük olup gruplar arasında KVV oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-6,8,9). Grup 1'de rs12979860 CC genotipi 19 (%27,9) hastada, CT genotipi 35 (%51,5) hastada, TT genotipi 14 (%20,6) hastada görüldü. Grup 2'de CC genotipi %50 oranında (3 hastada), CT genotipi %16,7 oranında (1 hastada), TT genotipi %33,3 oranında (2 hastada) görüldü. Grup 3'de CC genotipi %50 oranında (3 hastada), CT genotipi %33,3 oranında (2 hastada), TT genotipi %16,7 oranında (1 hastada) görüldü (Tablo-10). Gruplar arasında rs12979860 genotiplerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Grup 1'de rs8099917 TT genotipi 34 (%50) hastada, TG genotipi 28 (%41,2) hastada, GG genotipi 6 (%8,8) hastada görüldü. Grup 2'de TT genotipi 5 hastada (%83,3), GG genotipi 1 hastada (%16,7); grup 3'de TT genotipi 3 hastada (%50), TG genotipi %33,3 (2 hastada), GG genotipi %16,7 (1 hastada) görüldü (Tablo-10). Gruplar arasında rs8099917 genotip dağılımları açısından fark saptanmadı ( $p<0,05$ ).

Grup 1 'de 34 kadın (%52,3), 31 (%47,7) erkek; grup 2'de 1 (%16,7) kadın, 4 (%83,3) erkek, grup 3'ün tamamı (6 hasta) kadın olup gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptandı ( $p=0,01$ ).

Grup 1'de 40 yaş ve altı hasta oranı %27,7; grup 2'de %83,3; grup 3'de %33,3 olarak görüldü, gruplar arasında yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,035$ ).

Grup 1'de median VKİ 25,6 kg/m<sup>2</sup>; grup 2'de median VKİ 26,8 kg/m<sup>2</sup>; grup 3'de median VKİ 27,6 kg/m<sup>2</sup> olarak saptandı. Tüm gruplarda median VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> idi. Gruplar arasında tip 2 diyabet, KRY, tiroid hastalığı, astım, hematolojik hastalık, kardiyovasküler hastalık, gastrik hastalık, depresyon görülme oranları arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Grup 1'deki hastaların %47,1'i (32 hasta), grup 2'deki hastaların %16,7'si (1 hasta), grup 3'deki hastaların %33,3'ü (2 hasta) nüks etmiş olup gruplar arasında bu açıdan anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-10:** Genotip 1, 3, 4 HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 ve rs8099917 genotip dağılımı.

	<b>Grup 1</b> <b>n=65 (100)</b>	<b>Grup 2</b> <b>n=5 (100)</b>	<b>Grup 3</b> <b>n=6(100)</b>	<b>p değeri</b>
rs12979860 CC	18 (27,7)	3 (60)	3 (50)	0,371
CT	33 (50,8)	0 (0,0)	2 (33,3)	
TT	14 (21,5)	2 (40)	1 (16,7)	
rs8099917 TT	31 (47,7)	4 (80,0)	3 (50)	0,219
TG	28 (43,1)	0 (0,0)	2 (33,3)	
GG	6 (9,2)	1 (20,0)	1 (16,7)	

Grup 1’de 66 hastada EVY incelenmiş olup 8 hastada (%12,1) EVY yok, 58 hastada (%87,9) EVY mevcut (41 hastada HCV-RNA negatifleşmiş, 17 hastada HCV-RNA’da 2 log’dan fazla düşüş saptanmış), grup 2’de tüm hastalarda EVY alınmış, grup 3’de 2 (%33,3) hastada EVY alınmamış, 3 hastada (%50) EVY alınmış, bir hastada EVY bakılmamış olup gruplar arasında EVY oranları açısından fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Grup 1’de 6. ayda 52 hastada (%76,5) HCV-RNA negatifleşmiş olup, grup 2’de tüm hastalarda (%100) HCV-RNA negatifleşmiş, grup 3’de 3 hastada (%60) HCV-RNA negatifleşmiş olup gruplar arasında 6. ayda HCV-RNA negatifleşme oranları arasında istatistiksel fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Gruplar arasında VKİ, hepatosteatoz, ilaç kullanımı, alkol kullanımı, HBsAg pozitifliği, siroz, kan şekeri ve kolesterol yüksekliği görülme oranları arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Gruplar arasında başlangıç AST değerleri, ALT değerleri, fibrozis, viral yük, lökosit değerleri, hemoglobin değerleri, trombosit değerleri açısından fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Tedavi sırasında doz azaltımı ve tedaviye ara verme oranları gruplar arasında farklı saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Yan etki nedeniyle tedavi kesme oranı grup 1 ‘de %8,8; grup 2’de %0,0; grup 3’de %50 oranında saptandı. Gruplar arasında yan etki nedeniyle

tedavi kesme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,034$ ).

Grup 1'deki hastalarda median tedavi süresi 48 hafta, grup 2'deki hastalarda median tedavi süresi 24 hafta, grup 3'deki hastalarda median tedavi süresi 42 hafta idi, gruplar arasında tedavi süreleri açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). (Genotip 3 ile enfekte hastalarda 24 hafta tedavi verilmektedir.)

### **2.5. KVY elde edilenlerle KVY elde edilmeyenlerin karşılaştırılması**

Tüm hastalar KVY elde edilmesine göre 2 gruba ayrıldığında, yaş, cinsiyet, tip 2 diyabet, depresyon ve diğer ek hastalıklar (KRY, astım, hematolojik hastalık, kardiyovasküler hastalık, gastrointestinal hastalık) açısından KVY elde edilen grupla elde edilmeyen grup arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-3).

KVY elde edilen grupla elde edilmeyen grup karşılaştırıldığında rs12979860 ve rs 8099917 genotipleri ile KVY arasında ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-6,8,9).

KVY elde edilen grupla KVY elde edilmeyen grup karşılaştırıldığında, EVY ile KVY arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo-4).

Bu iki grup ele alındığında altıncı ayda HCV-RNA negatifliği elde edilmeyen hastaların %86,4'ünde (19 hasta) KVY elde edilmedi, %13,6 (3 hasta) oranında KVY elde edildi. Altıncı ayda HCV-RNA pozitifliği ile KVY elde edilememesi arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,001$ ) (Tablo-4).

Bu iki grup karşılaştırıldığında fibrozis, hepatosteatoz, ilaç kullanımı, HBsAg pozitifliği, alkol kullanımı, siroz, kan şekeri, kolesterol, bazal viral yük, tedavi öncesi AST/ALT, hemoglobin değerleri ile KVY arasında ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-3,5).

