



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK C HEPATİTLİ HASTALARDA ERKEN VE
KALICI VİROLOJİK YANITI ÖNGÖRMEDE TEDAVİ
ÖNCESİ SERUM IP-10 DÜZEYİNİN ÖNEMİ**

Dr. Mehmet BÜYÜKBAKKAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ - 2009



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK C HEPATİTLİ HASTALARDA ERKEN VE
KALICI VİROLOJİK YANITI ÖNGÖRMEDE TEDAVİ
ÖNCESİ SERUM IP-10 DÜZEYİNİN ÖNEMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet BÜYÜKBAKKAL

**Danışman
Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR**

KAYSERİ - 2009

TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm eğitim sürecinde ve çalışmanın planlanması. yürütölmesi. yazım aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın hocam Prof. Dr. Ömer Özbakır'a.

Tez çalışmamda büyük emeği olan Sayın Doç. Dr. Mevlüt Başkol'a.

Eđitimim süresince her zaman destek. ilgi ve anlayışlarını gördüğüm İç Hastalıkları'nın değerli öğretim üyelerine.

Çalışmamda yardımcı olan Sayın Doç.Dr. Gülden Başkol'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman uyum içinde çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline. Şu ana kadar benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan. desteğini eksik etmeyen aileme.

Manevi yardımlarını eksik etmeyen. yeri dolmaz eşim Nuray'a.

Ve kendisine yeterli ilgiyi gösteremediğim ailemin yeni üyesi Canım oğlum BERAT'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. HCV’NİN BULAŞ YOLLARI	4
2.3. HEPATİT C VİRUSUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	4
2.4. İMMUNOPATOGENEZ.....	7
2.4.1. Hücresel İmmün Yanıt	8
2.4.2. Humoral İmmün Yanıt	9
2.5. KEMOKİNLER	9
2.5.1. Kemokinlerin Moleküler Yapısı	9
2.5.2. Kemokin Üretimi ve Etkileri.....	11
2.5.3. Kemokinlerin İnflamatuar Mediatorler Olarak HCV Enfeksiyonunda Rolü	12
2.5.4. Hepatik Mikroçevrede İnflamatuar Hücre Bileşimi ve Lenfosit Toplanması.....	12
2.6. İP-10	13
2.6.1. İP-10 ve HCV Çalışmaları	13

2.6.2. Kronik HCV İnfeksiyonunda İnflamasyon ve Kemokinlerin Rolü	13
2.6.3. Tedavi Sonucunun Potansiyel Belirteçleri Olarak Kemokinler	15
2.7. HCV İNFEKSİYONU	15
2.7.1. Akut C Hepatiti	15
2.7.2. Kronik Hepatit C	16
2.7.3. Hepatit C Enfeksiyonunda Doğal Seyir	16
2.7.4. Hepatit C'nin Karaciğer Dışı Belirtileri	17
2.8. HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA TANI	18
2.9. TEDAVİ	20
2.9.1. İnterferonlar (İFN)	22
2.9.2. İnterferon Tedavisinin Yan Etkileri	22
2.9.3. Ribavirin	23
2.9.4. Ribavirin Tedavisinin Yan Etkileri	23
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	53
EKLER	63
KABUL ONAY	65

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa-FetoProtein
AHC	: Akut C Hepatit
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Antinükleer Antikor
Anti-LKM	: Anti-Liver Kidney Microsomal (Anti-Karaciğer Böbrek Mikrozomal)
Anti-SMA	: Antismooth Muscle Antikor
ASH	: Alkolik Steatohepatit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CXCL	: CXC Ligand
CXCR	: CXC Reseptör
DARC	: Duffy Antigen Receptor for Chemokine (Kemokin reseptörü için Duffy Antijeni)
ELİSA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
EVY	: Erken Viral Yanıt
HAI	: Histolojik Aktivite İndeksi
HBV	: Hepatit B Virusu
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HCV	: Hepatit C Virusu
HVR-1	: Hypervariable Region 1 (Aşırı Değişken Bölge)
HVY	: Hızlı Viral Yanıt
IRES	: Internal Ribosom Entry Site(İç Ribozom Giriş Alanı)
I-TAC	: T-cell α Chemoattractant
İFN	: İnterferon

İP-10	: İnterferon- γ inducible protein-10 (interferongamma tarafından uyarılabilir protein-10)
KHC	: Kronik C Hepatit
KVY	: Kalıcı Viral Yanıt
MHC	: Majör Histokompatibilite Antijen
MIG	: Monokin Induced by Interferon Gamma (interferon gamma tarafından uyarılmış monokin)
MIP-1 α	: Macrophage Inflammatory Protein 1 α (Makrofaj-İnflamatuar Protein)
MNH	: Mononükleer Hücreler
mRNA	: Messenger (Haberci) Ribonükleik Asit
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NK	: Natural Killer (Doğal Öldürücü)
NPV	: Negative Predictive Value (Negatif Tahmin Ettirici Değer)
ORF	: Open Reading Frame (Açık Okuma Çerçevesi)
PCR	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor (Platelet Kökenli Büyüme Faktörü)
PEG	: Polietilenglikol
Peg-İFN	: Pegile İnterferon
PF-4	: Platelet Faktör-4
PKR	: Protein Kinaz
PPV	: Positive Predictive Value (Pozitif Tahmin Ettirici Değer)
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Real Time (Gerçek Zamanlı) Polymerase Chain Reaction
SPSS	: Statistical Packages for Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β

TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TSY	: Tedavi Sonu Yanıt
USG	: Ultrasound
UTR	: Untranslated Region (Translasyona Uğramayan Bölge)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünya nüfusu, tahmini HCV sıklığı ve enfekte hasta sayısı	3
Tablo 2. Hepatit C virusunun bulaş yolları	4
Tablo 3. HCV genotip, subtip ve türümsü tanımları	7
Tablo 4. HCV enfeksiyonu ile beraber görülen hastalıklar.....	18
Tablo 5. KHC hastalarında tedaviye yanıt kriterleri	20
Tablo 6. Tedavi endikasyonları.....	21
Tablo 7. Tedavinin kontrendikasyonları	21
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.....	28
Tablo 9. HCV genotip sıklığı	28
Tablo 10. Hasta grubunda AST, ALT, İP-10, HCV-RNA ortalamaları.....	29
Tablo 11. Peg-İFN tipi ile tedavi yanıtları arasındaki ilişki.....	31
Tablo 12. Hasta grubunda tedavi yanıtları	31
Tablo 13. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile kalıcı viral yanıt ilişkisi	31
Tablo 14. Alevlenme oranları	32
Tablo 15. İP-10 değerine göre alevlenme oranları	35
Tablo 16. İP-10 değerine göre tedavi yanıt oranı	36
Tablo 17. İP-10 değerine göre KVY elde edilme oranları	38
Tablo 18. İP-10 değerine göre EVY elde edilme oranları	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HCV genomu	5
Şekil 2. HCV enfeksiyonunda inflamasyon döngüsü	14
Şekil 3. Hasta grubunda AST ve ALT düzeylerinin seyri	29
Şekil 4. Hasta grubunda İP-10 düzeylerinin seyri	30
Şekil 5. Hasta grubunda HCV-RNA düzeylerinin seyri	30
Şekil 6. İP-10 değerine göre hızlı viral yanıt oranı	33
Şekil 7. İP-10 değerine göre erken viral yanıt oranı.....	33
Şekil 8. İP-10 değerine göre tedavi sonu yanıt oranı	34
Şekil 9. İP-10 değerine göre kalıcı virolojik yanıt oranı	34
Şekil 10. İP-10 değerine göre alevlenme oranları	35
Şekil 11. İP-10 değerine göre tedavi yanıtları.....	36
Şekil 12. İP-10 değerine göre fibrozis oranı.....	37
Şekil 13.İP-10 değerine göre HAI oranları.....	37
Şekil 14. İP-10 değerine göre biyopsi evreleri dağılımı.....	38

KRONİK C HEPATİTLİ HASTALARDA ERKEN VE KALICI VİROLOJİK YANITI ÖNGÖRMEDE TEDAVİ ÖNCESİ SERUM İP-10 DÜZEYİNİN ÖNEMİ

ÖZET

Amaç: HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen oldukça ciddi bir sağlık problemidir ve bu virus enfeksiyonu, artmış hepatoselüler karsinom riski ve siroza neden olabilecek akut ve kronik hepatite yol açar. Kronik C Hepatit (KHC)'inde standart tedavi olarak Peg-İFN α 2a veya α 2b ile ribavirin kombinasyonu kullanılmaktadır. KHC'nin oluşturduğu biyolojik zararın dışında, tedavinin hastada oluşturduğu yan etkiler ve ülke ekonomisine getirdiği yük fazladır. Yan etkisi çok olan ve yaşam kalitesini bozan bu tedavinin hastaya uygulanmadan önce hekimin elinde tedaviye olumlu yanıt alınabileceğini telkin eden parametrelerin bulunması oldukça önemlidir. Proinflamatuvar bir kemokin olan İP-10'un intrahepatik ve periferik kandaki düzeyleri KHC'li hastalarda nekroinflamatuvar aktivite ile ilişkilidir. KHC'li hastaların serumunda İP-10 artışı bildirilmiştir. Bu çalışmada İP-10 tayininin erken viral yanıt ve kalıcı viral yanıtı kestirmede ne kadar faydalı olabileceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç (Hastalar) ve Yöntem: Çalışmaya KHC tanısı konulan 55 hasta ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı birey alındı. 6 hasta genotip 1 dışı genotipe sahipti. Hastalardan 6'sında tedavi yan etki nedeniyle kesildi. 8 hasta tedavide doz veya süre azaltıldığı, 5 hasta takiplere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Takipleri yapılan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 1., 3., 12., 18. ayında İP-10, AST, ALT, HCV-RNA düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Hasta grubunda hızlı viral yanıt oranı %56.7, erken viral yanıt oranı %80, tedavi sonu yanıt %70, kalıcı virolojik yanıt %53.3 idi. Tedavi öncesi İP-10 ile erken viral yanıt ve kalıcı virolojik yanıt arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0.045$, $p=0.023$). Hasta grubunda tedavi öncesi İP-10 değeri ortalamasına göre hastalar iki gruba ayrıldığında tedavi öncesi İP-10 değeri ortalamadan küçük olan hastalarda kalıcı virolojik yanıt %78.6 iken İP-10 değeri büyük olan hastalarda %31.3 idi ve bu oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.008$).

Sonuç: HCV genotip 1 ile enfekte KHC'li hastalarda serum İP-10 kalıcı viral yanıtı tahmin etmede bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: CXCL-10, genotip 1, HCV, İP-10

**THE IMPORTANCE OF PRETREATMENT SERUM IP-10 LEVEL FOR
PREDICTING EARLY AND SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE IN
PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**

ABSTRACT

Aim: HCV infection is a very serious health problem which is widespread worldwide and this virus infection causes acute or chronic hepatitis which result in cirrhosis and increased hepatocellular carcinoma risk. The combination of Pegylatedinterferon α -2a or 2b and ribavirin are used as a standart treatment in Chronic Hepatitis C (CHC). In addition to biological detriment of CHC, the side effects and cost of the treatment are too much. Because of this it is very important for the physician to know parameters which predict good response to the treatment before adjusting therapy. Level of proinflammatory chemokine IP-10 in intrahepatic and peripheric blood is associated with necroinflammatory activity in CHC patients. Increased IP-10 is reported in CHC patients' sera. In this study, we aimed detect the use of IP-10 to predict early and sustained virological response in CHC.

Materials (Patients) and Methods: Fiftyfive CHC patients and 25 healthy controls enrolled in this study. Six patients had non-genotype1 virus. Six patients because of the side effects, eight patients because of dose reduction and five patients because of inadequate control are excluded from the study. The IP-10, AST, ALT, HCV-RNA levels of patients are studied before the beginning and on 1., 3., 12., 18. months of the treatment.

Results: Rapid virological response rate was 56.7%, early virological response rate was 80%, end of treatment response rate 70% and sustained virological response rate was 53.3% in the patient group. Statistical significant association between pretreatment IP-10 and early and sustained virological response are found (respectively, $p=0.045$, $p=0.023$). According to mean IP-10 levels in the patients who had lower IP-10 levels sustained virological response was 78.6%, while who had higher IP-10 levels sustained virological response was 31.3% and there was statistically significant difference between these rates. ($p=0.008$).

Conclusion: Serum IP-10 can be used as a determinant for predicting sustained virological response for the patients who are infected with HCV genotype 1.

Key words: CXCL-10, genotype 1, HCV, IP-10

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatit C virusu (HCV) Flaviridae ailesinden hepatotropik bir virustur. Bu virus enfeksiyonu, artmış hepatoselüler karsinom riski ve siroza neden olabilecek akut ve kronik hepatite yol açarak, ilerleyici hepatik fibrozis yapabilir. Dünya’da ortalama %3 civarında görülen HCV enfeksiyonu oldukça yaygın ve ciddi bir sağlık problemidir. Ülkemizde hepatit B enfeksiyonundan sonra en sık görülen ikinci kronik hepatit etkeni HCV enfeksiyonudur. Türkiye’de anti-HCV pozitifliği % 1–2.4 ’ tür. Hepatit C’nin 6 genotipi vardır. Dünya’da genotip 1, 2 ve 3 yaygın olarak görülmektedir. Ülkemizde ise tedaviye yanıtı en düşük olarak bilinen genotip 1b en sık olarak bulunmuştur. Kronik C Hepatiti (KHC)’nin oluşturduğu biyolojik zararın dışında, tedavinin hastada oluşturduğu yan etkiler ve ülke ekonomisine getirdiği yük te fazladır. Tedavide antiviral ilaçların kullanımı ilk kez 1990’da interferon monoterapisi ile başlamıştır. Ribavirinin bulunması ve interferonla kombinasyonu ile kalıcı virolojik yanıt oranı %10’dan %40'lara ulaşmıştır. Plazmadan hızlı klirensin engellendiği Pegileinterferon (Peg-IFN) α 2a ve 2b ile ribavirin kombinasyonu artık KHC için standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi ile genotip 1 hastalarında %50–60, genotip 2–3 hastalarında %80–90 tedavi başarısı elde edilmiştir. Hastalarda tedavi protokolünün şeklinin ve süresinin belirlenmesi, tedavi cevabının ve prognoz tahmininde genotip önemlidir. Genotip 1 ve yüksek viral yüke sahip olgularda tedavi süresi 12 ay, genotip 1 dışı hastalarda tedavi süresi 6 aydır. Ribavirin dozu genotip 1’li hastalarda yüksek iken, diğer hastalarda daha düşük dozlar tercih edilmektedir. İnterferon- α ile tedavi olan olguların çoğunda ateş, üşüme, titreme, baş ağrısı, artralji, miyalji, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı ve kusma, depresyon, periferik nöropati gibi yan etkiler görülmektedir. Bu kadar çok yan etkisi

olan ve yaşam kalitesini bozan bir tedavinin hastaya uygulanmadan önce hekimin elinde tedaviye olumlu yanıt alınabileceğini telkin eden parametrelerin bulunması oldukça önemlidir. KHC’de tedaviye yanıt olumsuz etkileyen faktörler arasında genotip 1, erkek cinsiyet, yüksek viral yük, 40 yaşın üzerinde olmak, obezite, immün süpresif durumlar, alkolizm ve karaciğer biyopsisinde ileri evre fibrozisin görülmesi sayılabilir.

Dolaşımdaki İP-10 interferon- γ ’nın bir göstergesidir. İnterferon- γ hepatositlerde İP-10 mRNA’sını indükler. KHC’li hastaların serumunda İP-10 artışı bildirilmiştir. Kalıcı virolojik yanıt elde edilemeyen KHC’li olgularda tedavi öncesi bakılan İP-10 düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada bir kemokin olan İP-10 tayininin erken viral yanıtı ve kalıcı viral yanıtı kestirmede ne kadar faydalı olabileceğinin gösterilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen oldukça ciddi bir sağlık problemidir ve yaklaşık 210 milyon insan HCV ile enfekte durumdadır (Tablo 1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde anti-HCV testi pozitif 3.9 milyon olgunun (genel toplumun %1.8'i) 2.7 milyonunun kronik enfekte olduğu ve yılda yaklaşık 35.000 yeni enfekte olgunun saptandığı bildirilmektedir. Ülkemizde HCV sıklığı % 1–2.4 arasında değişmektedir (1).

Tablo 1. Dünya nüfusu, tahmini HCV sıklığı ve enfekte hasta sayısı (2)

Kıta	Nüfus (2003)	HCV sıklığı (%)	Enfekte hasta sayısı (2003)
Afrika	857.087.413	5.17	44.311.419
Asya	3.816.573.388	3.55	135.488.355
Amerika	867.610.839	1.93	16.744.889
Avrupa	728.996.759	1.75	12.757.443
Avustralya	31.919.758	1.88	600.091
Toplam	6.302.188.157	4.41 (ortalama)	209.902.197

2.2. HCV’NİN BULAŞ YOLLARI

HCV enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri; damar içi uyuşturucu ilaç kullanımı, rutin anti-HCV tayinine başlanan 1990’dan önce yapılmış kan transfüzyonu, diyaliz, enfekte bir anneden doğan çocuktur. Diğer risk faktörleri ise özellikle HCV ile enfekte biriyle cinsel temas gibi yüksek riskli cinsel davranış, kokain ve marihuana gibi uyuşturucu kullanımınıdır (3). HCV’nin bulaş yolları Tablo 2’de görülmektedir.

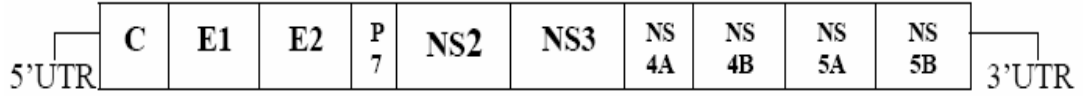
Tablo 2. Hepatit C virusunun bulaş yolları

Perkütan (parenteral) bulaş	Dövme, “piercing”
Kan, kan ürünleri transfüzyonu	Cinsel ilişki
Doku, organ transplantasyonu	Sağlık çalışanları
Damar içi uyuşturucu ilaç kullanımı	Perinatal bulaş
Hemodiyaliz hastaları	

2.3. HEPATİT C VİRUSUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

HCV yapısı, genom ve replikasyon özellikleri ile Flavivirüsle benzeyen, 40–50 nm büyüklüğünde lipid zarf taşıyan küçük bir virustur. Bugün için HCV’nun ayrı bir cins olarak değerlendirilmesi kabul görmekte ve Hepacivirus cinsi adı altında yer almaktadır (4). HCV genomu tek sarmallı, pozitif polariteli bir RNA virusudur. Yaklaşık 9600 nükleotid içeren zincirin 5’ ve 3’ uçlarda iki adet translasyona uğramayan bölge (UTR) ve arada tek bir protein kodlayıcı açık okuma çerçevesi [ORF(Open Reading Frame)] içerir. Bu ORF yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda büyük bir polipeptid kodlar. 5’ UTR ucu bütün HCV viruslarında benzerlik göstermektedir. Bu özellikten dolayı vireminin saptanmasında ve kantitatif çalışmalarda bu bölge hedef olmuştur (5). 5’ UTR bölgesi ribozomlara doğrudan bağlanmaya olanak sağlayan iç ribozom giriş alanına [IRES (internal ribosom entry site)] sahiptir. 5’UTR bölgesinde viral replikasyonda ve viral proteinlerin translasyonunda önemli rol oynar. 5’UTR bölgesinden sonra HCV genomunda genler şu şekilde sıralanır (6). 5’-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3’ (Şekil 1). İlk kodlanan gen, ürünü kor proteini olan C genidir. Bu protein immunojenik özellikte olup vücut bu proteine karşı antikor oluşturur. Bu proteine ait olduğu düşünülen biyolojik etkiler şöyle sıralanabilir: HBV

replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve hücrel protoonkogenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler yapmak, apoptozun indüksiyonu ya da baskılanması. HCV, sarıhumma virüsü ve başka flaviviruslarda olduğu gibi, kor'dan sonra gelen tek bir zarf proteini ve hücreyle ilişkili, glikozillenmiş bir NS1 proteini içermez. C'den sonra gelen bölge olan E1 ve E2 genleri, gp-35 ve gp-70 adında iki zarf glikoproteini kodlarlar. E2 geninin önemli bir özelliği gp70'in ilk 30 aminoasidine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir (7). "Hypervariable region 1" (HVR-1) olarak adlandırılan bu bölgenin nötralize edici epitoplara taşıyor olabileceği ve "immün seleksiyon" için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altında olduğu düşünülmektedir (8). Bu genlerden son 5 tanesi (NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) "viral RNA replikaz kompleks"i oluştururlar ve replikasyonda rol alırlar. P7 ve NS2 replikasyon için gerekli değildirler. Virusun bütünlenmesinde (particle assembly) de işlevleri vardır (9).