Her iki grupta tedavi sırasında yan etkiler nedeniyle doz azaltımı, tedaviye ara verme tedavisi kesme ile KVY arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-4).

KVY elde edilenlerde median trombosit değeri  $248000/\text{mm}^3$ , KVY elde edilmeyenlerde median trombosit değeri daha düşük ( $198000/\text{mm}^3$ ) saptandı.

KVY elde edilenlerle elde edilmeyenler arasında trombosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,007$ ) (Tablo-5).

KVY elde edilenlerde ortalama lokosit değeri  $7784/\text{mm}^3$ , KVY elde edilmeyenlerde ortalama lokosit değeri  $6411/\text{mm}^3$  saptandı. KVY elde edilenlerle edilmeyenler arasında lokosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,005$ ) (Tablo-5).

KVY elde edilenlerde ortalama tedavi suresinin 43,4 hafta, KVY elde edilmeyenlerde ise daha düşük (37,5 hafta) olduğu görüldü. Her iki grupta tedavi sureleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,022$ ) (Tablo-4). EVY elde edilmeyenlerde ya da 24. haftada HCV-RNA değeri negatifleşmeyenlerde tedavi erken kesildiğinden bu sonucu elde ettik.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik hepatit C tedavisinde ülkemizde şu anda ilk seçenek olarak standart tedavide kullanılan peginterferon/ribavirin kombinasyonu ile genotip 1 ile enfekte hastalarda kalıcı viral yanıt oranları diğer genotiplere göre düşük (%40-50) olmakta ve yanıt vermeyen hastalarda hem gereksiz maliyete hem de yan etkilere yol açmaktadır. Bu sebeple tedavi sonucunu öngörmede tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek konak özellikleri araştırılmıştır. Bunlar arasında tedavi yanıtını olumlu etkileyen faktörler yanında (viral yük<600.000, genç yaş ≤40, kadın cinsiyet, VKİ<30 kg/m<sup>2</sup>, viral genotip 2/3, HVY, EVY, düşük fibrozis, *IL28B* rs12979860 CC genotipi ve rs8099917 TT genotipi); tedavi yanıtını olumsuz etkileyen faktörler (tip 2 diyabet, hepatosteatoz, yan etki nedeniyle doz azaltımı, tedaviye ara verme ve tedaviyi kesme, HBV koenfeksiyonu varlığı, siroz, alkol kullanımı, yüksek bazal viral yük ≥600.000, viral genotip 1/4, *IL28B* rs12979860 non-CC ve rs8099917 non-TT genotipleri) de vardır.

Gower ve ark. (41)'nin 2014 yılında yayınladığı, 87 ülkenin anti-HCV prevalansı ve genotip dağılımlarını raporladığı çalışmada Türkiye'de %91,8 oranında genotip 1(1a+1b); %4,9 oranında genotip 3; %2,2 oranında genotip 2; %1,1 oranında genotip 4 ile enfekte olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda viral genotipi çalışılan 76 hastanın 65 (%85,5)'i genotip 1 (subtiplere ayrılmadı), beş (%6,5) hasta genotip 3, altı (%8) hasta genotip 4 ile enfekte saptandı (Tablo-3). Daha önceki çalışmalara benzer şekilde en sık genotip 1 görüldü, ancak çalışmamızda genotip 2 ile enfekte hasta saptanmadı. Bu yüzden çalışmamızda genotip 3 ve 4 ile enfekte hastaların yüzdesi daha yüksek saptanmış olabilir. Laboratuvarımızda 2010 yılından itibaren viral genotip tayini yapıldığından 17 hastanın viral genotipi çalışılmamıştı, bu hastaların eksikliğinin en sık görülen genotip oranını etkilemeyeceği açıktır ancak diğer genotiplerin yüzdelerini etkileyebileceği söylenebilir.

Genotip 1 HCV ile enfekte ve KVV'ı değerlendirilen toplam 65 hasta olup 21 (%32,3) hastada KVV elde edildi (Tablo-6). Genotip 3 HCV ile enfekte hastalarda %80 oranında KVV elde edildi (Tablo-8). Genotip 4 ile enfekte hastalarda %33,3 oranında KVV elde edildi (Tablo-9). Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda KVV oranları birbirine benzer ( sırasıyla %32,3-%33,3) ve genotip 3'de daha yüksek (%80) saptandı. Genotip 3 ile enfekte hastalarda KVV oranı daha önceki çalışmalara benzer şekilde sonuçlandı (10). Genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda daha önceki çalışmalardan farklı olarak KVV oranı (sırasıyla %32,3-33,3) daha dūřuk saptandı. Conjeevaram ve ark. (131) 2006 yılında genotip 1 HCV ile enfekte Peg-IFN $\alpha$ /RBV tedavisi alan Afrika kökenli ve Kafkas kökenli Amerikalı hastalarda KVV oranlarını incelemişler ve Kafkas kökenlilerde KVV oranını %40-50 olarak saptamışlardır. Zeuzeug ve ark. (10) HCV genotip 4, 5, 6 ile enfekte hastalarda %65-85 oranında KVV saptamışlardır. Bizim alışmamızda genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda KVV oranlarındaki bu dūřüklük çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasından, çalışılmamış genetik farklılıklardan ya da bilinmeyen başka bir nedenden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda tüm gruplarda rs12979860 CC genotipi %32,3 oranında, CT genotipi %46,2 oranında, TT genotipi %21,5 oranında görüldü. Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 CC genotipi %27,7 oranında, CT genotipi %50,8 oranında, TT genotipi %21,5 oranında görüldü (Tablo-11). Ülkemizde yapılan ve Güney Marmara Bölgesi'nde yapılan çalışmayı da kapsayan bir derlemede şimşek ve ark.'nın HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 CC genotipini %31, CT genotipini %54, TT genotipini %15 oranında saptadığı grlmektedir. Başka bir grup (Kandemir ve ark.) da CC genotipini %31, CT genotipini %51, TT genotipini %18 oranında saptamışlardır (132) (Tablo-11). Ülkemizde Taheri ve ark. (133)'ı da Kayseri 'de, genotip 1b HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 CC genotipini %36,6; C/T genotipini %44,7 oranında, TT genotipini %20,3 oranında saptamışlardır ve TT genotipinin hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ( $p=0,003$ ) (Tablo-11).

Çalışmamızda KVV elde edilenlerde rs12979860 CC genotipini %34,1; C/T genotipini %39, TT genotipini % 26,8 oranında saptadık. KVV elde edilmeyenlerde ise CC genotipini %30,8; C/T genotipini %51,9; TT genotipini %17,3 oranında saptadık (Tablo-11). Yukarıda bahsedilen aynı derlemede bölgemizde yapılan başka bir çalışmada (Kıyıcı ve ark.) UÜTF Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran HCV ile enfekte hastalarda CC genotipinin KVV elde edilenlerde %38, edilmeyenlerde %19; C/T genotipinin KVV elde edilenlerde %54, elde edilmeyenlerde %67; TT genotipinin ise KVV elde edilenlerde %8, elde edilmeyenlerde %14 oranında görüldüğü belirtilmiştir (Tablo-11). Merkezimizde yapılan her iki çalışmada da KVV elde edilenlerle edilmeyenlerde CT genotipi daha sık görüldü. Kıyıcı'nın çalışmasından farklı olarak KVV elde edilenlerde TT genotipini daha yüksek saptadık. Her iki çalışmanın hasta sayıları benzer olmasına rağmen (Kıyıcı, n=96/ bizim çalışmamız, n=93) hasta sayılarının az olması veya bölgemizdeki başka genetik özellikler sebebiyle bu farklılıklar görülmüş olabilir. HCV ile enfekte hastalarda rs12979860 genotiplerinin görülme oranları hem merkezimizdeki diğer bir çalışmanın hem de ülkemizdeki diğer çalışmaların sonuçları ile benzerdir.

Daha önceki çalışmalarda, Afrika kökenlilerde CC genotipi %23-55, Avrupa kökenlilerde (Kafkas-Hispanik) %53-85, Japon ve Çin'lilerde ise %90'dan fazla saptanmıştır (134). Bizim çalışmamızda KHC hastalarında CC genotipinin daha düşük oranda (%32,3) taşındığı görüldü ve bu durum ülkemiz verileri ile uyumlu sonuçlandı (Tablo-11).

Ge ve ark. (12) rs12979860 CC genotipine sahip hastalarda interferon tedavisi sonrası, hem Afrika kökenli hem de Avrupa kökenli hastalarda TT genotipine sahip hastalar ile kıyaslandığında 2 kat daha yüksek KVV elde edildiğini göstermişlerdir.

Çalışmamızda KVV elde edilenlerde rs12979860 CC genotipinin %34,1 oranında, CT genotipinin %39 oranında, TT genotipinin %26,8 oranında görüldüğünü ve KVV elde edilmeyenlerde CC genotipinin %30,8 oranında, CT genotipinin %51,9 oranında, TT genotipinin %17,3 oranında görüldüğünü yukarıda belirtmiştik (Tablo-11). KVV elde edilenlerde CC ve CT

genotip oranlarının birbirine yakın olduğu görüldü. KVY elde edilen grupta TT genotipin diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha yüksek olduğu görüldü (132). KVY elde edilmeyenlerde en sık CT (%51,9) genotipi görüldü (Tablo-11). Çalışmamızda rs12979860 genotipleri ile KVY arasında ilişki saptanmadı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda CC genotipinde KVY oranları değişiklik göstermektedir. Yapılan bir derlemede, ülkemizde CC genotipinde KVY oranını daha yüksek saptayan çalışmalar olduğu gibi, CC dışı genotiplerde de KVY oranını yüksek saptayan çalışmalar mevcuttur (132).

İDEAL çalışmasında yer alan genotip 1 HCV ile enfekte, Peg-IFN $\alpha$  /RBV ile tedavi edilen hastalarda rs12979860 CC genotipinde KVY oranı %69, CT genotipinde KVY oranı %33, TT genotipinde KVY oranı %27 saptanmıştır (12). Bir diğer çalışmada genotip 1 HCV'li hastalarda rs12979860 CC genotipinde KVY oranı %85, CT genotipinde %45, TT genotipinde %41 bulunmuştur (95).

Çalışmamızda genotip 1 HCV ile enfekte grupta rs12979860 CC genotipinde KVY oranı %33, CT genotipinde KVY oranı %24,2 ve TT genotipinde KVY oranı %50 saptandı. Çalışmamızda rs12979860 ile KVY arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo-6). Hasta sayısının az olması nedeniyle CC genotipinde KVY oranı düşük saptanmış olabilir ya da KVY üzerine etkili olabilecek başka genetik faktörlerin varlığını irdelemek gerekebilir (135,136).

Çalışmamızda tüm hastalarda rs8099917 TT genotipi %49,5; TG genotipi %39,8; GG genotipi %10,7 oranında görüldü. Genotip 1 ile enfekte hastalarda rs8099917 TT genotipi %47,7 oranında, TG genotipi %43,1 oranında, GG genotipi %9,2 oranında görüldü (Tablo-11). Ülkemizde HCV ile enfekte hastalarda yapılan çalışmalarda Ankara ve çevresinde TT genotipinin %50, TG genotipinin %45, GG genotipinin %5 oranında görüldüğü saptanmıştır (132). İstanbul çevresinde ise TT genotipinin % 44, TG genotipinin %47, GG genotipinin %9 oranında görüldüğü saptanmıştır (132). Akkız ve ark.(137) ise Adana çevresinde TT genotipinin %57,1; TG genotipinin %38, GG genotipinin %4,9 oranında görüldüğünü saptamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalar ile sonuçlarımız benzer bulundu (Tablo-11).



Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda daha önceki çalışmalara benzer şekilde KVY için olumlu genotip olan rs8099917 TT genotipi, KVY için olumlu olan rs12979860 CC genotipinden daha yüksek oranda görüldü (%50-%27,9) (95).

Çalışmamızda KVY elde edilenlerde rs8099917 TT genotipi % 53,7 oranında, TG genotipi %31,7 oranında, GG genotipi 14,6 oranında görüldü. KVY elde edilmeyenlerde rs8099917 TT genotipi %46,2 oranında; TG genotipi %46,2 oranında, GG genotipi %7,7 oranında görüldü (Tablo-11). Akkız ve ark. (137) ise genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda, KVY elde edilenlerde TT genotipini %75 oranında, TG genotipini %23,6 oranında, GG genotipini %1,4 oranında; KVY elde edilmeyenlerde TT genotipini %40,6 oranında, TG genotipini %51,2 oranında, GG genotipini %8 oranında saptamışlardır. Her iki çalışmada da KVY elde edilenlerde TT genotipi en sık görülmesine rağmen (sırasıyla % 53,7 ve 75) oran farklılığı mevcuttur. Bizim çalışmamızda rs8099917 genotipleri ile KVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı, ancak Akkız ve ark. (137) rs8099917 TT genotipi ile KVY elde etme arasında olumlu, TT dışı genotiplerle KVY arasında olumsuz ilişki olduğunu saptamışlardır. Akkız ve ark. (137)'nin çalışmasındaki hasta sayısı bizim çalışmamızdan oldukça fazladır (Akkız, n=308/ bizim çalışmamız, n=93) bu yüzden rs8099917 ile KVY ilişkisinin daha doğru değerlendirildiği düşünülebilir. Tablo-11'de ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda, KHC hastalarında *IL28B* rs12979860 ve rs8099917 genotip dağılımı görülmektedir.