Şekil 1. HCV genomu (10)

3'UTR bölgesi yaklaşık 27 ila 54 nükleotidi kapsamaktadır. HCV'nin bazı farklı genotiplerine göre değişmek üzere, bu bölge de poly-U ya da poly-A ile sonlanmaktadır. Poly-U'dan sonra da 98 baz uzunluğunda 3'-X dizisi bulunur. Burasının viral genomun replikasyon başlangıcında önemli rol aldığı düşünülmektedir (11). HCV'nin önemli özelliklerinden birisi, yüksek genetik heterojenlik göstermesidir. Yüksek heterojenlik, replikasyonda görev alan RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin "proofreading" aktivitesinin (3'5' ekzonükleaz düzeltici okuma etkinliğinin) olmamasıyla açıklanmaktadır (12). Bu nedenle yeni sentezlenen RNA sarmallarına yanlış girmiş bazları uzaklaştırıcı önemli bir onarım mekanizması çalışmamaktadır. Bu yüzden HCV sürekli olarak mutasyona uğrar ve asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak in vivo bulunmaz (13).

HCV viryonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2.5 saat olduğu kronik olarak enfekte bir kişide her gün, 1.0×10^{12} viryon oluştuğu hesaplanmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği, enfekte kişideki virüs

topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar “quasispecies” (türümsü) olarak adlandırılmaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belli grup çoğalarak enfeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve enfeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır (5).

HCV'nin a ve b subtipleri ile birlikte 6 major genotipi bulunmaktadır. Tablo 3'de HCV'de genotip, subtip, türümsü tanımlamaları ve aralarındaki nükleotid benzerlikleri görülmektedir. Coğrafyaya göre genotipler çeşitli dağılım gösterirler. Genotip 1 dünyada en yaygın olanıdır, genotip 4 özellikle Batı Afrika ve Orta Doğuda bulunurken genotip 6 en fazla Güneydoğu Asya'da bulunur. Esas olarak 1, 2 ve 3 no'lu genotipler tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır; genotip 1b Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ve Güneydoğu Asya'da ana genotipi oluşturmaktadır (14). Ülkemizde en fazla genotip 1 tespit edilmiştir (15). Genotiplerin tedaviye yanıtta çok önemli olduğu bilinmektedir; HCV-RNA'nın serum, karaciğer ve mononükleer lökositlerden eradikasyonu genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda 1a ve 1b ile enfekte hastalara göre belirgin bir şekilde daha fazla olmaktadır. Özellikle hastalarda HCV genotip 1b ile enfeksiyon ve viral yükün yüksekliği interferona düşük düzeyde yanıt ya da yanıtızlıkta birbirinden bağımsız faktörler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Tip 1b kan verilmesi sonrası ve sporadik hepatitlerde daha yüksek oranda bulunmaktadır (16). Bugün HCV enfeksiyonu ve genotiplerle ilgili önemli bir bulgu genotip 1b ile enfekte karaciğer transplantasyonu alıcılarının diğerlerine göre daha sık ve hızlı akut-kronik hepatit oluşturmalarıdır (17). Viral genotipler antiviral tedaviye yanıt açısından önemlidir. Bağımsız tahmin ettirici bir özellik taşırlar. Özellikle HCV genotip 1 enfeksiyonu İFN- α tedavisine olumsuz yanıtta sorumlu tutulmaktadır (18). Genotip 1b enfeksiyonu karaciğer kanseri gelişmesinde büyük ölçüde bağımsız risk faktörüdür. Genotip 1b'li hastalarda hastalığın süresi ile siroz gelişmesi arasında bir ilişki bulunmuştur (9). Türümsü yapı İFN tedavisine yanıtı etkileyen bir faktördür. HVR1'deki türümsü kompleksliği ile tedaviye yanıt arasında ters ilişki mevcuttur, türümsü kompleksliğinin derecesi arttıkça İFN tedavisine yanıt azalır (19). Enfeksiyonun başlangıcındaki türümsü kompleksliği, hastalığın son safhasına göre daha düşüktür. Buna paralel olarak akut HCV enfeksiyonlarının İFN tedavisine yanıtı, kronik enfeksiyonlardan daha iyidir (12).

Tablo 3. HCV genotip, subtip ve türümsü tanımları (20)

Terim	Tanım	Nükleotid Benzerlik
Genotip	Farklı viruslar arasındaki heterojenite	%55-72
Subtip	Her genotip içinde birbirine yakın viruslar	%75-86
Türümsü	Her bir kişideki virus içindeki genetik varyant kompleksleri	%91-99

HCV Replikasyonu

İlk adım viryonun hücre zarına tutunmasıdır. Bunun için düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) veya CD81 reseptörünü kullandığı ileri sürülmüştür. Tutunma ve penetrasyondan sonra virusun RNA'sı nükleokapsidden sitoplazma içerisine salınır. Virus genomu translasyona uğrar ve poliprotein bireysel proteinlere parçalanır. HCV proteinlerinin hücre içerisinde belli bir düzeye gelmesi ile bir kısım HCV-RNA'sının translasyon işleminde replikasyon sürecine kaymasına yol açarak pozitif sarmallar elde edilir. Bu sarmallar ya enfeksiyöz partiküller halinde paketlenip kana salınır veya tekrar translasyona uğrayarak viral protein üretirler, E proteinleri Golgi cihazından öteye taşınmadıklarından virusun nükleokapsidleri, hücre içi membran kompartmanlarının lümenlerinin içerisine tomurcuklanarak kılıflarını kazanırlar (21).

2.4. İMMUNOPATOGENEZ

HCV enfeksiyonunun patogenezi henüz ayrıntılarıyla açıklığa kavuşmamıştır. HCV, enfekte konak hücreleri için sitopatik değildir. İmmün sistem, ortaya çıkan karaciğer hasarında önemli bir role sahiptir. Karaciğer hepatotrop bir virüsle karşılaşırsa birbiri ile ilişkili olaylar zinciri başlar: Hepatositlerden ve diğer hücrelerden tip 1 interferon (IFN) üretimi indüklenir. Kupffer hücrelerinde kemoatraktan sitokin-kemokin (özellikle makrofaj-inflamatuvar protein, MIP-1 α) ligandının üretimi artar. Bu kemokin, virüsle enfekte karaciğerin "Doğal Öldürücü" [NK (Natural Killer)] hücreler ile infiltrasyonunu kolaylaştırır. Hepatositlerden tip 1 IFN ve diğer sitokinlerin (IL-12, IL-15 ve IL-18) salgılanması, NK hücrelerini uyarır ve NK hücrelerince IFN- γ üretimini indükler. IFN- γ ise, karaciğerin sinüzoidal hücrelerince üretilen kemokin ligandlarının (CXCL-9 ve CXCL-10) ekspresyonunu artırır. Bu yolla aktive T hücreleri karaciğere çekilir. Akut hepatit C (AHC) enfeksiyonu sonrası iyileşen hastaların ortak özellikleri;

erken, belli bir düzeyin üzerinde ve multispesifik T hücre yanıtlarının olmasıdır (22). Buna karşılık kronik hepatit gelişenlerde hücrel immün yanıt zayıftır. HCV'ye özgün değildir ve yeterli bir süre devam etmez. İnsanlarda HCV enfeksiyonlarının yüksek oranda (%80) kronikleşiyor olması da bağışık yanıtın yetersiz kaldığının bir kanıtıdır. Konağın sitokin üretme yeteneğinin genetik komponentleri vardır. Sitokin ve kemokin polimorfizmi ile HCV'den iyileşme arasında ilişki saptanmıştır (23).

HCV, doğal immün yanıttan çeşitli yollarla kurtulmaya çalışır. İlk olarak HCV serin proteazı NS3/4A, IFN üretimini baskılar. İkinci olarak E2 ve NS5A'nın spesifik sekansları, protein kinazı (PKR) inhibe eder. Antiviral ve antiproliferatif özellikleri olan PKR engellenmiş olur. Üçüncü olarak spesifik HCV proteinleri, NK hücrelerini inhibe eder (24).

2.4.1. Hücrel İmmün Yanıt

Enfeksiyonun birinci haftasında yüksek titrelere çıkan HCV karşısında, HCV'ye özgün T hücrelerinin oluşması ve bunların karaciğere gelmesi önemli ölçüde gecikir. Enfekte hastaların kanında 5-9 haftada, karaciğerlerinde ise moleküler yöntemlerle 6-12 haftada T hücresi yanıtı saptanır. Edinilmiş immün yanıtta bu defekt, HCV'nin kronikleşmesinden sorumlu en önemli faktör olarak ele alınır. Bu defektin, değişik mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir (25):

1. Dendritik hücre fonksiyonlarında bozukluklar dikkati çekmiştir (26). HCV proteinleri dendritik hücrelerin allo-stimulatuar yeteneğini ve farklılaşmasını bozar.
2. HCV, yüksek replikatif hızına bağlı olarak immün yanıttan kurtulabilir. Özdeş olmayan ancak birbirinden çok az farklılık gösteren virüs popülasyonu (quasispecies) virüse bu açıdan avantaj sağlar.
3. HCV'ye özgü T hücrelerinin farklılaşması tam değildir ve fonksiyonlarında defektler vardır (27).

CD8(+)T hücrelerindeki bu yetersizlik, ön planda, enfeksiyonun ilk evresindeki IL-2 eksikliğine bağlanmıştır. IL-2 lenf bezinde CD4(+)T hücreleri ve dendritik hücrelerce üretilir. HCV kor proteininin IFN- γ ve IL-2 üretimini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu inhibe edici etki, in vitro olarak, T hücresi kültürü ortamına IL-2 eklenmesiyle ortadan kalkmıştır. HCV kor proteini IL-12 üretimini de makrofaj ve T hücreleri üzerindeki kompleman reseptörüne bağlanarak inhibe etmektedir (28).

2.4.2. Humoral İmmün Yanıt

Enfekte hastalarda HCV'ye özgü antikorların ortaya çıkması değişkenlik gösterir. Enfeksiyondan hemen sonra antikorlar ortaya çıkmaz ve bazı hastalarda hiç çıkmayabilir. Bu antikorlar iyileştikten 10-20 yıl sonra kaybolabilir (29). HCV zarf glikoproteinleri E1 ve E2'ye spesifik antikorlar HCV'nin enfektivitesini, hayvan modelinde engelleyebilmişlerdir. Farklı quasispecies için etkili nötralizasyon yeteneği olan antikorların ortaya çıkması 6-12 ay kadar bir süre alabilmektedir (30). En yüksek antikor değerleri enfeksiyonu kronikleşenlerde gözlenirken iyileşmiş hastalarda bu tip antikorlar negatif kalmaktadır. Bu ise mutant virüslerin immün yanıtın kaçışının bir bulgusudur. HCV enfeksiyonunu eradike etmeyi başarmış hastalarda re-enfeksiyon gelişebilir; HCV ömür boyu kalıcı bağışıklık bırakmaz (31).

Akut HCV enfeksiyonunda IFN tedavisine yanıt çok yüksektir. Oysa kronik evrede tedavi başarısı yaklaşık %50'dir. Bu farklılığın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Ancak antiviral etki ve immün aracılıklı mekanizmalar ortaya atılmıştır. Öncelikle HCV titresindeki hızlı ilk faz düşüş, interferonun doğrudan antiviral etkisine bağlanmıştır. Daha sonraki faz ise özellikle immün aracılıklı mekanizmalarla, HCV ile enfekte hepatositlerin ortadan kaldırılması olarak değerlendirilmektedir.

Hastalığın ilk 6 ayında tedavi edilenlerde, tedaviyi takiben güçlü ve multispesifik bir T hücre yanıtı ortaya çıkar. Oysa kronik evrede tedavi edilenlerde bu yanıt zayıftır. Bu durum IFN'nin antiproliferatif ve proapoptotik özelliklerinden de etkilenmiş olabilir (22).

2.5. KEMOKİNLER

Kemokinler farklı hücre tiplerini aktive eden ve selektif olarak onlarla ilişki içerisinde olan bir polipeptid ailesidir. İnflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı, alerji, kardiyovasküler hastalıklar, ayrıca malign tümör patofizyolojisinde rol alırlar.

2.5.1. Kemokinlerin Moleküler Yapısı

Kemokinler 8-10 kilodalton (kd) ağırlığında, aminoasit dizilimlerinde %20-70 oranında benzerlik gösteren proteinlerdir. Sistein kalıntılarının pozisyonlarına ve genetik yapılarına göre 4 alt gruba ayrılırlar (32). Tüm kemokinler; en azından 3 beta (β) tabakası (β 1-3) ve C terminal α -heliks yapısı açısından benzerlik gösterirler. CXC kemokin ailesi olarak da bilinen α -kemokin ailesinde N terminaline yakın 2 sistein

aminoasidi farklı bir aminoasit tarafından ayrılmıştır. α -kemokinler nötrofillere etki ederken; lenfositlere karşı etki göstermezler. CC kemokinlerde (β -kemokin) α -kemokinlerden farklı olarak N terminaline yakın 2 sisteini ayıran aminoasit yoktur (33). CC kemokinler ise genellikle nötrofillere etki göstermezken, monosit, eozinofil, bazofil ve lenfositlere değişik derecelerde etki ederler (32). C kemokin olarak adlandırılan Lenfotaktin tek sistein içerir. CX3C kemokin ise Fraktalkin veya Nörotaktin olarak adlandırılmaktadır (33). CXC kemokinler N terminallerinde glutamik asit-lösin-arginin (Glu-Leu-Arg) dizilimi gösterenler (ELR kemokinler) ve göstermeyenler (Non-ELR kemokinler) olarak 2 alt gruba ayrılırlar. Glu-Arg-Leu diziliminin yokluğu nötrofiller üzerindeki etkilerinin zayıf olmasına neden olur. Bu grupta PF-4 (Platelet factor), IP-10 (Gamma interferon inducible protein) ve MIG (Monokin induced by interferon gamma) bulunur. PF-4'ün N terminali Glu-Leu-Arg olarak değişirse IL-8 reseptörlerine bağlanabilir ve nötrofiller üzerine güçlü etki gösterir (34). Kemokinlerin aracılık ettikleri hücre göçü ve aktivasyonu için bu moleküllerin hücre üzerindeki özgül reseptörlerine bağlanmaları gerekir. Bugüne kadar 4 tane CXC (CXCR1-CXCR4), 8 tane CC (CCR1- CCR8) ve 1 adet de CX3C (CX3CR) kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Bazı reseptörler tek bir hücrede yoğunlaşmışken (CXCR1 sıklıkla nötrofilde); diğer reseptörler farklı hücrelerde görülürler (CCR2 monosit, T lenfosit, NK hücre, dendritik hücre ve bazofilde). CCR1 ve CCR2 özellikle monositlerde bulunurken; IL-2 uyarımından sonra lenfositlerde de belirir (35). Kemokin reseptörlerinin lökositlerde artışı hücre aracılı Th1 tip immün yanıtı ile ya da alerjik Th2 tip yanıtın özgül artışı ile olur (36).

Birçok kemokin reseptörü birden fazla kemokinle bağlanmakta ise de; CC reseptörleri sadece CC kemokinleri, CXC reseptörleri de CXC kemokinlerini bağlamaktadır. Bu reseptör-ligand sınırlılığı muhtemelen primer, sekonder ve tersiyer yapıları benzer ancak kuartern yapıları birbirinden farklı olan CC ve CXC kemokinlerin yapısal farklılığından kaynaklanmaktadır (37). Reseptör uyarımı; inozitoltrifosfat oluşumu, hücre içi kalsiyum artışı ve protein kinaz C aktivasyonuna yol açarak hücrenin aktivasyonunu sağlar. Kemokinler ayrıca 2 tane sinyal üretmeyen moleküle de bağlanırlar. Bunlardan bir tanesi; eritrosit kemokin reseptörü olarak da adlandırılan "Duffy Antijen Kemokin Reseptörü" [DARC (Duffy Antigen Receptör for Chemokin)]'dür. Bu reseptör, eritrosit ve endotelial hücrelerde bulunmakta ve 1950'lerden bu yana Duffy kan grubunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (38). Bu

reseptörün görevinin CC ve CXC kemokinleri bağlayıp, dolaşımdan uzaklaştırmak olduğu düşünülmektedir. Diğeri ise heparan sülfat proteoglikan grubudur. Heparan sülfat proteoglikanlar ekstraselüler matrikste ve endotelial hücre yüzeyinde kemokinleri tutar ve bölgesel bir yoğunluk farkı oluşturarak kemokin salınımına yol açar (39).

2.5.2. Kemokin Üretimi ve Etkileri

Kemokinler genellikle lokal olarak salınan ve etki eden maddelerdir. Çoğu organda bazal kemokin üretimi düşük olup; mRNA düzeyinin, total hücresel RNA düzeyinin %1'ini aştığı durumlarda hızla ortaya çıkar. İskemik, toksik veya inflamatuvar lezyonlarda kemokin sekresyonu belirgin olarak artar. Kemokinler için en önemli uyaranlar şunlardır:

- IL-1, TNF- α (Tümör nekroz faktör- α)
- Lipopolisakkaritler
- Bazı büyüme faktörleri (PDGF: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü)
- Viral enfeksiyon ajanları
- Bakteriyel ürünler

IFN- α , IL-4, Th-1 ve Th-2 lenfositlerden salgılanan sitokinler belirli bir sıra ile kemokin üretimini artırırlar, öncelikle IL-1 ve ardından TNF- α hücrelerden kemokin salgılanmasını sağlarlar. Bunun yanında kemokin üretiminin inhibisyonu; ‘‘Dönüştürücü Büyüme Faktörü’’ [TGF- β (transforming growth factor)], IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler ile olur; ancak bu etkileşim kemokine ve hücreye göre değişiklik gösterir. Kemokin aktivasyonunun önlenmesi kronik inflamatuvar yanıt sırasındaki kemokine karşı oluşan yüksek afiniteli antikörlerin üretimi ile olmaktadır (40). Pek çok akut ve kronik inflamatuvar hastalıkta kemokinlerin ortama salgılandığı gösterilmiştir. Bu hastalıklarda kemokinler dokuda lökositlerin birikmesini ve aktivasyonunu sağlar gibi görünmektedir. Sitokinler ve adezyon molekülleri arasındaki etkileşimler lökositlerin kemokine olan cevabının artmasına neden olurlar. Bu bir dizi olay inflamasyonun özgülüğünü sağlar (41). Kronik hepatitte hepatositlerin ölümü ve/veya mononükleer hücrelerin (MNH) birikiminde IP-10 önemli bir rol oynar (42)

2.5.3. Kemokinlerin İnflamatuar Mediatörler Olarak HCV Enfeksiyonunda Rolü

Spontan HCV eradikasyonu akut faz süresince multiple viral epitoplara karşı sağlam CD4 ve CD8 cevabı gerektirir. Hastaların virüse özgü yanıt oluşturamaması veya zamanla cevabın azalması HCV enfeksiyonunun kronikleşmesine neden olur (43). Bu hastalarda İFN- γ ve İL-2 sekresyonu ile karakterize intrahepatik Th1 aracılı inflamasyon gelişmesi dokudaki hasarı ve fibrojenezi ilerletir (44). Dahası intrahepatik inflamasyon progresif karaciğer hasarının gelişmesinde direkt viral sitotoksiteden daha önemli görünmektedir (45). Bazı çalışmalar göstermiştir ki intrahepatik özellikle periportal ve lobüler inflamasyon fibrozisin ilerlemesini belirleyen en önemli faktörlerden biridir (46). Th1 hücreler kronik HCV enfeksiyonu boyunca baskın rol oynarken, kemokinler Th1 hücreleri bölgeye çekerek karaciğer hücre hasarı ve intrahepatik inflamasyon gelişiminde özellikle önemlidir (47).

2.5.4. Hepatik Mikroçevrede İnflamatuar Hücre Bileşimi ve Lenfosit Toplanması

Organ spesifik inflamasyonun gelişmesinin arkasındaki en önemli güç olan lenfosit göçü dikkatlice planlanmış çok basamaklı bir süreçtir. Kemokinler ve adezyon molekülleri olarak bilinen kemokin reseptörleri bu sürecin ana belirleyicileridir. İmmün takip aşamasında inflamatuvar uyarı yokluğunda lenfositler karaciğerde dolaşıma katılır (48).

HCV gibi viral bir enfeksiyona yanıtta inflamasyon kemokinlerin sekresyonunu arttırarak lenfositlerin toplanmasını teşvik eder. Diğer dokulara benzer şekilde karaciğerde lenfosit toplanması portal venüllerde olur. Buna karşın hepatik sinüzoidlerdeki düşük hızda kan akışı, tek pencereci endotelyum, ve sinüzoidal endotel hücrelerindeki selektin yokluğu gibi birtakım özellikler diğer dokulara kıyasla lenfosit yuvalanmasında farklılıklara yol açar (49). HCV ile enfekte hastalarda intrahepatik lobuler ve portal T lenfositlerdeki CXCR3 ve CCR5 yüzdesi periferik kandakine kıyasla artar (50). Buna karşın enfekte olmayan kişilerde bu artış daha azdır. CXC kemokin alt ailesi ilk sistein rezidüsünden önceki (Glu-Leu-Arg) ELR varlığına göre ELR-CXC ve Non-ELR-CXC kemokinler olmak üzere 2 gruba ayrılır. Non-ELR-CXC kemokin grubu İFN- γ -inducible protein-10 (İP-10,CXCL-10), monokin induced by İFN- γ (Mig,CXCL-9) ve İFN-inducible T-cell α kemoatraktan (I-TAC,CXCL-11) oluşur. Non-ELR-CXC kemokinler ligandlar için CXCR3 reseptörünü kullanır ve bu reseptör başlıca aktive T hücreler ve NK hücrelerde eksprese edilir (51).

2.6. İP-10

Non-ELR-CXC kemokinlerden IP-10 en geniş ölçüde kronik HCV de çalışılmıştır. IFN- γ 'nın yanında enfeksiyon ve inflamasyon boyunca artan Tip 1 IFN'lar, TNF- α , dsRNA, lipopolisakkarit ve viruslar gibi diğer stimuluslar IP-10 ekspresyonunu uyarabilir (52).

2.6.1. İP-10 ve HCV Çalışmaları

Kronik HCV'li hastalarda hem karaciğerde hem de periferik kanda IP-10 ekspresyonu artar. İntrahepatik IP-10' un hepatositler (53) ve sinuzoidal endotel hücrelerinden (50) üretildiği gösterilmiştir. Kronik HCV'li hastalarda intrahepatik IP-10 mRNA düzeyleri ile lobular inflamasyon arasında güçlü bir ilişki bulunmuş, ancak aynı ilişki portal inflamasyon ve fibrozis ile gösterilememiştir (53). Ayrıca periferik IP-10 düzeyleri kronik HCV'li hastalarda nekroinflamasyon ile korele bulunmuştur. İnflamasyondaki rolünün yanında IP-10 ayrıca antiviral tedaviye başarılı cevabın bir göstergesidir (54).

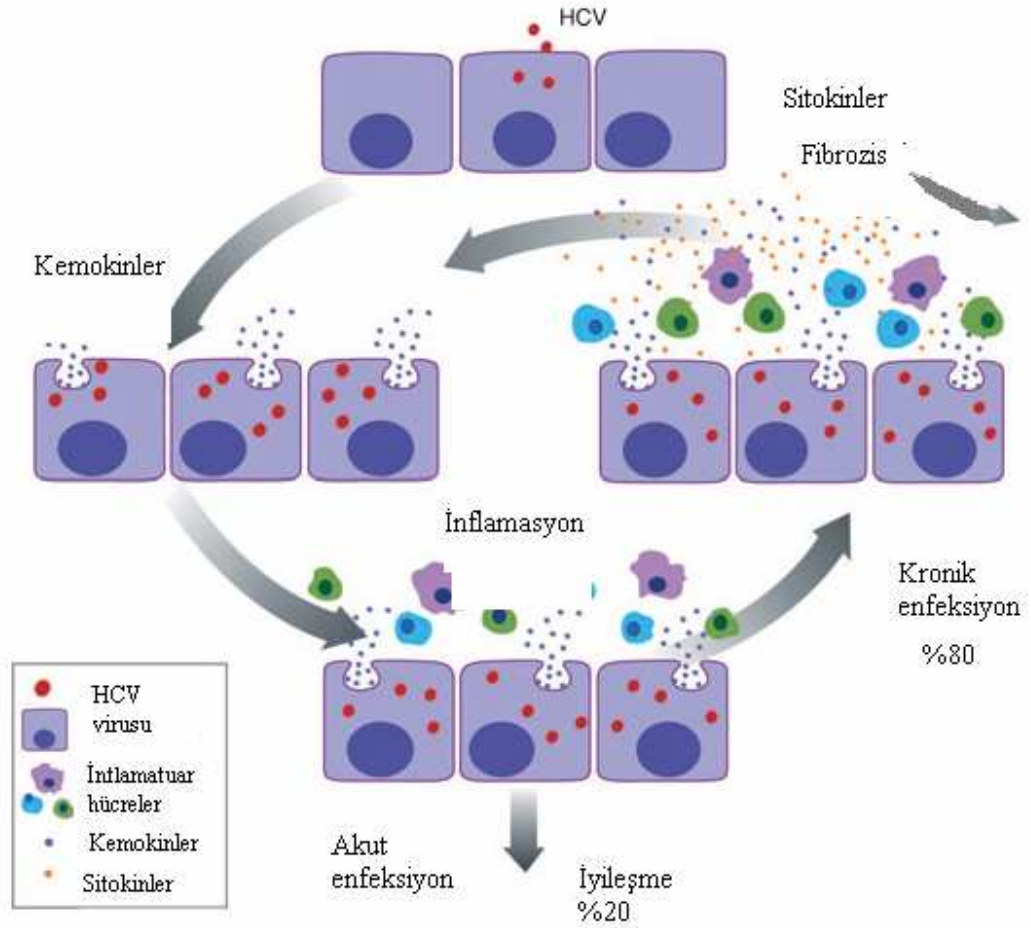
IP-10 düzeyleri standart veya Peg-IFN ile tedavi edilen KHC'li kalıcı virolojik yanıt elde edilemeyen hastalarda yükselirken, kalıcı viral yanıt elde edilen hastalarda ve sağlıklı kontrollerde düşük bulunmuştur (54). Ayrıca tedavi öncesi periferik IP-10 düzeyleri kalıcı viral yanıt elde edilen hastalarda kalıcı yanıt elde edilmeyenlere göre anlamlı olarak düşüktür (55). Bu gözlem bize IP-10 un tedavi sonucu için prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürür.

2.6.2. Kronik HCV İnfeksiyonunda İnflamasyon ve Kemokinlerin Rolü

Akut faz süresince spontan HCV klirensi multiple viral epitoplara karşı CD4 ve CD8(+) T hücrelerinin kuvveti ile ilişkilidir. Kemokinler muhtemelen akut faz boyunca viral çözünme için önemli olan efektör T hücrelerinin karaciğere toplanmasından sorumludur. Bununla birlikte kronik faz boyunca aynı kemokinler, potansiyel olarak siroza ilerleyebilecek kronik hepatite yol açan karaciğer hücre hasarını sürdüren inflamatuvar hücreleri karaciğere toplar. Bundan dolayı HCV enfeksiyonun akut ve kronik fazı boyunca aynı kemokinlerin ekspresyonu çok farklı sonuçlara yol açabilir.

Akut faz süresince HCV replikasyonunun baskılanamaması enfeksiyonun kronik fazı boyunca karaciğere ağırlıklı olarak Th1 spesifik inflamatuvar hücrelerin toplanmasının devam etmesine ve sonuç olarak intrahepatik kemokinlerin sürekli artmasına neden olur (Şekil 2). Nonspesifik kemoatraktanlar olarak kemokinler, intrahepatik inflamatuvar

hücreler kronik HCV'li hastalarda farklı antijenik özgüllüğe ve fonksiyonel kapasiteye sahiptir. Bu hastalardan izole edilen intrahepatik T hücrelerinin bazılarında İFN- γ üretiminde, çoğalmada ve benzer antijene sahip sunulan hücrelerin öldürülmesinde fonksiyonel eksiklik olduğu gösterilmiştir (56).



Şekil 2. HCV enfeksiyonunda inflamasyon döngüsü(57)

Bu inflamatuvar hücreler viral klirenste etkisiz olmasına karşın kemokin ve sitokin üretirler ve buna ek olarak diğer hücrelerce yapımını uyarır. Bu sitokinlerden bazıları, özellikle TGF- β fibrogenezin başlatılmasında ve devam etmesinde önemli rol oynar. Sonuç olarak önemli komponentler olarak kemokinler sadece viral klirense yol açabilecek inflamatuvar sürecin başlatılmasında değil, kronik karaciğer hastalığı ile sonuçlanan kronik inflamasyonun sürdürülmesinde de önemli rol oynar (58).

2.6.3. Tedavi Sonucunun Potansiyel Belirteçleri Olarak Kemokinler

Kemokinler inflamatuvar mediatörler olmasının yanı sıra tedavi sonucunun kullanışlı bir belirteçidir. Birkaç çalışma göstermiştir ki, IFN ile tedavi edilen HCV'li hastalarda tedaviye yanıt vermeyen hastalarla korele olarak tedavi öncesi IP-10 düzeyleri yüksektir. Bu bulgular göstermiştir ki HCV enfeksiyonunda tedavi cevabı için prognostik değere sahip tek kemokin IP-10'dur. Diğer Non-ELR CXC ve CC kemokinlerden hiçbirinde bu özellik bulunamamıştır (57). Bununla birlikte tedavi sonucunun faydalı bir belirteci olarak IP-10'un kullanılabilirliğini tespit etmek için fazla sayıda hastanın alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Eğer bu bilgi doğrulanırsa IP-10 düzeyleri kullanılarak beklenen tedavi sonuçlarına göre hastalar gruplandırılabilir. Sonuç olarak tedaviye yanıt vermeyecek gibi olan hastalar yüksek morbiditeye neden olan gereksiz medikal tedaviden uzak tutulabilir (57).

2.7. HCV İNFEKSİYONU

2.7.1. Akut C Hepatiti

Akut C hepatiti (AHC) olgularının çoğu subklinik ve anikterik seyrettiği için akut dönemde hepatit C'nin tanınması oldukça güçtür. İnkübasyon süresi ortalama 6-8 haftadır (59). Kan ve kan ürünleri ile bulaşta virusun miktarı ile ilişkili olarak inkübasyon süresi daha kısadır. Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta önce kanda HCV-RNA pozitifleşir. Enfeksiyonun ilk 8-12 haftasında viremi pik yapar (9). Anti-HCV antikörleri virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir ALT yükselmesi ise genellikle 4. haftadan sonra olur (13).

AHC'de klinik bulgular akut hepatit A ve B'ye göre daha hafiftir. Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, bulantı, kusma, sağ üst kadran ağrısı, idrar renginde koyulaşma gibi semptomlar görülebilir. Sarılık %20'den az olguda görülür (18). Serum aminotransferaz ve bilirubin düzeyleri fazla yükselmez. ALT'nin normalleşmesi hastanın virüsten temizlendiğini göstermez. Hastaların %15-20'si tam olarak iyileşirken, geri kalanında hastalık kronikleşir. Akut HCV enfeksiyonunda fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. Hastada kronik hepatit B enfeksiyonu olması fulminant hepatit için önemli bir risk faktörüdür (13).

2.7.2. Kronik Hepatit C

HCV ile enfekte kişilerin %55-85'inde hepatit C enfeksiyonu kronikleşmektedir (60). HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Genellikle kan bağışı sırasında veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucunda tesadüfen fark edilir. KHC'de en sık bildirilen semptom yorgunluktur (13). Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir. Bilirubin normal sınırlardadır. KHC'nin ilginç özelliklerinden biri de otoantikörlerin oluşmasıdır.

Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli sonucu hepatik fibrozisin ve bunun sonucunda siroz ve HCC'nin gelişmesidir. Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle enfeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde olurlar. Bununla birlikte daha hızlı ilerleyen olgular da vardır. Hastaların %5-20'sinde HCV enfeksiyonu alındıktan 10-20 yıl sonra siroz gelişir (9,60).

KHC'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroinflamatuvar aktivite ve sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir; siroza ilerleme oranları düşüktür. Bunun yanında, orta ya da şiddetli nekroinflamasyon veya fibrozis olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksektir. Kompense siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 dolayında, mortalite ise yılda %2-6 oranındadır. Bu hastaların yılda %4-5'inde dekompanasyon, %1-4'ünde ise HCC gelişir (61). Genotip tespiti, tedavi süresi ve kalıcı viral cevabın belirlenmesinde yararlıdır. Genotip 2 ve 3'te tedaviye yanıt oranları daha yüksektir. Enfeksiyonun seyri sırasında genotip değişmeyeceği için tekrar test edilmesine gerek yoktur. Subtiplerin tespitinin ise klinikte yararı yoktur (62).

2.7.3. Hepatit C Enfeksiyonunda Doğal Seyir

AHC geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup olay kronikleşmezken, %25'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici bir seyir görülmektedir. Bu hastalarda serum ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içerisine inmektedir (fluktuasyon). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen histolojik olarak progresyon görülmektedir (59).

Hepatit C’de, enfeksiyona maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen ortalama süre 10 yıl, siroz gelişmesine kadar 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişmesine kadar da 30 yıl olmasına karşın, ilk kez HCC ile karşımıza çıkan ve hatta onun bile tesadüfen ortaya çıktığı hastalar vardır. Hepatit C’nin siroza ilerlemesi halinde, yılda %1-3 hepatoselüler karsinom gelişme riski ortaya çıkmaktadır (63).

Siroza ilerlememiş kronik hepatit C’de HCC riski düşüktür. HCC riski yaşla birlikte anlamlı olarak artmaktadır. HCV enfeksiyonu ileri yaşta kazanılırsa HCC daha kısa sürede gelişir Kronik HCV enfeksiyonu ya da sirozu olan kişiler her 6 ayda bir USG ve Alfa-Feto Protein (AFP) bakılarak HCC yönünden takip edilmelidir. Klinik olarak hastalarda siroz bulguları, sağ üst kadran ağrısıyla birlikte klinikte kötüleşme görülür. AFP düzeyi genelde çok yüksek bulunur (64).

KHC tanısı konulan kişi kadınsa ve serum gamaglobülin düzeyi yüksekse, otoimmün göstergelerin (ANA, anti-SMA, anti-LKM) istenmesi unutulmamalıdır. Bu hastaların bir kısmında otoimmün hepatit bulunabilir ve kronik hepatit C tanısı konup interferon başlanmasıyla, iyileşmeden ziyade alevlenme olabilmektedir (59).

2.7.4. Hepatit C’nin Karaciğer Dışı Belirtileri

Kronik HCV enfeksiyonu otoimmün hastalıkları tetikler. HCV ile esansiyel mikst kriyoglobulinemi, membranoproliferatif glomerülonefrit ve porfiria kutanea tarda arasında kuvvetli bir ilişki vardır (Tablo 4). KHC’li hastaların yarıya yakınında serumda dolaşan kriyoglobulinler vardır. Ancak bunların çok az bir kısmında (%2-3) vaskülit (tip 2 ya da tip 3 kriyoglobulinemi) gelişir (9).

Tablo 4. HCV enfeksiyonu ile beraber görülen hastalıklar (65)

HCV enfeksiyonu ile birlikte görülen hastalıklar		
Güçlü birliktelik	Olası birliktelik	Şüpheli birliktelik
Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi	Porfiria Kutanea Tarda	Behçet Hastalığı
Membranoproliferatif Glomerülonefrit	Hodgkin Dışı Lenfoma	Romatoid Artrit
Poliarteritis Nodosa	Otoimmün Tiroidit	Hemolitik Anemi
Sjogren Sendromu	Tip 2 Diyabet	Pankreatit
	Liken Planus	Guillain-Barre Sendromu
	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	Antifosfolipid Antikor Sendromu
	Aplastik Anemi	Mooren Tipi Korneal Ülser

2.8. HEPATİT C ENFEKSİYONUNDA TANI

HCV enfeksiyonunda genellikle anti-HCV pozitifliği ile tanı konur. Anti-HCV pozitif serumlarda HCV-RNA bakılarak enfeksiyonun persistan olup olmadığı araştırılır.