Genotip 1 HCV (grup 1) ile enfekte hastalarda KVY elde edilenlerin 8'i (%38,1) erkek, 13'ü (%61,9) kadın olarak saptandı ancak cinsiyet ile KVY arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Fried (138), hepatit C tedavisinin yan etkileri ve yan etki yönetimi ile ilgili yaptığı çalışmada interferon bazlı tedavide yan etki nedeniyle hastaların %10-14'ünde tedavinin erken kesilmesinin gerektiğini ve bunun da HCV tedavisinde başarısızlığa neden olduğunu saptamıştır.

**Tablo-11:** Ülkemizde *IL28B* rs12979860 ve rs8099917 genotip sıklığının karşılaştırılması.

	Rs12979860(%)			Rs8099917(%)		
	C/C	C/T	T/T	T/T	T/G	G/G
BÇ (KHC, n=93)	32,3	46,2	21,5	49,5	39,8	10,7
KVY var/ KVY yok	34,1/ 30,8	39/ 51,9	26,8/ 17,3	53,7/ 46,2	31,7/ 46,2	14,6/ 7,7
BÇ (Genotip 1, n=65)	27,7	50,8	21,5	47,7	43,1	9,2
KVY var/KVY yok	28,6/ 27,3	38,1/ 56,8	33,3/ 15,9	52,4/ 45,5	33,3/ 47,7	14,3/ 6,8
Şimşek* ve ark. (KHC, n=130)	31	54	15	50	45	5
Kandemir* ve ark. (KHC, n=95)	31	51	18	-	-	-
Kıyıcı* ve ark. (KHC, n=96)						
KVY var/ KVY yok	38 / 19	54 / 67	8 / 14	-	-	-
Baran* ve ark. (KHC, n=164)	33	50	17	44	47	9
Taheri** ve ark. (Genotip 1b, n=123)	36,6	44,7	20,3	-	-	-
Akkız*** ve ark. (Genotip 1, n=308 )	-	-	-	57,1	38	4,9
KVY var/ KVY yok	-	-	-	75 / 40,6	23,6 / 51,2	1,4 / 8,1

BÇ: Bizim çalışmamız.

KHC:Kronik hepatit C.

KVY: Kalıcı viral yanıt.

\* Kaynak 132'den alınmıştır.

\*\*Kaynak 137'den alınmıştır.

\*\*\*Kaynak 136'dan alınmıştır.

Çalışmamızda yan etki nedeniyle tedavi kesme oranı HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda %8,8; HCV genotip 3 ile enfekte hastalarda %0,0; HCV genotip 4 ile enfekte hastalarda %50 (3 hasta) saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ancak tüm gruplar incelendiğinde hiçbir grupta tedaviyi kesme ile KVY elde etme arasında ilişki saptanmadı.

White ve ark. (82) HCV ile enfekte hastalarda, hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olan ve her iki virüsle de enfekte olmayan kontrol grubuyla

kıyaslandığında, tip 2 diyabet riskinin artmış olduğunu göstermişlerdir. KHC ile enfekte hastalarda insülin direnci ve tip 2 diyabet; KVV oranlarında azalma, hepatik fibrozisin hızlı progresyonu, HCC gelişimi ve kardiyovasküler risklerin artması gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (83,84). Yaştan bağımsız, sirotik olmayan ve tedavi öncesi diyabeti olmayan hasta grubunda yapılan bir çalışmada standart tedavi ile virüsün eradikasyonunun tip 2 diyabet gelişimini üçte iki oranında azalttığı gösterilmiştir (85).

Rao ve ark. (139) da anormal glukoz metabolizmasının KVV 'yi ve tedavinin yan etkilerini öngörmeye kullanışlı bir negatif prediktif faktör olabileceğini söylemektedirler.

Çalışmamızda açlık kan şekeri ile ya da tip 2 diyabet ile KVV arasında her üç grupta da anlamlı ilişki saptanmadı.

Maruyama ve ark. (140) Tayvan'da 5015 hastanın EKG 'lerinin incelendiği bir çalışmada miyokard iskemisi ile arteriyel hipertansiyon, metabolik sendrom ile HCV enfeksiyonunun ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda genotip 1 ile enfekte hastalarda kardiyovasküler hastalık oranı %27 olup KVV ile arasında ilişki saptanmadı, ancak HCV 'nin kardiyovasküler hastalık riskini arttırıp arttırmadığı başka bir çalışma konusu olarak ilginç olabilir.

Mangia ve ark. (90) da genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda IL28B polimorfizminin KVV ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarında sadece hızlı virolojik yanıt alınmayanlarda *IL28B* polimorfizminin KVV üzerine etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Aziz ve ark. (141), Pakistan'da genotip 3 HCV ile enfekte hastalarda yaptıkları çalışmada, rs12979860 CC genotipinin KVV ile yüksek ilişkili olduğunu; rs8099917 TT genotipinin KVV ile ilişkili olmadığını ancak HVY ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Susser ve ark. (135) interferon bazlı ikili ve proteaz inhibitörü içeren üçlü tedavide HCV genotip 1,3 ve 4 ile enfekte hastalarda *IL28B*'deki SNP 'lerin (rs12979860, rs8099917 ve ss469415590) en azından birinin bulunmasının KVV ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Genotip 3 ile enfekte

hastalarda KVY için en kuvvetli belirleyicinin IFN- $\lambda$ 4 ss469415590 TT genotipi olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda genotip 3 HCV ile enfekte hastalarda IL28B polimorfizmleri ile KVY arasında ilişki bulunmadı. Çalışmamızda genotip 2 HCV ile enfekte hasta yoktu.