Günümüzde akut HCV enfeksiyonu ile kronik HCV enfeksiyonunu ayıracak güvenilir bir serolojik yöntem yoktur. Akut enfeksiyon tanısında özgül IgM antikorlarının belirlenmesinin bir yararı yoktur (66). Enfeksiyondan 1-2 hafta sonra HCV-RNA, 4-10 hafta sonra anti-HCV pozitifleşir. Anti-HCV'nin negatif, HCV-RNA'nın pozitif olması AHC'nin kuvvetli göstergesidir. Bir kaç hafta sonra anti-HCV serokonversiyonu ile tanı desteklenir. Anti-HCV ve HCV-RNA'nın ikisi de pozitif olduğunda AHC ile KHC'nin akut alevlenmesinin ayrımı güç olur (67). KHC'li olguların yaklaşık %30'unda ALT düzeyi normal, %40'ında ise yükselme iki kattan azdır. Serum transaminaz düzeylerinin yüksekliği genellikle karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla beraber, normal olması aktif enfeksiyonu dışlamak için yeterli değildir (68).

HCV-RNA:

- 1- Akut enfeksiyonda, serokonversiyondan önce virüsle ilgili ilk saptanan göstergedir.
- 2- KHC'li bağışıklık yetersizliği olan ya da hemodiyaliz hastalarında antikor testleri negatif ya da "indetermine" olabilir. Bu durumda tanı HCV-RNA ile konur.

3- Tedavi öncesi viral yükün bilinmesi önemlidir. Tedaviden alınacak yanıt hakkında fikir verir. Çünkü viral yükü az olanlarda tedaviye yanıt daha iyidir.

4- Tedavi sırasındaki takiplerde viral yük düzeylerinde değişiklik olmaması, tedaviye devam edip etmeme konusunda fikir verir.

5- Tedavi sırasında ya da sonrasında HCV-RNA'nın saptanamayacak duruma gelmesi tedaviye yanıt alındığı anlamına gelebilir (5).

6- Yeni doğan enfeksiyonlarının tanısında önemlidir. HCV enfeksiyonlu anneden bebeğe geçen maternal antikolar nedeniyle yeni doğanda HCV enfeksiyonu tanısı, HCV-RNA'ya ya da 18 aydan fazla süreyle anti-HCV'nin saptanmasına dayanır (69).

Karaciğer Biyopsisi:

Karaciğer biyopsisinin başlıca endikasyonları şunlardır:

- Kronik viral hepatitlerin tanı ve evrelendirilmesi,
- Karaciğer hastalıklarında tedavi etkinliğinin araştırılması,
- Alkolik ve non-alkolik steatohepatitlerin (ASH ve NASH) tanısı,
- Otoimmün hepatitlerin tanı ve evrelendirilmesi,
- İlaça bağlı karaciğer hasarının tanı ve derecelendirilmesi,
- Kolestatik karaciğer hastalıklarının (primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit) tanı ve evrelendirilmesi,
- Karaciğerin biyokimyasal bozukluklarının araştırılması,
- Karaciğer içi kitlelerin tanısı,
- Sistemik inflamatuvar ve granümatöz hastalıkların tanısı (70).

Karaciğer biyopsisi genellikle KHC enfeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirmesinde önerilir. Fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standarttır (62). Karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyon düzeyi çeşitli skorlama sistemleriyle derecelendirilmiştir. Fibrozis derecesinin belirlenmesi tedavi açısından önemlidir. ALT'si normal olan kişilerde de karaciğer histolojisine bakılması önerilmektedir. Çünkü bu hastalarda ilerlemiş fibrozisin gelişebileceği gösterilmiştir (61). Karaciğer biyopsisi hastalığın şiddetinin belirlenmesinde altın standart olmasına rağmen

kullanımında bazı sınırlamalar vardır. En önemlileri, yeterli miktarda örnek alınamaması, karaciğerde farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerin görülebilmesi ve biyopsiye bağlı komplikasyonlardır (62).

2.9. TEDAVİ

KHC tedavisinde ana hedef hepatit C kökenli ölümleri, dekompanse siroz ve hepatoselüler kanser gelişimini önleyebilmektir. Henüz hepatit C tedavisinin ömrü uzattığına dair yapılmış prospektif randomize bir çalışma yoktur (71). Buna rağmen günümüzde tüm KHC hastaları antiviral tedavi için aday olarak düşünülmektedir. Tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir. Tablo 5'te KHC'li hastalarda tedaviye yanıt kriterleri görülmektedir. Tedavi süresi için "12. hafta yanıt kuralı" kullanılmaktadır. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA negatifleşmesi veya en az iki log düşmesi "Erken Viral Yanıt"(EVY) olarak değerlendirilir. Tedavinin 12. haftasında yanıt alındığı takdirde tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya tamamlanırken genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli görülmektedir. Tablo 6'da tedavinin endikasyonları, Tablo 7'de tedavinin kontrendikasyonları görülmektedir.

Tablo 5. KHC hastalarında tedaviye yanıt kriterleri (72)

Hızlı viral yanıt Standart kombine tedavi uygulanan hastalarda dördüncü haftanın sonunda HCV-RNA PCR'nin negatif bulunması
Erken viral yanıt Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyinde 2 log azalma veya HCV-RNA PCR'nin negatif bulunması
Tedavi sonu yanıt Tedavi sonunda ALT normal ve HCV-RNA'nın negatif olması
Kalıcı viral yanıt Hem tedavinin hem de tedavi sonrası 6 aylık izlemenin sonunda ALT'nin normal ve HCV-RNA'nın negatif olması
Uzun süreli yanıt Kalıcı cevaplı hastalarda artı 12 aylık takip sonrası ALT'nin normal ve HCV-RNA'nın negatif, biyopside histolojik düzelme (HAI 2 puan azalmış, evrede ilerleme yok) olması
Yanıtsızlık Tedavinin 3. ayında ALT'nin yüksek ve HCV-RNA'nın pozitif olması
Nüks (relaps) Cevaplı hastalarda tedaviden sonraki 6-12 ay içinde ortaya çıkan ALT yükselmesi ve HCV-RNA pozitifliğinin bulunması
Alevlenme (breakthrough) Tedavi devam ederken ALT normal ve HCV-RNA negatif olan hastada ALT'nin yükselmesi ve HCV-RNA'nın pozitifleşmesi

Bugün klinik kullanımda olan pegile edilmiş iki İFN molekülü (Peg-IFN α 2a ve Peg-IFN α 2b) bulunmaktadır. Pegilasyon, bir protein molekülünün monometoksi polietilenglikol molekülüne kovalan bağlarla bağlanmasıdır. Bu işlem, proteinin molekül ağırlığını artırır. Böylelikle tedavi amacıyla kullanılacak olan protein proteolize dayanıklı hale gelir, serum yarı ömrü uzar ve uzun süreli terapötik kan düzeyleri oluşur (73). Pegilasyon sayesinde İFN α 2a'nın 6-9 saat olan yarı ömrü 72-96 saate çıkarken, İFN α 2b'nin yarı ömrü 7-9 saatten 40 saate çıkar. Bu, hem haftada bir kez yapılan enjeksiyonla hastanın tedaviye uyumunu olumlu etkiler, hem de stabil ve yüksek kan düzeyi sağlayarak İFN α 'nın antiviral etkisini artırır (72). Peg-IFN α 2a için önerilen doz, kilodan bağımsız olarak 180 mcg/hf'dır. Peg-IFN α 2b için ise 1.5 mcg/kg/hf'dır. Ribavirin dozu genotipe göre belirlenmelidir. Genotip 1'de doz, hasta 75 kg'nin üzerinde ise 1200mg/gün, 75 kg ve altında ise 1000mg/gün olmalıdır. Genotip 2 ve 3'te ise doz 800mg/gün olmalıdır (74).

Tablo 6. Tedavinin endikasyonları (74)

-
- Tespit edilebilir HCV-RNA düzeyli
 - 18 yaş ve üzeri
 - ALT değeri yüksek
 - Karaciğer biyopsisi belirgin fibroz gösteren kronik hepatit (Metavir skoru \geq 2; Ishak skoru \geq 3)
 - Kompense karaciğer hastalıklı (total bilirubin $<$ 1.5 g/dL; INR $<$ 1.5; albumin $>$ 3.4 g/dL; trombosit sayısı $>$ 75000/mm³ ve ayrıca ensefalopati veya asit kliniği olmaması)
 - Kabul edilebilir biyokimyasal ve hematolojik değerli (Hb erkekte $>$ 13 g/dL ve kadında 12 g/dL; nötrofil sayısı $>$ 1500 /mm³; kreatinin $<$ 1.5 mg/dL)
 - Kliniği iyi kontrol edilebilmiş depresyon hikayeli
 - Tedavi olmayı arzu eden ve tedavi gereklerine uymayı kabul eden hasta

Tablo 7. Tedavinin kontrendikasyonları (74)

-
- Majör ve kontrol edilemeyen depresyonlu
 - Böbrek, kalp veya akciğer transplantasyonlu
 - Otoimmün hepatit veya interferon ve ribavirin tedavisi ile alevleneceği bilinen bir hastalığa sahip KHC
 - Tedavi edilmemiş hipertiroidili
 - Hamile veya uygun kontrasepsiyonu istemeyen yada uyum sağlayamayacak
 - Birlikte ciddi diğer bir hastalığı olan
 - Hepatit C tedavi ilaçlarına karşı bilinen hipersensitivitesi bulunan hasta
 - Hastanın 3 yaşından küçük olması

2.9.1. İnterferonlar (İFN)

Viruslar, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılmasına karşı insan organizmasının bir parçasıdır. İFN- α çoğunlukla monositler ve transforme B hücreler tarafından bazı antijen ve virüslerin uyarısı ile üretilirler, 30 kadar alt tipi mevcuttur. İFN-beta fibroblastlardan salgılanır. Aminoasitlerinden üçte biri alfaya benzediği için hücre yüzeyindeki reseptörleri İFN- α ile ortaktır, etkileri de benzerdir. İFN-gama antijen ve fitohemaglutinin gibi mitojenlerin uyarısı ile T lenfositlerince salgılanır. İmmunomodülatör etkisi daha fazla, antiviral etkisi ise diğer iki interferona göre daha azdır (75). İFN direkt antiviral değildir, ancak virüsle karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımına neden olur. İnterferonların antiviral etkisi viral penetrasyonun veya tomurcuklanmanın, mRNA'nın sentez veya metilasyonunun, viral proteinlerin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. İnterferonların etkisi ile ortaya çıkan proteinler arasında en iyi bilinenler; 2'-5' oligoadenilat sentetaz, protein kinaz ve Mx proteindir (76).

İnterferonların en önemli immunomodülatör etkisi majör histokompatibilite antijenlerinin(MHC) sunumunu arttırmasıdır. İFN hepatosit yüzeyinde MHC I grubu molekülleri artırarak enfekte hepatositin yüzeyindeki virus antijenlerinin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmasını ve enfekte hepatositin yok edilmesini sağlar. İFN yokluğunda enfekte hepatosit tanınmadığı ve dolayısı ile yok edilemediğinden enfeksiyon eradike edilememektedir (77). İnterferonlar normal hücrelerde geri dönüşümlü, neoplazik hücrede geri dönüşsüz sitostaz yaparlar. Onkojen virusların transforme edici etkisini inhibe ederler. Birden fazla mekanizmaya bağlı oluşan antiproliferatif etki ile HBV'ye bağlı hepatosellüler kanser gelişmesini önleyebilirler (78).

2.9.2.İnterferon Tedavisinin Yan Etkileri

- Sistemik: Ateş, halsizlik, yorgunluk, miyalji, artralji, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, saç dökülmesi
- Hematolojik: Trombositopeni, nötropeni
- Nörolojik: Baş dönmesi, kulak çınlaması, oryantasyon bozukluğu, işitmede azalma

- Psikiyatrik: Anksiyete, konsantrasyon güçlüğü, depresyon, deliryum, uyku bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, libido azalması, intihara eğilim, psikoz
- Otoimmün: Otoantikör oluşumu, hipertiroidi, hipotiroidi (74)

2.9.3.Ribavirin

KHC'nin tedavisinde İFN tedavisine ribavirin eklenmesi ile kalıcı yanıt oranı iki kattan fazla artmıştır

Ribavirin mRNA yapımı veya protein translasyonu sırasında viral RNA sentezinin inhibisyonu ile viral replikasyonu durdurur. Bununla birlikte KHC tedavisinde tek başına kullanıldığında serum aminotransferaz düzeylerinde geçici bir düzelmeye neden olmasına rağmen tek başına anti viral etkisi yoktur. İFN- α ile birlikte kullanıldığında belirgin sinerjik antiviral etkisi vardır. Ribavirin HCV'ye karşı İFN- α ile kullanıldığında etkisini şu şekilde gösterir (79):

- 1.Virusa karşı konağın hücresel immunitésinin aktive edilmesi
- 2.Hücre içi guanozin trifosfat havuzunun azalması, böylece inozin monofosfat dehidrogenaz enzim blokajı yoluyla viral replikasyonun azalması
3. RNA'ya bağımlı RNA polimerazın inhibisyonu (viral replikasyonda anahtar enzimdir)
- 4.HCV genomu üzerinde hatalar meydana getiren bir RNA mutajeni olarak görev yapması

2.9.4. Ribavirin Tedavisinin Yan Etkileri

- Hemolitik anemi
- Teratojenite
- Öksürük, nefes darlığı, farenjit, sinüzit, döküntü, kaşıntı, bulantı (74,80).

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Çalışmaya Aralık 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi Hepatoloji Polikliniğine başvuran, daha önce tedavi görmemiş KHC tanısı konulan hastalar alındı. Çalışmayla ilgili EÜTF Etik Kurulu ve yazılı hasta onayı alındı. Çalışma EÜTF Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca kabul edilen TT-07-44 no'lu proje ile desteklendi. KHC tanısı için aşağıdaki kriterler kullanıldı;

- Semtomatik veya asemptomatik olgularda serumda ELİSA ile anti-HCV pozitifliğinin olması,
- PCR ile HCV-RNA pozitifliğinin saptanması,
- Serum ALT seviyesinin tedaviden önce ve en az dört hafta arayla yapılan iki ölçümde normal üst sınırın 1.5 katından fazla olması,
- Tedavinin başlamasından en fazla altı ay öncesinde karaciğer biyopsisinde KHC ile uyumlu patolojik bulguların görülmesi

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Yaşı 18-65 arasında olanlar
- Tespit edilebilir HCV-RNA düzeyi olanlar
- HCV genotip 1 ile enfekte hastalar
- ALT düzeyi normalin 1.5 katından yüksek olanlar
- Karaciğer biyopsisinde anlamlı (orta-şiddetli) nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis bulunanlar

- Karaciğer hastalığının kompanse olması: Total serum bilirubini <1.5 g/dL. INR<1.5. albumin >3.4 g/dL. hepatik ensefalopati veya asit kanıtlarının olmaması
- Kabul edilebilir hematolojik ve biyokimyasal bulguların varlığı: Hemoglobin değeri erkekler için >13 g/dL. kadınlar için >12 g/dL. nötrofil sayısı >1500/mm³. kreatinin <1.5 mg/dL. trombosit sayısı >75.000/mm³)
- Daha önce hepatit C için tedavi almamış hastalar
- Depresyon tanısı alan ancak hastalığı kontrol altında olan olgular
- Tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Kanıtlanmış dekompanse sirozu olan olgular
- Serum AFP değeri >50ng/mL
- Anti-HIV pozitifliği
- KHC ile birlikte;
 - HBV -Wilson hastalığı
 - Porfiri -Alkolik hepatit
 - Hemokromatoz -Alfa-1 antitripsin eksikliği
 - Otoimmün hepatit gibi diğer sebeplerinin olması
- Karaciğer kanseri
- Daha önceden herhangi bir organ nakli yapılanlar
- Kontrolsüz psikiyatrik hastalık
- Felç
- Hemoglobinopatiler
- Hemofili
- Kronik böbrek yetmezliği ve kontrolsüz diyabet
- Miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, anjina pektoris, klinik olarak anlamlı aritmi, semptomatik kalp kapak hastalığı
- Otoimmün hastalık
- Tiroid stimulan hormon (TSH) değerinin normal sınırlar içinde olmaması
- Güvenli cinsel korunma yöntemi kullanılmasının kabul edilmemesi
- Alkol ve intravenöz ilaç bağımlılığı

Çalışmaya alınan hastalara ilk olarak hastalıkları ve KHC tedavisi hakkında bilgi verildi ve yazılı katılımcı onamı alındı. Çalışmaya alınan hastalarda tedavi öncesinde genotip tayini, karın ultrasound yapıldı, hepatit belirteçleri bakıldı. Genotip tayini İstanbul İONTEK HCV Genotipleme Laboratuvarında DNA Dizi Analizi yöntemi kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesinde ve tedavinin birinci, üçüncü, onikinci ve onsekizinci aylarında rutin olarak çalışılan tam kan sayımı, biyokimyasal testler ve HCV-RNA'ya ek olarak İP-10 düzeyi çalışılması için hastalardan kan alındı. Alınan kanlardan serum ayrıldı ve -70 ° C saklandı. Serum İP-10 düzeyi EÜTF Biyokimya ABD'da ELİSA ile çalışıldı. Çalışma için Human İP-10 ELİSA kiti (İnvitrogen® İmmunoassay Kit, USA) kullanıldı. HCV-RNA ölçümleri RT-PCR yöntemi ile Rotor-Gene® marka cihazlarda QIAGEN® kitleri ile çalışıldı. AST ve ALT ölçümleri Beckman Coulter LX-20® cihazında ve aynı marka kitlerle yapıldı. Biyopsi materyalleri Modifiye Knodell Histolojik Aktivite İndeksine (Ishak) göre skorlandı (81). Kontrol grubu olarak alınan hastaların bilinen hastalıkları yoktu. Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden İP-10, biyokimyasal değerler (AST, ALT) ve hepatit belirteçleri bakıldı.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri için SPSS 15.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\bar{X} \pm SS$) olarak verildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (min-mak) olarak tanımlandı. Normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılığı değerlendirmede "Student-t" testi kullanıldı. Zamanlar arasındaki farklılığı değerlendirmede "Friedman" testi, hangi zamanın farklı olduğunun ayırımında "Wilcoxon signed ranks" testi ve iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmede "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Sayılabilen veriler yüzde (%) olarak tanımlandı. Gruplar arası farklılığın değerlendirilmesinde "Chi-square" (χ^2) testi kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Aralık 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Hepatoloji Polikliniğine başvuran, daha önce tedavi görmemiş KHC tanısı konulan 55 hasta ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı birey alındı.

Ellibeş hastaya genotip analizi yapıldığında 49 hastada HCV genotip1 tespit edildi. Kırkdokuz hastadan 6'sında tedavi yan etki nedeniyle kesildi. 8 hasta tedavide doz veya süre azaltıldığı için çalışmadan çıkarıldı. 5 hasta takiplere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmada değerlendirilen hasta grubundaki 30 hastadan 21'i (% 70) kadın, 9'u (%30) erkek ve kontrol grubununun 16'sı (%64) kadın, 9'u (%36) erkek idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 53.3 ± 10.2 , kontrol grubunun yaş ortalaması 52.4 ± 6.9 idi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2) ortalaması 27.5 ± 4.2 , kontrol grubunun VKİ ortalaması 25.7 ± 2.1 idi. Hastaların tedavi öncesi AST (Ü/L) ortalaması 55.9 ± 29.8 , ALT (Ü/L) ortalaması 72.9 ± 46.1 , İP-10 ortalaması 339.4 ± 89.6 (pg/mL) idi. Kontrol grubunun AST ortalaması 24.8 ± 6.6 , ALT ortalaması 26.3 ± 9.0 , İP-10 ortalaması 101.2 ± 40.2 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında başlangıç AST, ALT, İP-10 değerleri arasında fark vardı ($p < 0.001$), cinsiyet, yaş ve VKİ göre anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.77$, $p=0.76$, $p=0.06$) (Tablo 8). Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunda alkol kullanım hikayesi yoktu.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve klinik özellikler		Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Çalışmaya alınan kişi sayısı		30	25	
Yaş (yıl)		53.33±10.26	52.48±6.97	0.76
Cinsiyet	Erkek	9 (%30)	9 (%36)	0.77
	Kadın	21 (%70)	16 (%64)	
VKİ (kg/m ²)		27.59±4.25	25.79±2.10	0.06
Tedavi öncesi (ortalama)	AST (Ü/L)	55.93±29.87	24.88±6.61	<0.001
	ALT (Ü/L)	72.93±46.14	26.36±9.05	<0.001
	İP-10 (pg/mL)	339.42±89.69	101.26±4.11	<0.001

HCV genotip analizi yapılan 55 hastadan 43'ünün (%78.2) genotipi 1b, 6'sının (%10.9) 1a, 5'inin (%9.1) genotip 4a idi. Bir hastanın (%1.8) genotipi belirlenemedi (Tablo 9).

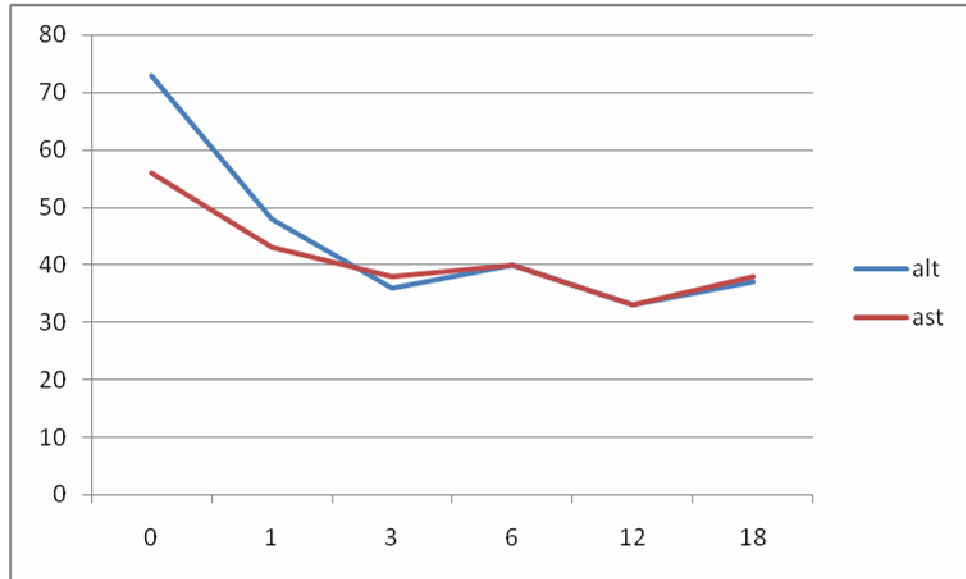
Tablo 9. HCV genotip sıklığı

Genotip	Sayı	Yüzde
Genotip 1a	6	10.9
Genotip 1b	43	78.2
Genotip 4a	5	9.1
Belirlenemeyen	1	1.8

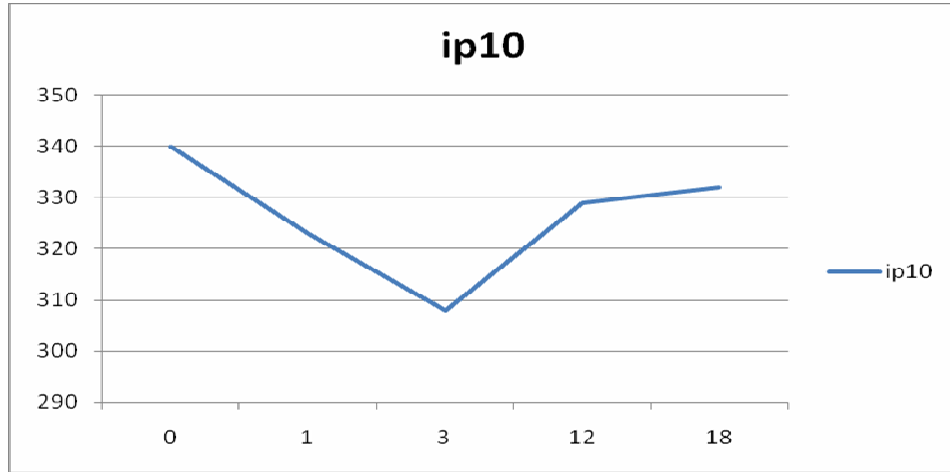
Tablo 10. da gösterildiği gibi hastaların tekrarlayan AST, ALT, HCV-RNA ölçümlerinde fark vardı (p<0.001), tekrarlayan İP-10 ölçümlerinde fark yoktu (p=0.63).

Tablo 10. Hasta grubunda AST, ALT, İP-10, HCV-RNA ortalamaları

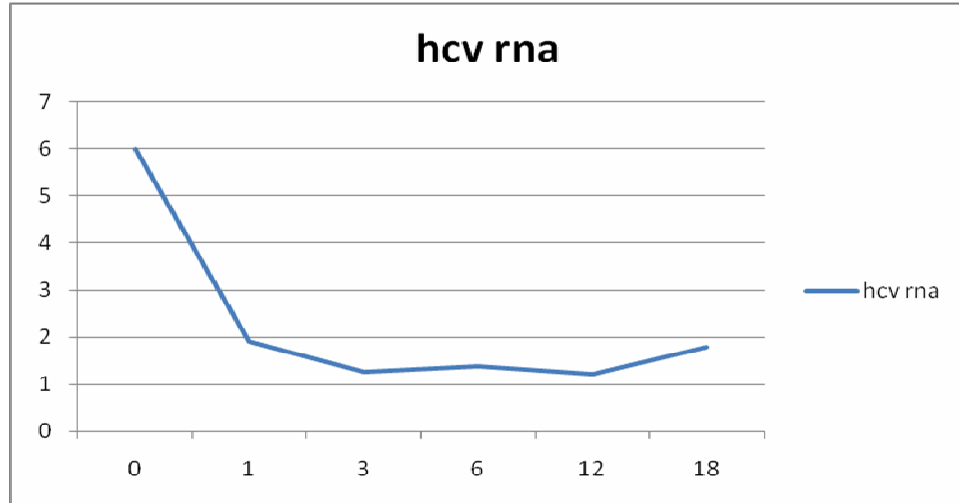
Kan Alınma Dönemleri	AST Ortalama (Ü/L)	ALT Ortalama (Ü/L)	İP-10 Ortalama (pg/mL)	HCV-RNA Ortalama (min-maks) (İÜ/mL) (logaritma)
Tedavi öncesi	55.93±29.87	72.93±46.14	339.42±89.69	6.41 (5.03-6.92)
1. AY	42.80±34.16	48.53±41.61	323.93 ±87.19	6.18 (0-6.80)
3. AY	37.96±45.53	36.16±38.61	307.90±84.17	5.92 (0-6.63)
6. AY	40.13±34.83	40.03±38.55	-	6.14 (0-6.77)
12. AY	33.33±15.31	33.03±17.46	328.86±78.07	6.13 (0-6.82)
18. AY	38.60±30.47	36.86±31.31	331.73±75.47	5.91 (0-6.46)



Şekil 3. Hasta grubunda AST ve ALT düzeylerinin seyri



Şekil 4. Hasta grubunda İP-10 düzeylerinin seyri



Şekil 5. Hasta grubunda HCV-RNA düzeylerinin seyri

Hastaların tedavi öncesi İP-10 değerleri ile karaciğer fibrozisi arasında anlamlı sınıra yakın bir ilişki bulundu ($p=0.052$). Tedavi öncesi ALT düzeyleri ile karaciğer fibrozisi arasında anlamlı ilişki gösterildi ($p=0.004$). Tedavi öncesi ALT ve İP-10 değerleri arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0.02$).

Bu çalışmada İP-10 düzeyi çalışılan 30 hastadan 5'inin HCV-RNA düzeyi 2 milyon kopya/mL (800.000 İÜ/mL)'nin altındaydı. 25 hastanın HCV-RNA düzeyi bu değer üzerindeydi.

Tedavi öncesi İP-10 değerleri ile karaciğer biyopsisinde görülen histolojik aktivite indeksi ve nekroinflamatuvar aktivite arasında ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.6$, 0.26).

Peg-İFN α 2a kullanan hasta sayısı 13, Peg-İFN α 2b kullanan hasta sayısı 17 idi.

Kullanılan Peg-İFN tipi ile hızlı viral yanıt(HVY), erken viral yanıt(EVY), tedavi sonu yanıt (TSY), kalıcı viral yanıt (KVY) ve nüks zamanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11. Peg-İFN tipi ile tedavi yanıtları arasındaki ilişki

Tedavi yanıtları		Peg-İFN		p değeri
		Peg-İFN α 2a	Peg-İFN α 2b	
Hızlı viral yanıt	Var	9	8	0.23
	Yok	4	9	
Erken viral yanıt	Var	2	4	0.58
	Yok	11	13	
Tedavi sonu yanıt	Var	9	12	0.93
	Yok	4	5	
Kalıcı viral yanıt	Var	8	8	0.43
	Yok	5	9	

Hasta grubunda hızlı viral yanıt oranı %56.7, erken viral yanıt oranı %80, tedavi sonu yanıt %70, kalıcı virolojik yanıt %53.3 idi (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunda tedavi yanıtları

Tedavi yanıtı	Yüzde	Sayı
Hızlı viral yanıt	56.7	17
Erken viral yanıt	80	24
Tedavi sonu yanıt	70	21
Kalıcı viral yanıt	53.3	16

Çalışmaya katılan hastalarda KVY ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmazken VKİ ile arasında anlamlı ilişki vardı. Hastaların VKİ arttıkça KVY elde etme şansı azalmaktaydı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile kalıcı viral yanıt ilişkisi

Demografik ve klinik özellikler		Kalıcı viral yanıt		p değeri
		Var	Yok	
Yaş		52.2±13.2	54.5±5.3	0.54
Cinsiyet	Kadın	10	11	0.35
	Erkek	6	3	
VKİ(kg/m ²)		26.0±2.7	29.3±5.0	0.03

Hasta grubundaki 30 hastanın 16'sında (%53.3) nüks görülmedi. Dört hasta (%13.3) tedaviye yanıtızsı. Bir hastada (%3.3) tedavinin ilk 6 ayı içinde, 3 hastada (%10) 6–12. ay arasında alevlenme gelişti. Altı hastada (%20) 48 hafta süren tedavi bittikten sonra 6 ay içinde nüks gelişti (Tablo 14).

Tablo 14. Alevlenme oranları

Tedavi yanıtları	Alevlenme yok	Yanıtsız	0–6. ayda alevlenme	6–12. ayda alevlenme	12–18. ayda nüks
Sayı	16	4	1	3	6
Yüzde	53.3	13.3	3.3	10	20

Hızlı viral yanıt ile tedavinin bu döneminde bakılan tedavi öncesi İP–10 ve tedavinin 1. ayında bakılan İP–10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla $p=0.77$, $P=0.81$).

Tedavi öncesi İP–10 ile erken viral yanıt ve kalıcı virolojik yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken (sırasıyla $p=0.045$, $p=0.023$), tedavi sonu yanıt ve nüks arasında anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.12$, $p=0.11$).

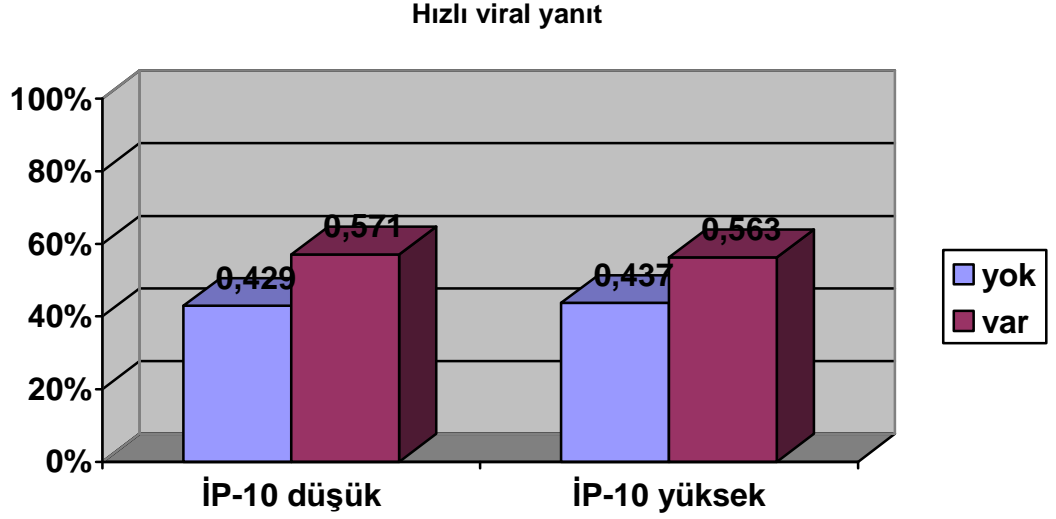
Tedavi sonu yanıt ile cinsiyet, karaciğerde fibrozis, İP–10 ve HCV-RNA düzeyleri arasında ilişki yoktu ($p>0.05$).

Kullanılan Peg-İFN tipi ile tedavi dönemine denk gelen tedavinin 1., 3., 12. ayında bakılan İP–10 düzeyleri arasında ilişki yoktu.

Tedavi öncesi İP-10 düzeyi ile 3., 12., 18. ayda bakılan HCV-RNA arasında (sırasıyla $p=0.002$, 0.003 , 0.047), 1.ay İP-10 ile 6., 12., 18. ay HCV-RNA arasında (sırasıyla $p=0.006$, 0.034 , 0.039) ve 3.ay İP-10 ile 12., 18. ay HCV-RNA arasında (sırasıyla $p=0.009$, 0.011) pozitif korelasyon vardı. Diğerleri arasında korelasyon yoktu.

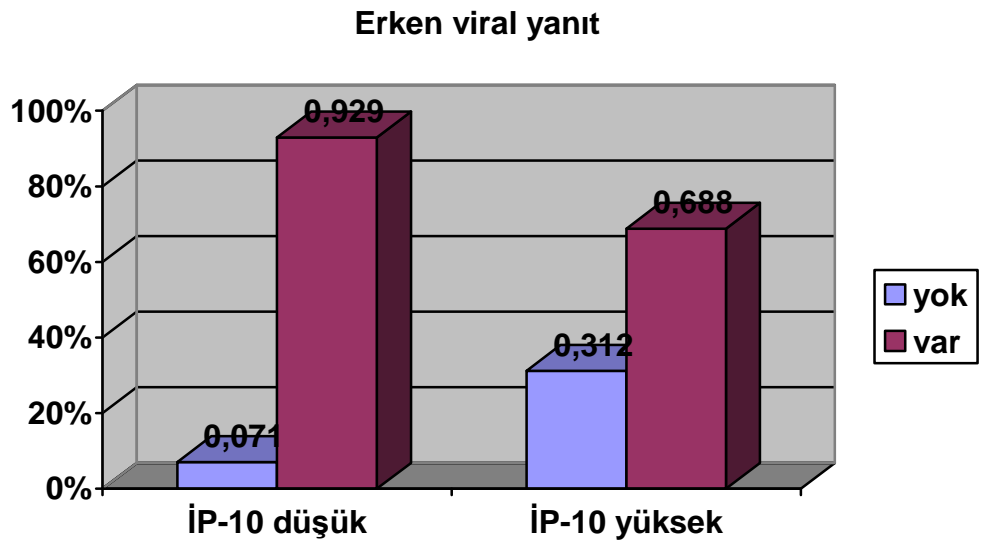
İP-10'un tedavi yanıtlarına olan etkisini daha açık bir şekilde göstermek amacıyla tedavi öncesi İP-10 düzeyi ortalamasına göre hastalar iki alt gruba ayrıldı. Hasta grubunda tedavi öncesi İP-10 düzeyi ortalaması 339 pg/mL idi. Tedavi öncesi İP–10 değeri bu ortalamadan düşük olan hastalar ile yüksek olan hastalar karşılaştırıldı.

Tedavi öncesi İP-10 değeri düşük olan hastalarda hızlı viral yanıt oranı %57.1 iken İP-10 değeri ortalamadan yüksek olan hastalarda %56.3 idi ve istatistiksel olarak fark yoktu (p=0.62) (Şekil 6).



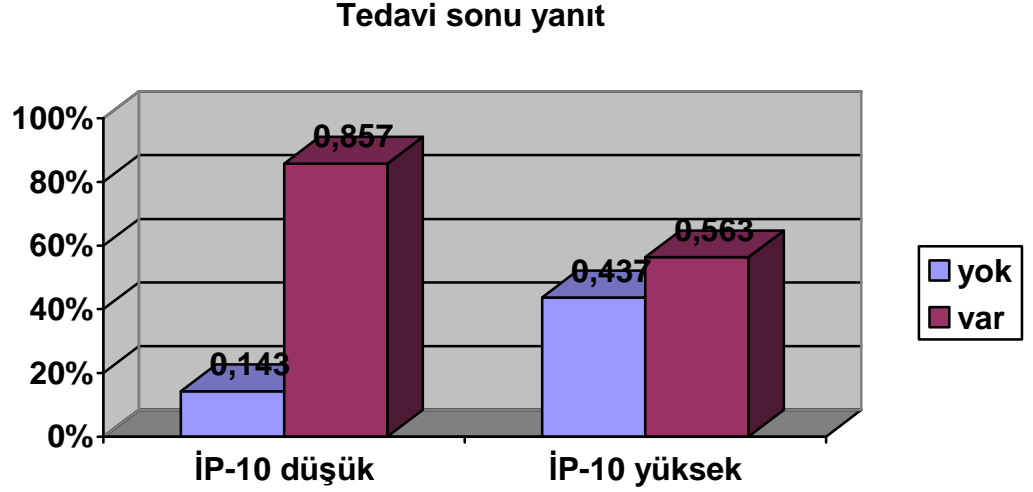
Şekil 6. İP-10 değerine göre hızlı viral yanıt oranı

Erken viral yanıt açısından İP-10 değeri düşük olan hastalarla yüksek olan hastalar karşılaştırıldığında İP-10 değeri düşük olan hastalarda erken viral yanıt oranı %92.9, İP-10 değeri yüksek olan hastalarda %68.8 idi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p=0.086) (Şekil 7).