Fried ve ark. (61) çalışmalarında; genç yaş, düşük bazal viral yük ve düşük VKİ ile KVY arasında olumlu ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Van den Berg ve ark. (142) iv ilaç bağımlısı hastalarda cinsiyet, IL28B genotipi, HIV/HBV koenfeksiyonunun HCV serokonversiyonu ile ilişkisini araştırdıkları kohort çalışmasında kadın cinsiyet ve *IL28B* genotipinin virüsün spontan klirensinde sinerjik etkisi olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda genç yaş, kadın cinsiyet, düşük bazal viral yük ve VKİ ile KVY arasında genotip 1, 3 ve 4 HCV ile enfekte hastalarda anlamlı ilişki bulunmadı. VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olması KVY'ı olumsuz etkileyen faktördür, bizim çalışmamızda ise tüm gruplarda ortalama VKİ<30 kg/m<sup>2</sup> idi.

Daha önceki çalışmalarda HCV genotip 3 ile enfekte hastalarda bazal yüksek viral yük ve antiviral tedaviye yanıtızlık ile hepatosteatoz derecesi arasında korelasyon saptanmıştır (85).

Çalışmamızda HCV genotip 1, 3 ve 4 ile enfekte hastalarda hepatosteatoz ile KVY arasında ilişki saptanmadı.

Yu ve ark. (114) HCV genotip 1 ile enfekte tedavi alan hastalarda HVY ve EVY ile KVY 'ın ilişkili olduğunu saptamışlardır. HCV genotipi, HVY ve EVY 'nin KVY'yi belirleyen bağımsız faktörler olduğunu belirtmişlerdir.

Shea ve ark. (143) da HIV/HCV koenfekte hastalarda tedavi sonu KVY elde etmede HVY 'ın pozitif prediktif değerinin %100 olduğunu saptamışlardır. KVY ile olumlu ilişki gösteren faktörler; düşük viral yük, genotip 2/3 ile enfeksiyon ve HVY elde edilmesi olarak belirlemişlerdir.

Stättermayer ve ark. (95) genotip 1 HCV ile enfekte naiv hastalarda interferon bazlı tedavide *IL28B*'nin erken virolojik yanıt ve kalıcı virolojik yanıt üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarında, KVY'da rs12979860 CC'nin pozitif prediktif değerinin yüksek, ancak sensitivitesinin düşük olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada KVY 'ı öngören bütün prediktif değerler dikkate

alındığında en güçlü parametrenin tedavi sırasında elde edilen HVY olduğu bulunmuştur.

Lin C-Y ve ark. (109) Tayvan kaynaklı bir çalışmada, genotip 1 HCV ile enfekte, daha önce tedavi almamış 191 hastaya standart Peg-IFN $\alpha$  /RBV tedavisi vermişler ve tedavi sırasındaki HVY, EVY, TSY ve KVV ile ilişkili olabilecek, *IL28B* geni üzerinde yer alan 10 SNP'yi incelemişlerdir. rs 12979860'ın HVY, EVY, TSY ve KVV için en güçlü belirleyici olduğu sonucuna varmışlardır; HVY alınmayan hastalarda KVV'yi öngören tek belirleyici olduğu ve genetik test için en ideal SNP olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda HVY az sayıda hastada değerlendirildiğinden bu parametre çalışma dışı bırakıldı. HCV Genotip 1 ile enfekte hastalarda EVY ile KVV ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ). EVY elde edilmeyen hiçbir hastada KVV elde edilmedi. Yavaş (geç) viral yanıt alınan hastaların hiçbirinde KVV elde edilmedi (Tablo-7). Genotip ayrımı yapılmadan tüm hastalar KVV açısından incelendiğinde de EVY, KVV ile ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo-4).

Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda 6. ayda HCV-RNA'sı negatif olan 49 hastanın %59,2'sinde KVV elde edilmedi, %40,8 'inde KVV elde edildi. Altıncı ayda HCV-RNA'sı negatifleşmeyen hastaların %93,8'inde (15 hasta) KVV elde edilmedi, bir hastada (%6,3) KVV elde edildi. Bu hasta 6. ayda HCV-RNA değeri pozitif olmasına rağmen kendi isteği ve imkanı ile tedaviye devam etmiş idi. Çalışmamızda altıncı ayda HCV-RNA pozitifliği ile KVV elde edilmemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,013$ ) (Tablo-7).

Hastalar genotip ayrımı yapılmadan incelendiğinde de, altıncı ayda HCV-RNA negatifliği elde edilmeyen hastaların %86,4'ünde (19 hasta) KVV elde edilmedi, %13,6 (3 hasta) oranında KVV elde edildi. Altıncı ayda HCV-RNA pozitifliği ile KVV elde edilememesi arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,001$ ) (Tablo-4). Ülkemizde SUT'a göre 24. haftada HCV-RNA değeri negatifleşmeyen hastalarda tedavi kesilmektedir, çalışmamız bu uygulamayı destekler şekilde sonuçlandı (60,144).

Genotip 4 HCV ile enfekte 6 hastanın 2'sinde KVV elde edilmiş olup ikisinde de rs12979860 CT ve rs8099917 TG heterozigot genotipleri görüldü.

Genotip 4 HCV ile enfekte hastalarda her iki SNP'nin genotipleri arasında KVY oranları açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,067$ ,  $p=0,067$ ) (Tablo 9).

Çalışmamızda HCV genotip 4 ile enfekte hastalarda EVY ve 6. ayda HCV-RNA negatifliği ile KVY arasında ilişki bulunmadı.

Derbala ve ark. (89) Katar'lı genotip 4 HCV ile enfekte hastalarda IL28B genotipinin tedavi yanıtı ve fibrozisle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarında, rs12979860 polimorfizminin tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu ancak fibrozis derecesini etkilemediğini bulmuşlardır. Başka bir çalışmada ise, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda rs12979860 CC ve rs8099917 TT genotiplerinde EVY 'nin ve KVY 'ın daha yüksek olduğu bulunmuştur (95). Çalışmamızda genotip 4 ile enfekte hastalarda EVY, rs12979860 ve rs8099917 genotipleri ile KVY arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak; çalışmaya alınan 93 hastanın yapılan incelemesinde genotip 1, 3, 4 ile enfekte hastalarda IL28B rs12979860 ve rs8099917 genotipleri ile KVY arasında ilişki bulunmadı. Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda KVY elde edilmeyenlerde tedavi öncesi ortalama lökosit değeri daha düşük ve tedavi süresinin daha kısa olduğu görüldü (yanıtsızlık nedeniyle tedavi kesildiğinden), EVY ile KVY elde edilmesi arasında olumlu ilişki ve 6. ayda HCV-RNA pozitifliği ile KVY elde edilmesi arasında olumsuz ilişki bulundu. Tedavi sırasında EVY takibi, 6. ayda HCV-RNA takibinin önemi çalışmamızda bir kez daha öne çıktı. *IL28B* genotiplerinin tedavi sonucunu etkilemediği görüldü. Bu sebeple tedavi öncesi *IL28B* genotip tayini yapılmasının en azından bölgemiz için gerekli olmadığı sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C, J Hepatol 2014;61: 58-68.
2. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. Digestive and Liver Disease 2014;46:158-64.
3. Guo JT, Sohn JA, Zhu Q, Seeger C. Mechanism of the interferon alpha response against hepatitis C virus replicons. Virology 2004;325:71-81.
4. Tabak F. Kronik Heptit C'de Güncel Tedavi. ANKEM Derg 2013;27:135-6.
5. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006;45:529-38.
6. Mıstık R. Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi. İçinde: Tabak F, Tosun S (Editörler). Viral Hepatit 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 1.baskı. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul; 2013. 81-112.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL) Recommendations on Treatment of Hepatitis C, April 2014.
8. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut 2006;55:1350-9.
9. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54:1433-44.
10. Hofmann WP, Zeuzem S. A new standart of care for the treatment of chronic HCV infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:257-64.
11. Balagopal A, David LT, Chloe LT. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2010;139:1865-76.
12. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment –induced viral clearance. Nature 2009;461:399-401.
13. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy. Nat Genet 2009;41:1100-4.
14. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009;41:1105-9.
15. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. Gastroenterology 2010;138:1338-45.
16. Meager A, Visvalingam K, Dilger P, Bryan D, Wadhwa M. Biological activity of interleukins-28 and-29: comparison with type I interferons. Cytokine 2005;31:109-18.

17. Witte K, Witte E, Sabat R, Wolk K. IL-28A, IL-28B, and IL-29: promising cytokines with type I interferon-like properties. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:237-51.
18. Uzé G, Monneron D. IL-28 and IL-29: newcomers to the interferon family. *Biochimie* 2007; 89:729-34.
19. World Health Organization (WHO), Hepatitis C. Available from. <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html>> Accessed: 08.05.2015.
20. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int* 2012;32: 2-8.
21. Mıstık R. Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojik Analizi. İçerisinde, Kılıçturgay K, Badur S. (Editörler). *Viral Hepatit 2001, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*, 1. baskı. Deniz Ofset 2001, İstanbul; 2001. 9-55.
22. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. (1998). A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998;27:108-20.
23. Resti M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;31:489-93.
24. Daikos GL, Lai S, Fischl MA. Hepatitis C virus infection in a sexually active inner city population. The potential for heterosexual transmission. *Infection* 1994; 22:72-6.
25. Chan J. Hepatitis C. *Dis Mon* 2014;60:201-12.
26. Alter MJ, Coleman PJ, Alexander WJ, et al. Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *Jama* 1989;262:1201-5.
27. Wasley A, Gallagher KM, Grytdal S. Surveillance for Acute Viral Hepatitis, United States, 2006. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2007.
28. Kim WR. Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microbes and infection* 2002;4:1219-25.
29. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1998;244:359-62.
30. Echeverría N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol* 2015;7:831-45.
31. Akhan S. Hepatit C Virüsü. İçerisinde, Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi*, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 1911-29.
32. Dubuisson J, Cosset F. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle –An update. *J Hepatol* 2014;61:3-13.
33. Abacıoğlu H. HCV İnfeksiyonlarının Tedavi Başarısında Viral Faktörlerin Önemi, *ANKEM Derg* 2012;26:150-56.
34. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus



- 1b.Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 1995;96:224-30.
35. Enomoto N, Makaewa S. HCV genetic elements determining the early response to peginterferon and ribavirin therapy. *Intervirology* 2010;53:66-9.
  36. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996;334:77-81
  37. Pascu M, Martus P, Höhne M, et al. Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta-analysis focused on geographical differences. *Gut* 2004;53:1345-51.
  38. 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;48:1753-60.
  39. Campo DS, Dimitrova Z, Mitchell RJ, Lara J, Khudyakov Y. Coordinated evolution of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:9685-90.
  40. World Health Organization (WHO), Hepatitis C. Available from <<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html#HCV>>, accessed: 08.05.2015.
  41. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61:45-57.
  42. Örmeci N. Hepatit C Virüsü. İçerisinde, Tabak F, Tosun S (Editörler). *Viral Hepatit 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 317-34.*
  43. Altındış M, Yoldaş Ö. Viral Hepatitlerin Tanısında Serolojik ve Moleküler Testler. İçerisinde, Tabak F, Tosun S (Editörler). *Viral Hepatit 2013, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 1. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 159-80.*
  44. Thimme R, Oldach D, Chang KM, et al. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001;194:1395-406.
  45. Kanto T, Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Internal Med* 2006;45:183-91.
  46. Castéra L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48: 835-47.
  47. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.
  48. Castéra L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, 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; 52:288-92.

49. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64.
50. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-601.
51. Demirtürk N. Kronik hepatit C tedavisi'nde yeni seçenekler. *Genel Tıp Derg* 2011;21:163-8.
52. Pearlman BL, Sjogren MH. Treatment options for HCV nonresponders and relaps patients. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:1-12.
53. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55:245-64.
54. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122-6.
55. Bacon BR. Chronic hepatitis C and normal ALT: considerations for treatment. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1706-7.
56. Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002;36:973-7.
57. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-32.
58. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-64.
59. Aydemir S. Kronik Hepatit C Tedavi Rehberlerinin Gözden Geçirilmesi. İçerisinde, Tabak F, Tosun S (Editörler). *Viral Hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. 1.baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 365-73.*
60. III. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. 10.12.2011. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği.*
61. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
62. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon- $\alpha$ 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
63. 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.
64. Farci P. New insights into the HCV quasispecies and compartmentalization. *Semin Liver Dis* 2011;31:356-74.

65. Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:38-45.
66. Tokumoto Y, Hiasa Y, Uesugi K, et al. Ribavirin regulates hepatitis C virus replication through enhancing interferon-stimulated genes and interleukin 8. *J Infect Dis* 2012;205:1121-30.
67. 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;25:1072-8.
68. Lin W, Kim SS, Yeung E, et al. Hepatitis C virus core protein blocks interferon signaling by interaction with the STAT1 SH2 domain. *J Virol* 2006; 80:9226-35.
69. ElHefnawi MM, Zada S, El-Azab IA. Prediction of prognostic biomarkers for Interferon-based therapy to Hepatitis C Virus patients: a meta-analysis of the NS5A protein in subtypes 1a, 1b, and 3a. *Virol J* 2010;7:1-9.
70. 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:e24907.
71. Taylor DR, Shi ST, Romano PR, Barber GN, Lai MM. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein. *Science* 1999; 285:107-10.
72. Vallet S, Gaudy-Graffin C, Payan C, et al. Genetic diversity of the hepatitis C virus: impact and issues in the antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007;13: 2416-26.
73. Gale MJ, Korth MJ, Tang NM, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology* 1997;230:217-27.
74. Yamasaki LH, Arcuri HA, Jardim AC, et al. New insights regarding HCV-NS5A structure/function and indication of genotypic differences. *Virol J* 2012; 9:1-10.
75. MacParland SA, Pham TN, Guy CS, Michalak TI. Hepatitis C virus persisting after clinically apparent sustained virological response to antiviral therapy retains infectivity in vitro. *Hepatology* 2009;49:1431-41.
76. Smith DB, Simmonds P. Characteristics of nucleotide substitution in the hepatitis C virus genome: constraints on sequence change in coding regions at both ends of the genome. *J Mol Evol* 1997;45:238-46.
77. Aurora R, Donlin MJ, Cannon NA, Tavis JE, and Virahep-C Study Group. Genome-wide hepatitis C virus amino acid covariance networks can predict response to antiviral therapy in humans. *J Clin Invest* 2009;119:225-36.
78. 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;44:97-103.
79. Romero-Gómez M, Vilorio MDM, Andrade RJ, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41.
  80. Huang JF, Dai CY, Hwang SJ, et al. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological implication. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1237-43.
  81. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2009;50:712-8.
  82. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008;49: 831-44.
  83. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014;59:1293-302.
  84. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013, 57(3), 964-973.
  85. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014;61:69-78.
  86. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139:120-9.
  87. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
  88. Di Marco V, Covolo L, Calvaruso V, et al. Who is more likely to respond to dual treatment with pegylated-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C? A gender-oriented analysis. *J Viral Hepat* 2013;20:790-800.
  89. Derbala M, Rizk N, Shebl F, et al. Interleukin-28 and hepatitis C virus genotype-4: treatment-induced clearance and liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2012 ;18:7003.
  90. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology* 2010;139:821-7.
  91. Bochud PY, Bibert S, Negro F, et al. IL28B polymorphisms predict reduction of HCV RNA from the first day of therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011;55:980-8.
  92. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, et al. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology* 2011;53:746-54.

93. Antaki N, Bibert S, Kebbewar K, et al. IL28B polymorphisms predict response to therapy among chronic hepatitis C patients with HCV genotype 4. *J Viral Hepat* 2013;20:59-64.
94. Antaki N, Bibert S, Kebbewar K, et al. IL28B polymorphisms do not predict response to therapy in chronic hepatitis C with HCV genotype 5. *Gut* 2012;61: 1640-1.
95. Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H, et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:344-50.
96. Lagging M, Askarieh G, Negro F, et al. Response prediction in chronic hepatitis C by assessment of IP-10 and IL28B-related single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 2011;6:e17232.
97. Ank N, West H, Paludan SR. IFN- $\lambda$ : novel antiviral cytokines. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:373-9.
98. Marcello T, Grakoui A, Barba-Spaeth G, et al. Interferons  $\alpha$  and  $\lambda$  inhibit hepatitis C virus replication with distinct signal transduction and gene regulation kinetics. *Gastroenterology* 2006;131:1887-98.
99. Sommereyns C, Paul S, Staeheli P, Michiels T. IFN-lambda (IFN- $\lambda$ ) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo. *PLoS Pathog* 2008;4: e1000017.
100. Mordstein M, Kochs G, Dumoutier L, et al. Interferon- $\lambda$  contributes to innate immunity of mice against influenza A virus but not against hepatotropic viruses. *PLoS Pathog* 2008;4: e1000151.
101. Ank N, West H, Bartholdy C, et al. Lambda interferon (IFN- $\lambda$ ), a type III IFN, is induced by viruses and IFNs and displays potent antiviral activity against select virus infections in vivo. *J Virol* 2006;80:4501-9.
102. Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol* 2005;79:3851-4.
103. Dellgren C, Gad HH, Hamming OJ, Melchjorsen J, Hartmann R. Human interferon- $\lambda$ 3 is a potent member of the type III interferon family. *Genes Immun* 2009;10:125-31.
104. Ank N, Iversen MB, Bartholdy C, et al. An important role for type III interferon (IFN- $\lambda$ /IL-28) in TLR-induced antiviral activity. *J Immunol* 2008;180:2474-85.
105. Bräu 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;13:242-9.
106. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;138:2307-14.
107. Yan KK, Guirgis M, Dinh T, et al. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2008;14:3416-20.

- 108.** Liu CH, Liu CJ, Lin CL, et al. Pegylated interferon- $\alpha$ -2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: A multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;47:1260-9.
- 109.** Lin CY, Chen JY, Lin TN, et al. IL28B SNP rs12979860 is a critical predictor for on-treatment and sustained virologic response in patients with hepatitis C virus genotype-1 infection. *PLoS One* 2011;6:e18322.
- 110.** Alestig E, Arnholm B, Eilard A, et al. Core mutations, IL28B polymorphisms and response to peginterferon/ribavirin treatment in Swedish patients with hepatitis C virus genotype 1 infection. *BMC Infect Dis* 2011, 11:124 doi:10.1186/1471-2334-11-124.
- 111.** O'Brien TR, Everhart JE, Morgan TR, et al. & Halt-c Trial Group. An IL28B genotype-based clinical prediction model for treatment of chronic hepatitis C. *PloS One* 2011;6: e20904.
- 112.** Suppiah V, Gaudieri S, Armstrong NJ, et al. & International Hepatitis C Genetics Consortium. IL28B, HLA-C, and KIR variants additively predict response to therapy in chronic hepatitis C virus infection in a European Cohort: a cross-sectional study. *PLoS medicine* 2011;8: e1001092.
- 113.** 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: 69-75 [PMID: 21145856 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.032].
- 114.** Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon  $\alpha$ -2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:832-6.
- 115.** Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49: 1335-74.
- 116.** Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
- 117.** Poordad F, McCone JJr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
- 118.** EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015. Available from <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>> Accessed 22.05.2015.
- 119.** Pol S, Corouge M. Treatment of hepatitis C: Perspectives. *Medecine et maladies infectieuses* 2014;44:449-54.