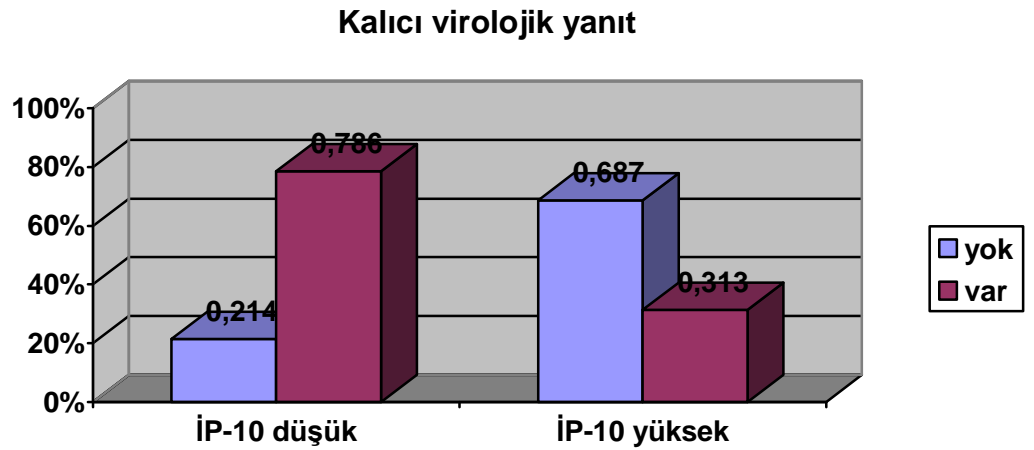
Şekil 7. İP-10 değerine göre erken viral yanıt oranı

Tedavi öncesi İP-10 değeri düşük olan hastalarda tedavi sonu yanıt oranı %85.7 iken İP-10 değeri yüksek olan hastalarda %56.3 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.072$) (Şekil 8).



Şekil 8. İP-10 değerine göre tedavi sonu yanıt oranı

Tedavi öncesi İP-10 değeri düşük olan hastalarda kalıcı virolojik yanıt %78.6 iken İP-10 değeri yüksek olan hastalarda %31.3 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.008$) (Şekil 9).



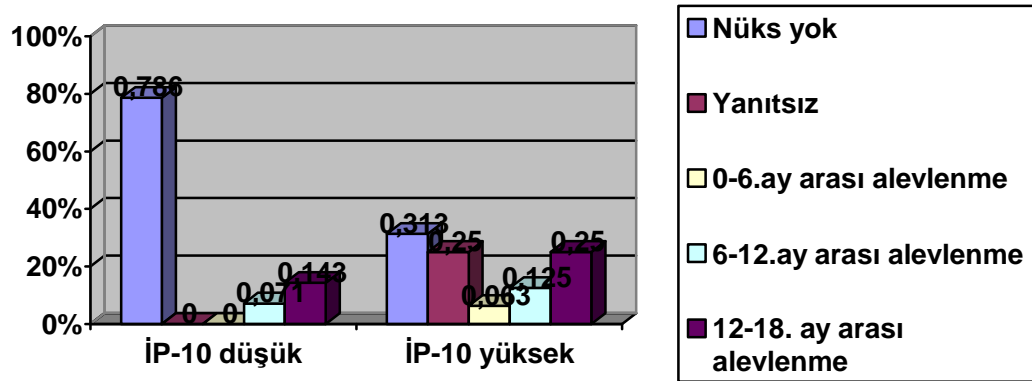
Şekil 9. İP-10 değerine göre kalıcı viral yanıt oranı

Hastalar nüks zamanları açısından karşılaştırıldığında İP-10 değeri düşük olan hasta grubunda 11 (%78.6) hastada hiç alevlenme görülmezken, İP-10 değeri yüksek olan hasta grubunda 5 (%31.3) hastada alevlenme görülmedi. İP-10 değeri düşük olan hastalarda tedaviye yanıtız hasta yokken, İP-10 değeri yüksek 4 (%25) hasta tedaviye yanıtız idi. İP-10 değeri küçük olan hastalarda 0-6. ay arasında alevlenme görülmezken, 6-12. ay arasında 1 (%7.1) hastada alevlenme görüldü. Tedavi sonrası 12-18. ay arasında alevlenme 2 (%14.3) hastada görüldü. İP-10 değeri büyük olan hasta grubunda ise 0-6. ayda alevlenme 1 (%6.3) hastada, 6-12. ay arası alevlenme 2 (%12.5) hastada, 12-18. ay arası alevlenme 4 (%25) hastada görüldü. İstatistiksel olarak 2 grup arasında fark vardı ve İP-10 değeri düşük hastalarda alevlenme daha azdı.(p=0.038) (Tablo 15).

Tablo 15. İP-10 değerine göre alevlenme oranları

Hasta grubu	Alevlenme yok	Yanıtız	0-6.ay arası alevlenme	6-12.ay arası alevlenme	12-18.ay arası alevlenme
İP-10 değeri küçük	11 (%78.6)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%7.1)	2 (%14.3)
İP-10 değeri büyük	5 (%31.3)	4 (%25)	1 (%6.3)	2 (%12.5)	4 (%25)

Alevlenme oranları



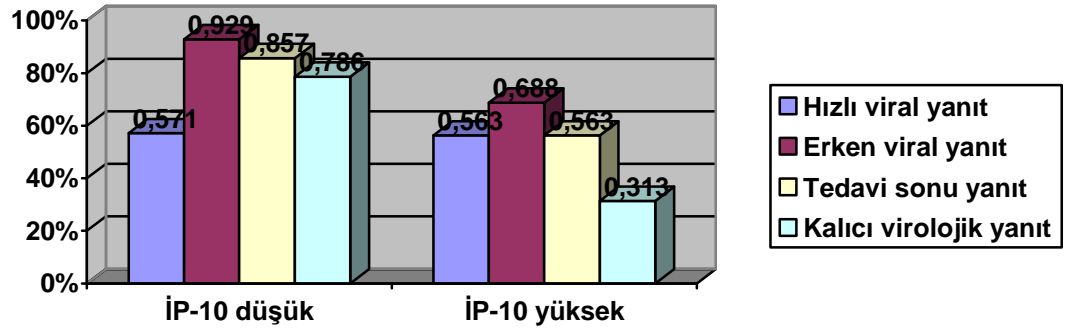
Şekil 10. İP-10 değerine göre alevlenme oranları

Hızlı viral yanıt, erken viral yanıt ve tedavi sonu yanıtta İP-10 değeri düşük olan grup ile yüksek olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen İP-10 değeri düşük hastalarda tedavi yanıtları daha yüksekti (Şekil 11).

Tablo 16. İP-10 değerine göre tedavi yanıt oranı

	Hızlı viral yanıt	Erken viral yanıt	Tedavi sonu yanıt	Kalıcı virolojik yanıt
İP-10 değeri düşük hastalar	8 %57.1	13 %92.9	12 %85.7	11 %78.6
İP-10 değeri yüksek hastalar	9 %56.3	11 %68.8	9 %56.3	5 %31.3

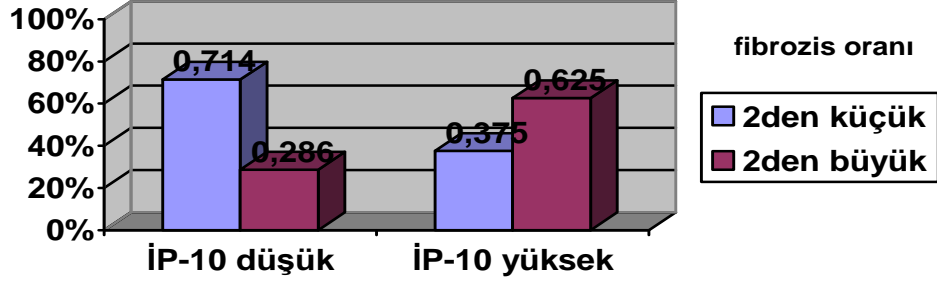
Tedavi yanıtları



Şekil 11. İP-10 değerine göre tedavi yanıtları

Hastaların İP-10 değeri ile karaciğer histolojisi karşılaştırıldığında İP-10 değeri düşük olan hasta grubunda fibrozis değeri 2'den küçük 10 (%71.4), 2'den büyük 4 (%28.6) hasta vardı. İP-10 değeri yüksek olan hasta grubunda fibrozis değeri 2'den küçük 6 (%37.5), 2'den büyük 10 (%62.5) hasta vardı. İstatistiksel olarak anlamı sınıra yakındı ($p=0.06$) (Şekil 12).

Fibrozis oranı

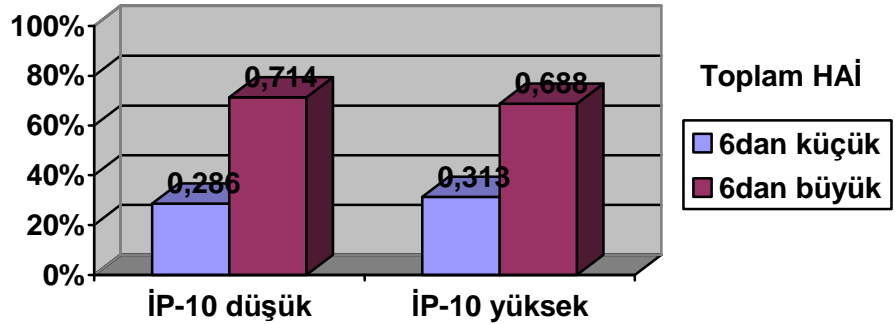


Şekil 12. İP-10 değerine göre fibrozis oranı

Hastaların karaciğer biyopsisinde değerlendirilen Knodell'a göre histolojik aktivite indekslerinin (HAİ) toplamı karşılaştırıldığında İP-10 değeri düşük olan hasta grubu ile yüksek olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.74$).

HAİ'nin toplamı 6 ve üstü, 6'nın altı olmak üzere 2 gruba ayrılıp İP-10 değerine göre karşılaştırıldığında yine gruplar arasında fark yoktu ($p=0.59$) (Şekil 13).

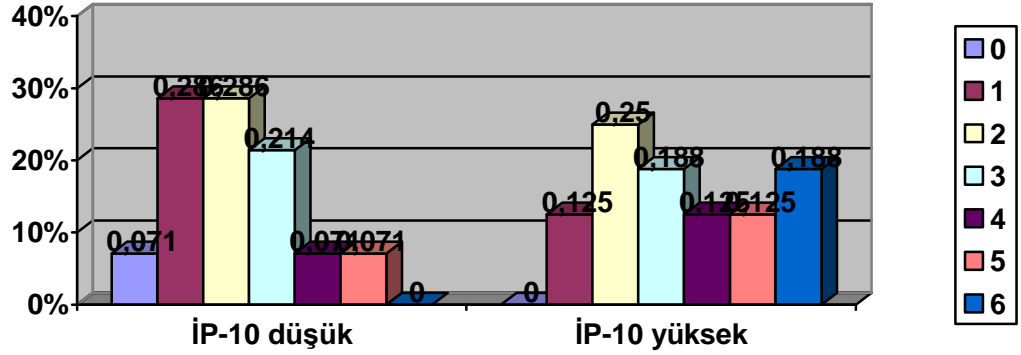
HAİ oranları



Şekil 13. İP-10 değerine göre HAİ oranları

Karaciğer histolojisindeki evreye göre hastalar karşılaştırıldığında İP-10 değeri düşük olan grup ile yüksek olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. İP-10 değeri düşük olan hasta grubunda fibrozis evresi daha düşüktü ($p=0.036$) (Şekil 14).

Fibrozis evreleri



Şekil 14. İP-10 değerine göre fibrozis evreleri dağılımı

Hasta grubunda tedavi öncesi İP-10 değeri ortalaması ölçüt alınarak tedavi cevabı değerlendirildiğinde KVY için pozitif tahmin ettirici değer [PPV (Positive Predictive Value)] %78.5, negatif tahmin ettirici değer [NPV (Negative Predictive Value)] %68.75 idi (Tablo 17).

Tablo 17. İP-10 değerine göre KVY elde edilme oranları

		KVY		
		Pozitif	Negatif	Toplam
İP-10 değerine göre KVY tahmini	Pozitif (Düşük İP-10)	11	3	14
	PPV	%78.5		
	Negatif (Yüksek İP-10)	5	11	16
	NPV		%68.75	
Toplam		16	14	30

Tedavi öncesi İP-10 değeri ortalamasına göre EVY için PPV %92.85, NPV ise %31.25 idi (Tablo 18).

Tablo 18. İP-10 değerine göre EVY elde edilme oranları

		EVY		
		Pozitif	Negatif	Toplam
İP-10 değerine göre EVY tahmini	Pozitif (Düşük İP-10)	13	1	14
	PPV	%92.85		
	Negatif (Yüksek İP-10)	11	5	16
	NPV		%31.25	
	Toplam	24	6	30

5. TARTIŞMA

HCV'nin 1989 yılında tanımlanmasından sonra HCV enfeksiyonu önemi giderek artan dünya çapında bir sağlık problemi olmuştur. Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü HCV ile enfektedir ve bu kişilerin %80'inde siroza ve hepatoselüler karsinoma (HCC) ilerleyebilen kronik hepatit gelişir (62). Ülkemiz HCV açısından orta derece endemik bölgedir. Çeşitli bölge ve risk gruplarına göre hastalığın prevalansı değişir.

Klinik pratikte HCV genotiplerinin saptanması oldukça önemlidir. HCV genotip 1. özellikle tip 1b enfeksiyonlarında kronik aktif hepatit ve siroz gelişim riskinin daha yüksek olduğu ve interferon tedavisine yanıtın genotip 2 ve 3 HCV enfeksiyonlarına göre daha düşük olduğu belirtilmektedir.

Ülkemizde HCV genotip prevalansını gösterecek geniş katılımlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bölgesel ve sınırlı sayıda hasta ile yapılan çalışmalar vardır. Türkiye'de yapılan HCV genotip çalışmalarında HCV enfeksiyonlarının yaklaşık %90'ı genotip 1 olarak bulunmuştur, bunların da büyük çoğunluğu tip 1b'dir (82). HCV tip 1 enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir ve tedaviye yanıtı zorlaştıran en önemli genotiptir.

Dokuz Eylül Üniversitesinden Abacıoğlu ve ark. (82) İzmir bölgesinde yaptıkları çalışmada 89 HCV enfeksiyonlu hastada genotip araştırmışlar; hastaların %94.4'ünü genotip1 saptamışlar, hastaların %75.3'ünü genotip 1b, %19.1'ini genotip 1a, %3.4'ünü genotip 2 ve %2.2 'sini genotip 4 olarak bulmuşlardır.

Altındış ve ark. (83) Kuzey Kıbrıs 'da yaptıkları bir çalışmada 35 HCV-RNA pozitif Türk askerinden 34'ünde (%97.2) genotip 1b, 1 tanesinde (%2.8) genotip 1a bulmuşlardır.

Aynı çalışmada 5 Kuzey Kıbrıs askerinden dördünde (%80) tip 1b, bir hastada (%20) tip 1a saptanmıştır. Çalışmada sivil HCV enfeksiyonlarında da genotip araştırılmış. 13 sivil hastanın 11'inde (%84.6) genotip 1b, bir hastada (%7.7) genotip 1a ve bir hastada da (%7.7) genotip 2 saptanmıştır.

Ankara Başkent Üniversitesinden Selçuk ve ark. (84) HCV-RNA pozitif olan toplam 130 diyaliz hastasında yaptıkları çalışmada 121 hastada genotip 1 (%93.19) bulunmuştur. Subtip dağılımlarına göre 89 hastada (%68.5) genotip 1b, 32 'sinde (%24.6) genotip 1a, 9 hastada (%7) genotip 4 bulmuşlardır.

Yaptığımız çalışmada HCV genotip analizi yapılan 55 hastadan 43'ünün (%78.2) genotipi 1b, 6'sının (%10.9) genotip1a, 5'inin (%9.1) genotip 4a idi. Bir hastanın (%1.8) genotipi belirlenemedi. Bu sonuçlar ülkemizde yapılmış olan genotip prevalansını belirlemeye yönelik diğer çalışmalarla uyumluydu.

Doğal antiviral immün cevabın en önemli mediatörü olarak İFN- α tedavi için doğal seçimdir (85). KHC'li hastalarda İFN- α tedavisine biyokimyasal ve virolojik cevap verenler arasında farklılıklar vardır (86). Biyokimyasal cevap verenlerin virolojik karakteristikleri incelendiğinde dolaşımdaki HCV-RNA'da artış bildirilmiştir (87). HCV'nin güncel tedavisi Peg-İFN α ve ribavirin kombinasyonudur.

İnterferon α 2a ve 2b nin pegile bir formulasyonu olan Peg-İFN α 2a ve 2b, interferon α 2a ve 2b nin hızlı klirensini düşürmek için geliştirilmiştir. Pegile olmayan interferon uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra saptanamaz düzeydedir ve bu nedenle viral aktivasyona ve direnç gelişimine imkan vermektedir. İnsanlardaki plazma yarılanma ömrü klasik interferonunkinden yaklaşık 10 kat daha uzun olduğu için, pegile form, etkin plazma ilaç konsantrasyonlarını zaman içinde devam ettirerek interferon tedavisini kuvvetlendirmektedir.

Scotto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ribavirin ile kombine olarak Peg-İFN α 2a ve Peg-İFN α 2b kullanan hastalar karşılaştırılmış ve tedavi etkinliği açısından Peg-İFN α 2a ve Peg-İFN α 2b benzer bulunmuştur (88).

Bu çalışmada da HCV genotip1 ile enfekte hastalarda kullanılan Peg-İFN tipi ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

HCV genotip 1 ile enfekte kronik hastalarda pegylated interferon- α ve ribavirinin tedavisi ile % 42–52 kalıcı viral cevap elde edilir (89).

Manns ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1.5 mcg/kg Peg-İFN α 2b ve 800 mg ribavirin ile HCV genotip 1,2 ve 3'lü hastalar 48 hafta boyunca tedavi edilmiştir. HCV genotip 1'e sahip hastalarda kalıcı viral yanıt oranı %42 iken, HCV genotip 2 ve 3'lü hastalarda %82 idi (90).

Fried ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada KHC'li hastalara 48 hafta boyunca 180 mcg Peg-İFN α 2b ve 1000/1200 mg ribavirin verilmiştir. Kalıcı viral yanıt oranları HCV genotip 1'li hastalarda %46, genotip 2 ve 3'lü hastalarda %76 idi (91).

Bu çalışmada HCV genotip 1'li hastalarda hızlı viral yanıt oranı %56.7, erken viral yanıt oranı %80, tedavi sonu yanıt oranı %70 ve kalıcı virolojik yanıt oranı %53.3 idi. Bu sonuçlar dünyanın farklı bölgelerinde belirtilen yanıt oranları ile uyumlu idi. Bu çalışmadaki hasta grubunda tedaviye yanıtı olumsuz etkileyen faktörlerden ileri yaş, VKİ ve tedavi öncesi HCV-RNA düzeyi olmasına rağmen tedavi yanıtı oranları diğer çalışmalarda bulunan sonuçlardan düşük değildi.

Yapılan bir çalışmada genotipe bakılmaksızın tüm hastalarda tedavi sonu yanıt %54 bulunmuş ve kalıcı viral yanıt %47 tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada genotip 1 olan hastaların kalıcı viral yanıt oranı %33 tespit edilmiştir (90).

Hadziyannis ve arkadaşlarının yaptığı ve 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada, 48 hafta PEG-IFN- α 2a ve ribavirin uygulanan genotip 1'li hastalarda tedavi sonu yanıt oranları %69 iken, kalıcı viral yanıt oranları %52 olarak saptanmıştır (89).

Sjogren ve arkadaşları, tedavi sonu yanıtı %56, kalıcı viral yanıtı %44 olarak bulmuşlardır (92).

Tedavi yanıtının monitorize edilebilmesi için tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasında HCV-RNA bakılması gerekir. Eğer HCV-RNA 2 logaritmadan az düşmüşse veya 24. haftada bakılan HCV-RNA pozitif ise tedavi sonlandırılmalıdır (74).

KHC tedavisinde genotip 1 enfeksiyonu dışında bir takım faktörlerin tedaviye yanıtı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Başlangıçta HCV-RNA düzeyinin 2 milyon

kopya/ml'den yüksek, vücut ağırlığı 75 kg üstünde, 40 yaşından büyük, tedavi öncesi karaciğer biyopsisinde köprüleşme fibrozisi veya sirozun varlığı ve başlangıçta istenilmeyen viral kinetik cevap gibi bağımsız faktörler tedaviye yanıt olumsuz etkiler (89). Bu çalışmada kalıcı viral yanıt elde edilen hastaların yaş, cinsiyet, VKİ gibi klinik özellikleri incelendiğinde yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Buna karşın kalıcı viral yanıt elde edilen hastalarda VKİ yanıt elde edilemeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşüktü.

Bu çalışmadaki 30 hastanın 25'inde HCV-RNA değeri 2 milyon kopya/mL (800.000 İÜ/mL)'nin üzerindeydi. Düşük HCV-RNA'ya sahip 5 hastanın 3'ünde KVV elde edilirken 2'sinde KVV elde edilemedi. Bu 2 hastanın tedavi öncesi serum İP-10 düzeyi yüksekti. Düşük HCV-RNA düzeyi tedaviye yanıt olumlu etkileyen bir faktör olmasına rağmen KVV elde edilmeyen hastalarda beklediğimiz gibi tedavi öncesi serum İP-10 düzeyi yüksekti.

İFN tedavisinin uygulanmaya başlaması sonrasında, KHC'de antiviral tedavinin etkinliği artmış olsa da, mevcut tedavilere yanıt alınmaması hala yaygın olarak karşılaşılan bir durumdur. Peg-İFN α 2a veya α 2b ile ribavirin kombinasyonu günümüzde KHC'nin standart tedavisidir. Bununla birlikte refrakter KHC'li hastaların %50'sinde HCV eradike edilemez (93). Peg-İFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi uygulandığı süre boyunca hastalarda ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Tedavi maliyetinin yüksek oluşu ve hastaların yaşam kalitesini bozan yan etkilerinin fazlalığı göz önüne alındığında tedaviye yetersiz yanıt vermesi beklenen hastaları gereksiz tedaviden kurtarma ihtiyacı ortaya çıkar. Tedavi sonuçlarını belirlemek amacıyla bağımsız tahmin ettiricilerin bulunması istenir. Kalıcı yanıt elde edilemeyen KHC'li hastalarda tedavi öncesi bakılan bazal İP-10 düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (55).

HCV'li hastalarda artmış serum İP-10 düzeyi ile artmış AST, ALT ve karaciğer fibrozisi arasında ilişki bulunmuştur. Bu sonuçlar KHC'li hastalarda karaciğer fibrozisinin gelişiminde İP-10'un önemli rolü olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir (94). Bu çalışmada tedavi öncesi İP-10 düzeyi ile fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamı sınıra yakın bir ilişki vardı. Ancak ALT ile İP-10 düzeyleri ve karaciğer fibrozisi arasında güçlü bir ilişkinin olması bize hasta grubunun küçük olmasından dolayı İP-10 ile fibrozis arasındaki ilişkinin anlamının sınırdaki kaldığını düşündürmüştür. Ayrıca hastalar İP-10 ortalamasına göre ortalamadan düşük ve

ortalamadan yüksek olarak ikiye ayrıldığında İP-10 değeri düşük olan grupta istatistiksel anlamlı olarak fibrozis daha az, İP-10 yüksek olan grupta fibrozis daha fazlaydı.

İP-10 KHC'li hastaların periferik kanında ve karaciğerinde artmış olarak bulunur. Bu molekül hepatosit veya sinüzoidal endotelyal hücrelerde üretildiğine dair daha önceki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (95). Yapılan bir çalışmada araştırmacılar tarafından İP-10'un HCV ile enfekte hepatositlerde üretildiği kanıtlanmıştır. İP-10 HCV ye bağlı karaciğer hasarının doğal patogenezinde rol oynar (96). Enfekte hepatositlerden İP-10 yapımından sonra karaciğere daha fazla inflamatuvar hücre toplanması İP-10 ile nekroinflamatuvar aktivite arasındaki ilişkiyi gösterir. Bu çalışmada tedavi öncesi bakılan serum İP-10 değerleri ile tedavi öncesi alınan karaciğer biyopsisindeki histolojik aktivite indeksi (HAİ) ve nekroinflamatuvar aktivite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Daha önceki çalışmalar İP-10 reseptörü olan CXCR3 ve CCR5 eksprese eden T hücreler tarafından karaciğerin infiltrasyonu ile karaciğer inflamasyonu arasında korelasyon olduğunu göstermektedir (97). Serum İP-10 düzeyi karaciğerdeki viral enfeksiyona yanıt olarak oluşan inflamasyon ile ilişkili lokal kemokin düzeyini yansıtmaktadır. Bu inflamatuvar hücrelerin oluşma sıklığı ile portal ve lobular inflamasyon arasında pozitif korelasyon vardır, ancak karaciğer fibrozisi ile aynı ilişki yoktur. Bu bulgular göstermektedir ki CCR5 ve CXCR3 kronik karaciğer hasarında önemli rol oynar. Harvey ve arkadaşlarının (53) yaptığı bir çalışmada Scheuer (98) protokol skorlamasına göre lobular nekroinflamatuvar aktivite ile karaciğerdeki İP-10 mRNA ekspresyonu arasında ilişki gösterilmiştir. Fakat aynı ilişki portal inflamasyon veya fibrozis arasında gösterilememiştir.

Buna karşın Romero (54) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plazma İP-10 düzeyleri ile Ishak protokolüne göre (81) fokal inflamasyon, portal inflamasyon ve fibrozis evresi arasında ilişki mevcuttu. Bu çalışmada Ishak protokolüne göre karaciğer biyopsisi değerlendirildiğinde İP-10 düzeyleri ile histolojik aktivite indeksi arasında anlamlı ilişki yoktu. Yaptığımız çalışmada KHC'li hastaların İP-10 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak çok yüksek olmasına rağmen nekroinflamatuvar aktivite ile arasında bir ilişki bulunamadı. Tedavi öncesi İP-10 değeri ile fibrozis arasında ise anlamı sınıra yakın bir ilişki vardı. Bu çalışmada proinflamatuvar bir kemokin olan İP-10'un tedavi

öncesi düzeyleri ile nekroinflamatuvar aktivite arasında bir ilişki göstermeyi bekledik. Ancak bu çalışmada böyle bir ilişkiyi bulamadık. Bunun birkaç açıklaması olabilir; Birincisi hastaların enfeksiyona yakalanma süresi ile ilişkili olarak İP-10 düzeyinde yükseklik görülebilir. Enfeksiyona yakın zamanda yakalanan hastaların tedavi yanıtları daha iyidir (22). Bu çalışmada tedavi öncesi İP-10 düzeyi düşük olan hastalarda da tedavi yanıtları daha iyiydi. İP-10 düzeyi düşük olan hastalar enfeksiyonu yakın zamanda alan hastalar olabilir. Bu nedenle enfeksiyonu yakın zamanda alan ancak nekroinflamatuvar aktivitesi yüksek olan hastalarda İP-10 düşük olabilir. İkincisi fibrozis ile İP-10 düzeyi arasındaki ilişkinin anlamının sınırdan kalmasında olduğu gibi hasta grubunun küçüklüğünden dolayı aradaki ilişki istatistiksel olarak anlam kazanmamış olabilir.

Yapılan bir başka çalışmada, HCV ile enfekte hastalarda artmış serum İP-10 düzeyi artmış AST, ALT ve karaciğer fibrozisi ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar güçlü bir şekilde göstermektedir ki İP-10 KHC'li hastalarda karaciğer fibrozisinin gelişiminde önemli rol oynar (94).

Dolaşımdaki İP-10 İFN- γ için bir göstergedir. Çünkü İP-10 mRNA'sı İFN'lar, özellikle karaciğerde İFN- γ tarafından uyarılır. Daha önce yapılan birkaç çalışma göstermiştir ki KHC'li hastalarda serum İP-10 düzeyleri yüksektir (95) ve karaciğer inflamasyonu ile kemokin düzeyleri arasında ilişki vardır. İntrahepatik CXCL10 [(İFN- γ inducible protein 10) İP-10] mRNA düzeyleri intralobular inflamasyon ile ilişkilidir (99).

Yapılan bir çalışmadan yeni ve önemli bir bulgu olarak İP-10 mRNA düzeyleri ile karaciğer hasarının histolojik derecesi ve daha özgül olarak lobüler nekroinflamatuvar aktivite skoru güçlü bir şekilde koreledir. Lobüler infiltratın fenotipik analizinde bu bölgede baskın hücre tipinin T lenfosit olduğu gösterilmiştir. Lobüler aktivite, gelişen karaciğer hastalığı ile ilişkilidir ve prognozu kötüleştirir. Bu bulgular HCV enfeksiyonu patogenezinde İP-10'un rolü olduğuna daha fazla kanıt sağlar (47).

Virus enfeksiyonunun erken aşamalarında antiviral sitokinler olan İFN- α,β üretilir ve proinflamatuvar kemokinler örneğin; CCL5 (RANTES), CXCL-8 (İL-8) ve CXCL10 (İP-10) aktive olur (100). Bu kemokinler T lenfositler, nötrofiller, natural killer (NK) hücreler ve Th1 hücreler için kemoatraktifdir.

Tipik olarak akut ve KHC'li hastaların karaciğer biyopsi örneklerinin histolojik analizinde T, B lenfosit ve NK hücreleri dahil mononükleer hücre infiltrasyonu

gösterilmiştir. Dikkate değer bir şekilde portal lenfoid agregatları ve değişen şiddette lobuler inflamasyon hepatit A ve B' den ziyade hepatit C' de görülür (101). HCV patogeneğinde konak immün cevabının kritik rol oynadığına dair artan sayıda kanıt vardır. İmmün cevap veya inflamasyon bölgesinde lökositlerin toplanmasını ve aktive edilmesini proinflamatuvar sitokinlerden olan kemokinler sağlar (102). Kemokinler, özellikle İP-10 (CXCL10), İFN- γ ile uyarılmış monokin (Mig/CXCL9) ve İFN ile uyarılabilir T hücre- α kemoatraktanın (I-TAC/CXCL11) intrahepatik ve periferel kan düzeylerinin yükselmesi ile kronik HCV enfeksiyonundaki inflamasyonun gelişmesinde rol oynadığı sanılmaktadır (57). Virus spesifik sitotoksik T lenfositleri tarafından HCV ile enfekte karaciğer hücrelerinin parçalanması, viral temizlenme yokluğunda karaciğer hücre hasarına yol açabilir (103). Ancak bu çalışmada hasta grubunda karaciğerde inflamasyonun şiddetli olduğunu gösteren tedavi öncesi bakılan İP-10 yüksek olmasına rağmen HAİ ile arasında korelasyon yoktu. HCV enfeksiyonu sonrası iyileşen hastalarda güçlü, multispesifik T hücre yanıtı vardır (22). Bu yanıt yetersiz olanlarda enfeksiyon kronikleşir. Proinflamatuvar bir sitokin olan İP-10'un yüksekliğine rağmen yeterli inflamasyon oluşmaması immün sistemde bir defekte bağlı olabilir. Bu nedenle KHC'li hastalarda HAİ İP-10 ile korele olmayabilir.

Daha önceki çalışmalarda kronik HCV'li hastalarda Th1 sitokinlerin profilinin değişken olduğu gösterilmiştir. Bazı raporlarda HCV'li hastalarda İFN- γ düzeylerinin düşük olduğu veya Th1 sitokinlerin artmadığı açıklanmasına karşın diğer çalışmalarda İFN- γ ve İL-2 dahil Th1 sitokinlerin serum düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (104,105). Wan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KVV(-) hastalarda Th1 (İL-2, İFN- γ , TNF- α) sitokinlerin İFN- α tedavisinden önce ve sonra yüksek olduğu dikkat çekmiştir (106). HCV genotip1 veya 2 ile enfekte olan hastalarda anlamlılık hesap edildiği zaman genotipe özgül farklılıklar gösterilmiştir. HCV genotip 1 ile enfekte KVV(+) ve KVV(-) hastalar arasında İL-2, İL-5, İL-10, İFN- γ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş. Bununla birlikte HCV genotip2 ile enfekte hastalarda bu sitokinlerin düzeyleri arasında fark bulunamamıştır. Bu göstermektedir ki, farklı sitokin profilinden dolayı farklı genotipler İFN- α tabanlı tedaviye cevap verebilir veya direnç gösterebilir.

Bir çalışmada İL-6 'nın KVV(+) hastalarda İFN tedavisinin erken fazında geçici olarak yükseldiği tespit edilmiştir. Bu bulguya göre tedavinin erken aşamasındaki inflamasyon viral klirens ile ilişkili olabilir. Dahası İL-8 düzeyi KVV (+) hastalarda KVV(-)

hastalara göre tedavi başlangıcında yüksek gözlenmiştir. KVY (+) hastalarda kemokin (İP-10, MİG) düzeyleri İFN tedavisinin başlangıcını takiben anlamlı olarak azalmıştır. Buna göre tedavi etkinliğini göstermek için tedavi öncesi kemokin düzeyleri bakılmalıdır. Sonuç olarak Th1,Th2 (İL-2,İL-4,İL-5,TNF, İFN- γ , İL-10) sitokin düzeyleri KVY(-) hastalarda yüksektir ve bu Th1/Th2 dengesizliği HCV'ye karşı etkisiz immün cevapla ilişkili olabilir (106). Yaptığımız çalışmada da hastaların İP-10 ortalamaları tedavi öncesi değerlere göre tedavi aldığı dönem boyunca azalmış, tedavi bitiminden sonra yükselmeye başlamıştır. Hastaların tedavi aldığı dönemde İP-10 düzeylerindeki düşüş viral klirensle bağlanabilir. Çünkü tedavi yanıtı alınamayan hastalarda bu düşüş görülmemektedir (54). Tedaviden sonraki İP-10 ortalamasındaki artış, enfeksiyonunda alevlenme gösteren hastalara bağlı olabilir.

CXCR3, CXC grubu kemokin ailesi için reseptördür ve iki alt tipi vardır. CXCR3-A; CXCL9, CXCL10, CXCL11 ile etkileşir. Th1, mast hücreleri ve mezengial hücrelerde bulunur. CXCR3-B; CXCL4, CXCL9, CXCL10, CXCL11 ile etkileşir, neoplastik hücrelerde ve vasküler endotelial hücrelerde bulunur (107).

Romero ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genotip 1 ile enfekte KHC'li hastalarda tedavi öncesi İP-10 düzeyi için 150 ve 600 pg/mL sınır alındığında KVY için PPV %68, NPV %79 bulunmuştur (54). Bu çalışmadaki hastalardan hiçbirinin tedavi öncesi İP-10 değeri 150 pg/mL'nin altında veya 600 pg/mL'nin üzerinde değildi. Hastalar tedavi öncesi İP-10 ortalamasına göre ortalamadan düşük ve yüksek olmak üzere ikiye ayrıldığında KVY için PPV %78.5, NPV %68.75, EVY için PPV %92.85, NPV %31.25 idi. Bu çalışmada tedavi öncesi İP-10 ortalaması 339 pg/mL idi. Hastaların İP-10 değerinin 150-600 pg/mL arasında seyretmesi Kayseri ve çevresinde yaşayan insanların immün sisteminin yapısal bir özelliği olabilir.

Tedavi öncesi yükselmiş İP-10 düzeyleri ile tedaviye cevapsızlık arasında ilişki vardır. Dahası tedavi boyunca CXCR3 eksprese eden CD8(+) hücrelerle KVY arasında da ilişki vardır (108). Buna ek olarak bu son çalışmada tedavinin ilk 12 haftası boyunca İP-10 serum konsantrasyonu tedavi cevap verenlerde cevap vermeyenlere göre hızla düşmüştür. Bu nedenle yüksek İP-10, CXCR3 eksprese eden T hücre yanıtını azaltabilir ve tedavi sonucunu olumsuz etkileyebilir. Başlangıçta düşük İP-10 sahip olan veya İP-10 düzeyi hızla düşen hastalarda viral kontrole yardım eden CXCR3 T hücre yanıtı hızla restore edilir (107). Yaptığımız çalışmada tedavi öncesi İP-10 düzeyi ile KVY arasında

anlamli bir iliŒki bulundu. Hastaları tedavi öncesi İP-10 değerine göre İP-10 değeri ortalamadan düşük ve yüksek olmak üzere 2 alt gruba ayırdığımızda İP-10 değeri düşük olan grupta kalıcı viral yanıt oranı daha yüksekti ve bu iliŒki tüm grupla karşılaştırıldığında daha güçlü idi. İFN- γ tarafından İP-10'un karaciğerde sentezlenmesi uyarılır. İP-10 ile tedavinin daha ileri bir dönemdeki HCV-RNA arasında pozitif korelasyon bulunması, İP-10'un intrahepatik viral yükü yansıttığını düşündürmektedir. İP-10 değeri daha düşük hastalarda daha yüksek oranda KVV görölmesi de bu görüşümüzü desteklemektedir.

Bir çalışmada HCV viral klirensi ve sitokinler arasındaki iliŒkiyi anlamak için viral klirens başarılı ve başarısız olan, İFN- α tabanlı tedavi alan KHC'li hastalarda çok sayıda sitokin eş zamanlı olarak araştırılmıştır. Sonuç olarak proinflatuar bir kemokin olan İL-8'in İFN α 'nın antiviral etkisini inhibe edebileceği ve HCV enfeksiyonu boyunca portal inflamasyon ve hepatik fibrozis evreleri ile pozitif korele olduğu bulunmuştur. Mevcut çalışmada KVV(+) olan hastalarda KVV(-) olan hastalara göre, Polyak ve arkadaşlarının bulgularına zıt olarak tedavi öncesinde İL-8 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte İL-8 'in HCV enfeksiyonunun akut veya kronik oluşuna ve HCV replikasyon düzeyine bağlı antiviral ve proviral etkileri gözlenmiştir (109).