120. Ö. Tanrıöver M, Sözen T. İnterferon- $\alpha$  Tedavisi ve Otoimmünite. Hacettepe Tıp Dergisi 2007;38:39-44.
121. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology 2010;138:116-22.
122. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, et al. Randomized study of peginterferon- $\alpha$ 2a plus ribavirin vs peginterferon- $\alpha$ 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. Gastroenterology 2010;138:108-15.
123. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. N Engl J Med 2009;361:580-93.
124. İncivo (ilaç prospektüsü). Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina: Janssen Therapeutics;2014.
125. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previous treated chronic HCV genotype 1 infection. N Eng J Med 2011; 364:1207-17.
126. American Association for the Study of Liver Diseases and Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available from, <<http://www.hcvguidelines.org> > Accessed 22.02.2014.
127. Sadler MD, Lee SS. Revolution in hepatitis C antiviral therapy. Br Med Bull 2015;113:31-44.
128. Aygen B, Keten D, Akalın H ve ark. Kronik Hepatit C Virusü İnfeksiyonunun Yonetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27:19-39.
129. Melero J, Berenguer M. Antiviral therapy in patients with HCV-cirrhosis. Ann Hepatol 2009;8: 292-7.
130. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med 2007;357:2227-36.
131. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, et al. & Virahep-C Study Group. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. Gastroenterology 2006;131:470-7.
132. Simsek H, Alp A, Yilmaz B, et al. The genotype frequencies of IL28B polymorphisms (rs12979860, rs8099917) among Turkish patients with hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:1113-5.
133. Taheri S, Aygen B, Korkmaz K, et al. Characterization of the Interleukin-28B Gene rs12979860 C/T Polymorphism in Turkish Chronic Hepatitis C Patients and Healthy Individuals. Balkan Med J 2015; 32:147-55.
134. Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M, Mizokami M. Novel findings for the development of drug therapy for various liver diseases: genetic variation in IL-28B is associated with response to the therapy for chronic hepatitis C. J Pharmacol Sci 2011;115:263-9.

135. Susser S, Herrmann E, Lange C, et al. Predictive value of interferon-lambda gene polymorphisms for treatment response in chronic hepatitis C. *PloS One* 2014;9: e112592.
136. Lu YF, Goldstein DB, Urban TJ, Bradrick SS. Interferon- $\lambda$ 4 is a cell-autonomous type III interferon associated with pre-treatment hepatitis C virus burden. *Virology* 2015;476:334-40.
137. Akkız H, Akgöllü E, Bekar A. Relationship between IL28B gene rs8099917 polymorphism and SVR in Turkish patients with hepatitis C virus genotype 1. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015. clinre-726;no. of pages 7. Available from <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.02.0008>> Accessed 29.04.2015.
138. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:237-44.
139. Rao H, Wei L, Li H, et al. Prevalence of abnormal glycometabolism in treatment-naive patients with hepatitis C virus infection in a Chinese Han population. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1049-56.
140. Maruyama S, Koda M, Oyake N, et al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2013;58:11-5.
141. Aziz H, Raza A, Ali K, et al. Polymorphism of the IL28B gene (rs8099917, rs1297960) and virological response of Pakistani hepatitis C virus genotype 3 patients to pegylated interferon therapy. *International Journal of Infectious Diseases* 2015; 30:91-7.
142. van den Berg CH, Grady BP, Schinkel J, et al. Female sex and IL28B, a synergism for spontaneous viral clearance in hepatitis C virus (HCV) seroconverters from a community-based cohort. *PloS One* 2011;6:e27555.
143. Shea DO, Tuite H, Farrell G, et al. Role of rapid virological response in prediction of sustained virological response to Peg-IFN plus ribavirin in HCV/HIV co-infected individuals. *J Viral Hepat* 2008;15:482-9.
144. Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği, 10.01.2013.



## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim hocalarım, başta tez danışmanım Prof. Dr. Reşit Mıstık'a, Prof. Dr. Safiye Helvacı'ya, Prof. Dr. E. Halis Akalın'a, Prof. Dr. Emel Yılmaz'a, Doç. Dr. Yasemin Heper'e, Yrd. Doç. Dr. Esra Kazak'a; Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Suna Gedikoğlu'na, Prof. Dr. Okan Töre'ye, Prof. Dr. Güher Göral'a, Prof. Dr. Beyza Ener'e, Prof. Dr. Cüneyt Özakin'a, Prof. Dr. Barbaros Oral'a, Doç. Dr. Melda Sınırtaş'a, Doç. Dr. Oktay Alver'e; tezimin istatistik incelemesinde gösterdikleri sabır ve destek için İktisadi İdari Bilimler Fakültesi'nden Dr. Sinem Arıkan Kargı'ya ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Harika Gerçek'e, tecrübe ve desteğiyle her zaman yanımda olan gönülümüzün başhemşiresi Selma Köse'ye ve şahsında tüm klinik ve poliklinik klinik hemşirelerimize, tezimin veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen teknisyen Figen Aymak'a ve şahsında tüm İmmunoloji Laboratuvarı çalışanlarına, laboratuvar eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerimden yararlandığım Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı Baş Teknisyeni Sıdika Yaşa Aşıcı'ya ve şahsında tüm biyolog ve teknisyen arkadaşlarıma, başta Gürsel Naimoğlu olmak üzere bölümümüzün tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan ve arkadaşlıklarından büyük keyif aldığım arkadaşlarım Dr. Sibel Yorulmaz Göktaş, Dr. Nesrin Kebabcı, Dr. Ece Saygılı Özmerdiven, Dr. Sezcan Sağlam, Dr. Burcu Dalyan Cilo'ya ve Dr. Sümeyra Şimşek şahsında tüm genç asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgilerini ve fedakarlıklarını esirgemeyen ve evlatları olmaktan dolayı gurur duyduğum canım annem Nazmiye Çekiç ve babam Şevki Çekiç'e, birtanecik kardeşim Uzm. Dr. Selime Ermurat'a, sevgili eşim Halil Mor'a ve dünyanın en güzel duygusunu yaşatan kızım Ela Ada Mor'a teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

Bulgaristan'ın Kırçali ilinde 1981 yılında doğdum. Sekiz yaşında zorunlu göç ile Türkiye'ye geldim. İlköğrenimimi 1992 yılında Yenişehir Aydoğdubey İlkokulu'nda, ortaöğrenimimi 1996 yılında İnegöl Turgutalp Anadolu Lisesi'nde, liseyi 1999 yılında Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Tıp eğitimimi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1999-2005 yılları arasında tamamladım. Bir yıl Uludağ Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimime 24.12.2008 tarihinde başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.