Bir başka çalışmada erken viral yanıt EVY(+), KVV(+) ve EVY(+),KVV(-) 28 hasta kemokin profilleri açısından incelenmiştir. MİG ve İP-10'un tedavi öncesi düzeyleri tedavinin erken-geç ve tedavi sonrası dönemine göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

MİG, İP-10, İL-6 düzeyleri tedavi öncesi ve tedavinin erken fazında yüksek bulunmuş, fakat İFN- α tedavisi ile düşmüştür. Tam tersine İL-2 ve İL-4 düzeyleri tedavinin 48 haftasına kadar yükselmemiştir. İFN- γ tedavinin 0–24. haftaları arasında değişmemiş ancak tedavi sonrasında anlamlı olarak yükselmiştir. EVY(+) KVV(+) hastalardan alınan serumlardaki diğer sitokinlerin seyri tedavinin tamamında anlamlı farklılık göstermemiştir. EVY(+) KVV(-) 11 hastada tetkik edilen tüm sitokinlerin düzeylerinde tedavinin 0-48. haftalarında değişiklik saptanmamıştır. KVV(+) ve KVV(-) hastalarda İP-10, MİG, RANTES, MCP-1 karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır (106).

Yapılan bir çalışmada kemokinlerin gen ekspresyon düzeyleri akut ve kronik HCV'li şempanzelerde araştırılmıştır. İP-10 enfekte bütün hayvanlarda yüksek bulunmuştur. İP-

10 İFN'a cevap olarak karaciğerde üretilir ve karaciğere NK hücreleri ve aktive T hücrelerinin toplanması için önemli bir kemokindir (110).

İP-10 Th1 fenotipindeki aktive T lenfositler dahil CXCR3 eksprese eden T lenfositleri antijen özgül CD4 hücrelere yakın olabilecek bir oranda inflamasyon bölgesine toplar (111). Buna ek olarak antiviral immünitinin efektör hücreleri olan CD8 sitotoksik T hücreleri ve NK hücreleri de CXCR3 eksprese eder ve kemotaksiste İP-10 a yanıt verir (112).

Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğerde inflamatuvar infiltrat esas olarak antijene özgül değildir ve İFN- γ üreten Th1 lenfositlerden oluşur. İFN- γ 'nın monosit ve makrofajları aktive ettiği düşünülür, böylece hasarı başlatan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu oluşur (113).

Güçlenmiş İP-10 ekspresyonu hepatik infiltrasyonun hücrel kompozisyonun açıklanmasına yardımcı olabilir. Monosit ve NK hücrelere ek olarak İP-10 hafıza T hücrelerinin toplanmasını uyarır. Uyarılmamış doğal T hücreleri, CD81 lenfositler ve nötrofiller İP-10 tarafından toplanmaz (112). İP-10 reseptörü CXCR3'ün Th1 ve Th0 lenfositlerde Th2 subgrupuna göre daha fazla eksprese edildiği doğrulanmıştır (111).

Shields ve arkadaşları tarafından elde edilen yeni verilere göre KHC enfeksiyonunda İP-10 gen aktivasyonu olması yüksek derecede doğrulanmıştır (50). Daha önce Narumi ve arkadaşları KHC'li hastalarda serum İP-10 konsantrasyonunun romatoid artritli hastalara ve sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (95). Shields ve arkadaşları İP-10 reseptörü CXCR3'ün infiltre eden hücrelerde güçlenmiş ekspresyonunu bildirmişlerdir. Diğer yandan görünenin aksine Narumi ve arkadaşları immunohistokimyasal olarak İP-10'un sinuzoidal endotelial hücrelerde üretildiğini göstermişlerdir (50). İP-10'un hücrel kaynağı açık kalmasına rağmen İP-10'un güçlenmiş ekspresyonu 3 bağımsız değişik deneysel yaklaşımla kanıtlanmıştır. İP-10 HCV ile enfekte karaciğer hücreleri ve Th1 lenfosit monosit toplanması arasındaki bağlantıyı gösterebilir. KHC enfeksiyonunda Th1 baskın immün cevabın devamında İP-10'un katkısı olabilir (113).

İP-10'un hücrel kaynağını bulmak için daha önce yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada İP-10'un karaciğerdeki hücrel kaynağını immunohistokimyasal olarak belirlemek için karaciğerden ve kandan izole edilen T lenfositler üzerinde İP-10 reseptörü olan CXCR3 incelenmiş, fibrozis ve inflamasyonun

histolojik belirteçleriyle İP-10 ekspresyonu korele bulunmuş. Özellikle İP-10 mRNA ekspresyonu kontrol karaciğer dokusu ile karşılaştırıldığında HCV ile enfekte dokuda 30 kata kadar uyarılmıştır (53).

Bir çalışmada kandaki T lenfositlerin neredeyse tek tip CXCR3(+) ihtiva eden karaciğerdeki T lenfositlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az CXCR3 eksprese ettiği CD4 ve CD8(+) lenfositlerde gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada HCV ile enfekte karaciğerde İP-10 protein ekspresyonu ve İP-10'un hücrel kaynağı immünohistokimyasal olarak belirlemek için incelenmiştir (53). Son çalışmalar HCV ile enfekte karaciğerde İP-10'un ana kaynağı olarak hepatosit veya sinüzoidal endotelial hücreler gibi farklı hücreleri belirtmişlerdir (50). Yapılan bu çalışmada İP-10'un ana kaynağının Shields ve arkadaşlarının belirttiği gibi sinüzoidal endotelial hücreler olmadığı, hepatositlerde üretildiği gösterilmiştir (53).

İP-10 ile ilgili yapılan bir diğer çalışmada 102 HCV'ye bağlı kryoglobulinemisi olan hasta, 102 kryoglobulinemisi olmayan HCV (+) hasta ve 102 sağlıklı kontrolün serum İP-10, TNF- α , İFN- γ analiz edilmiştir. Kryoglobulinemik hastalarda serum İP-10 düzeyleri kontrol grubuna ve kryoglobulinemik olmayan HCV(+) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kryoglobulinemik olan hastalardan aktif vaskülit bulunan 30 hastada İP-10 düzeyi anlamlı olarak vaskülit olmayanlara göre daha yüksekti (114).

İP-10, genotip 1 ile enfekte KHC'li hastalarda kalıcı virolojik yanıtı belirlemek için bir belirteç olmakla birlikte, HCV ile enfekte hepatosit ve çevresinin sitotoksik CD8 T hücrelerinin toplanmasıyla oluşan hepatoselüler hasarın ve antiviral efektör mekanizmanın önemli bir komponenti olabilir. İP-10/CXCR3 etkileşim yolağına müdahale edilebilecek reaktiflerin geliştirilmesi Hepatit C enfeksiyonu tedavi stratejisi için kullanışlı olabilir.

6. SONUÇLAR

1. HCV genotip analizi yapılan 55 hastadan 43'ünün (%78.2) genotipi 1b, 6'sının (%10.9) 1a, 5'inin (%9.1) genotip 4a idi. Bir hastanın (%1.8) genotipi belirlenemedi.
2. Hastaların tedavi öncesi İP-10 değerleri ile karaciğer fibrozisi arasında anlamlı sınıra yakın bir ilişki vardı. Ayrıca tedavi öncesi ALT düzeyleri ile karaciğer fibrozisi arasında ve tedavi öncesi ALT ve İP-10 değerleri arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon vardı.
3. Tedavi öncesi İP-10 değerleri ile karaciğer biyopsisinde görülen HAİ ve nekroinflamatuvar aktivite arasında ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.6$, 0.26).
4. Hasta grubunda hızlı viral yanıt oranı %56.7, erken viral yanıt oranı %80, tedavi sonu yanıt %70, kalıcı virolojik yanıt %53.3 idi.
5. Tedavi öncesi İP-10 düzeyi ile erken viral yanıt ve kalıcı viral yanıt arasında anlamlı ilişki bulundu.
6. Tedavi öncesi İP-10 değeri küçük olan hastalarda kalıcı viral yanıt oranı İP-10 değeri büyük olan hastalara göre istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti.
7. Karaciğer histolojisindeki evreye göre hastalar karşılaştırıldığında İP-10 değeri küçük olan grup ile büyük olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. İP-10 değeri küçük olan hasta grubunda evre daha küçüktü.
8. Hastalar nüks zamanları açısından karşılaştırıldığında İP-10 değeri küçük olan hasta grubunda nüks daha az görüldü.

9. Hasta grubunda tedavi öncesi İP-10 ortalaması olan 339 pg/mL ölçüt alındığında KVV için PPV %78.5, NPV %68.75, EVY için PPV %92.85, NPV %31.25 idi.
10. Hasta grubunda tedavi öncesi İP-10 düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksekti. Kayseri ve çevresinde yaşayanlarda İP-10 düzeylerinde çok yüksek ve çok düşük değerler yoktu.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Geneva. Weekly Epidemiological Record 1997;72:341-348.
2. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). Viral hepatitis. Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing. 2005:407-425.
3. Lauer GM, Alker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345(1):41-52.
4. Miller R H, Purcell R H. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:2057-2061.
5. Türkoğlu S. Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 186-198.
6. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Hepatitis C Virus. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition volume 2, 2000; 1737-1742.
7. Weiner A J, Brauer M J, Rosenbalt J, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. Virology 1991;180: 842-848.
8. Taniguchi S, Okamoto N, Sakamoto M, et al. A structurally flexible and antigenically variable N-terminal domain of the hepatitis C virus E1/NS1 protein: implications for an escape from antibody. Virology 1993;195: 297-301.
9. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Churchill Livingstone, 2005: 1951-1981.
10. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Hepatitis C Virus. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition volume 2, 2000; 1737-1742.
11. Durmaz R. HCV mutasyonları. Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 169-174.
12. Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistence and pathogenesis of hepatitis C virus. Trends in Microbiology 1999; 7:402-410.

13. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Hepatit C virüsü. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1377-1396.
14. Prof. Dr Emin Tekeli, Prof Dr. İsmail Balık. Viral hepatit 2003:189-190.
15. Abacıoğlu H . Hepatit C virüsünün virolojik ve moleküler özellikleri. Aktüel Tıp Dergisi 1997;2:143-150.
16. Pawlotsky J M, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, et al. Relationship between HCV genotypes and routes of transmission in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 1994;21: 38.
17. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. Hepatology 1994;20: 1137-1143.
18. Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (ed'ler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Yayını, 2002;1377-1400.
19. Farci P, Strazzera R, Alter HJ, et al. Early changes in hepatitis c viral quasispecies during interferon therapy predict the therapeutic outcome. Proc National Academy of Sciences USA 2002; 99:3081-3086.
20. Kanazawa Y, Hayashi N, Mita E, et al. Influence of viral quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients. Hepatology 1994;20: 1121-1130.
21. Gomez J ve ark. Hepatitis C viral quasispecies. J Viral Hepat 1999; 6: 3-16.
22. Rehmann B. Hepatitis C. Why most people don't recover. Acute and chronic liver diseases: Immunologic mechanisms and therapy. AASLD Postgraduate Course 2005:58-63.
23. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, Purdie DM, Jonsson JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. Hepatology 2000;31:828-833.
24. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Miyagi T, Suzuki T, Kanazawa Y, Hiramatsu N, Hayashi N. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/NKG2A leads to altered NK cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. J Immunol 2004;173:6072-6081.

25. Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann KA, Purcell RH, Chisari FV. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003;77:68-76.
26. Auffermann-Gretzinger S, Keeffe EB, Levy S. Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection. *Blood* 2001;97:3171-3176.
27. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, Davis AR, Greenberg HB, Hoofnagle JH, Liang TJ, Alter H, Rehermann B. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2002;169:3447-58.
28. Kittlesen DJ, Chianese-Bullock KA, Yao ZQ, Braciale TJ, Hahn YS. Interaction between complement receptor gC1qR and hepatitis C virus core protein inhibits T-lymphocyte proliferation. *J Clin Invest* 2000;106:1239-1249.
29. Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, Miller JL, Manns MP, Rehermann B. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nature Med* 2000;6(5):578-582.
30. Logvinoff C, Major ME, Oldach D, Heyward S, Talal A, Balfe P, Feinstone SM, Alter H, Rice CM, McKeating JA. Neutralizing antibody response during acute and chronic hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10149-10154.
31. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR, Mushahwar IK, Desai SM, Miller RH, Ogata N. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992;258:135-140.
32. Baggiolini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunol Today* 2000;21:418-20.
33. Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997;90: 909-928.
34. Clark-Lewis I, Dewald B, Geiser T, Moser B, Baggiolini M. Platelet factor 4 binds to interleukin 8 receptors and activates neutrophils when its N terminus is modified with Glu-Leu-Arg. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3574-3577.
35. Loetscher P, Seitz M, Baggiolini M, Moser M. Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes. *J Exp Med* 1996;184:569-577.

36. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997;277:2005-2007.
37. Lodi PJ, Garrett DS, Kuszewski J, Tsang ML, Weatherbee JA, Leonard WJ et al. High-resolution solution structure of the beta chemokine hMIP-1_β by multidimensional NMR. *Science* 1994;263:1762-1767.
38. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC, Colby TJ, Rybicki A, Hadley TJ et al. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor. *Science* 1993;261:1182-1184.
39. Tanaka Y, Adams DH, Hubscher S, Hirano H, Siebenlist U, Shaw S. T-cell adhesion induced by proteoglycan-immobilized cytokine MIP-1 α . *Nature* 1993;361:79-82.
40. Proost P, Wuyts A, van Damme J. The role of chemokines in inflammation. *Int J Clin Lab Res* 1996;26:211-223.
41. Baggiolini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunol Today* 2000;21:418-420.
42. Grady T, Liang P, Ernst SA, Logsdon CD. Chemokine gene expression in rat pancreatic acinar cells: early event associated with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:1966-1975.
43. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996; 98: 706–714.
44. Dumoulin FL, Bach A, Leifeld L et al. Semiquantitative analysis of intrahepatic cytokine mRNAs in chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1997; 175: 681–685.
45. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology* 1999; 30: 595–601.
46. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 97–104.
47. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289–293.
48. Klugewitz K, Adams DH, Emoto M, Eulenburg K, Hamann A. The composition of intrahepatic lymphocytes: shaped by selective recruitment? *Trends Immunol* 2004; 25: 590–594.

49. Liu L, Kubes P. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment: organ-specific mechanisms of action. *Thromb Haemost* 2003; 89: 213–220.
50. Shields PL, Morland CM, Salmon M, Qin S, Hubscher SG, Adams DH. Chemokine and chemokine receptor interactions provide a mechanism for selective T cell recruitment to specific liver compartments within hepatitis C-infected liver. *J Immunol* 1999; 163: 6236–6243.
51. Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood* 2000; 95: 3032–3043.
52. Neville LF, Mathiak G, Bagasra O. The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): a novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 207–219.
53. Harvey CE, Post JJ, Palladinetti P et al. Expression of the chemokine IP-10 (CXCL10) by hepatocytes in chronic hepatitis C virus infection correlates with histological severity and lobular inflammation. *J Leukoc Biol* 2003; 74:360–369.
54. Romero AI, Lagging M, Westin J et al. Interferon (IFN)- gamma -Inducible Protein-10: Association with Histological Results, Viral Kinetics, and Outcome during Treatment with Pegylated IFN- alpha 2a and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Infect Dis* 2006; 194: 895–903.
55. Diago M, Castellano G, Garcia-Samaniego J et al. Association of pretreatment serum interferon inducible protein 10 levels with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2006; 55: 374–379.
56. Dustin LB, Rice CM. Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C. *Annu Rev Immunol*, 2007;25:71-99
57. M. Zeremski, L. M. Petrovic, A. H. Talal. The role of chemokines as inflammatory mediators in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 2007, 14, 675–687.
58. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38(Suppl. 1): 38–53.
59. Şentürk H. HCV enfeksiyonu: Klinik bulgular ve tanı. Tekeli E, Balık İ (ed). *Viral Hepatit* 2003: 222-225.

60. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1606-1612.
61. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005: 1844-1855.
62. Poynard T, Yuen MF, Ratzu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095-2100.
63. Şentürk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C. *Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım.İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu* 2004;38:151-157.
64. Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 894-900.
65. Ersöz G. Ekstrahepatik tutulumlar ve tedavisi. Mezuniyet sonrası eğitim toplantısı.Hepatit C virus enfeksiyonu: Laboratuardan Kliniğe. *Türk Karaciğer AraştırmalarıDerneği 10. Yıl Toplantısı* 2002; 201-215.
66. Yenen OŞ, Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (ed).Akut viral hepatitler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 820-835.
67. Lavillette D, Morice Y, Germanidis G, et al. Human serum facilitates hepatitis C virus infection, and neutralizing responses inversely correlate with viral replication kinetics at the acute phase of hepatitis C virus infection. *J Virol* 2005; 79: 6023-6034.
68. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): 179-184.
69. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356:904-907.
70. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *The New England Journal of Medicine*2001; 344(7):495-500.
71. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Hepatitis C Disease Management Guide. PDR 2005. *Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. . AASLD Practice Guideline*. 2005 Third Edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005; 201-241.

72. Çakaloğlu Y. C hepatiti tedavisi. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 226-236.
73. Balık İ. Kronik hepatit C'de güncel standart tedavi. Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım derneği 2005; 242-248.
74. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004;39:1147-1171.
75. Eddleston ALWF and Dixon B: Interferons intreatment of chronic viral infection of the liver ,1. edit,UK Penine Press 1990; 281-284.
76. Samuel CE. Antiviral Actions of interferons. Clinical Microbiology Reviews 2001;14(4):778-809.
77. Dianzani F, Antonelli G,Capobianchi MR.Biological basis for the clinical use of interferon.J hepatol 1990;(suppl 1) :5-10.
78. Ikeda K,Saitoh S, Suziki Y,et al. Interferon decreases hepatocellular carsinogenesis in patients with cirrosis caused by hepatitis B virus: a pilot study. Cancer 1998;82:827-835.
79. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al.Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT).Lancet 1998;352:1426-1432.
80. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Çalışma grubu. Viral hepatit tanı ve tedavi rehberi. Antalya, 17-19 Eylül 2004;88-89.
81. Ishak K, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22: 696-699.
82. Smith DB, Simmonds P: Review: Molecular epidemiology of hepatitis C virus. J.Gastroenterol Hepatol 1997;12:522–527.
83. Altindis M, Yilmaz S, Dikengil T ve ark. Seroprevalence andgenotyping of hepatitis B, hepatitis C and HIV among healthy population and Turkish soldiers in Northern Cyprus. World J Gastroenterol. 2006;12:6792–6796.
84. Selcuk H, Kanbay M, Korkmaz M ve ark. Distribution of HCV Genotypes in Patients with End-Stage Renal Disease According to Type of Dialysis Treatment. Dig Dis Sci 2006; 51:1420–1425.

85. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436:967–972.
86. Kakumu S, Yoshioka K, Tanaka K et al. Long-term carriage of hepatitis C virus with normal aminotransferase after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1993; 41: 65–70.
87. Yoshioka K, Aiyama T, Iwata K et al. Serial quantitation of serum core protein and viral RNA of hepatitis C virus after interferon therapy: increase in viral loads in biochemical responders. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1305-1309.
88. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, et al. Peg-Interferon Alpha-2a versus Peg-Interferon Alpha-2b in Nonresponders with HCV Active Chronic Hepatitis: A Pilot Study *Journal of Interferon & Cytokine Research*. October 2008, 28(10): 623-630.
89. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.
90. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
91. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
92. M Sjogren, Fileta B, Reinhardt B et al . Sustained Virologic Response Rates from a Randomized Trial of HCV Genotype-1 Subjects Treated with Either Consensus IFN and Ribavirin or Pegylated Interferon alfa-2b and Ribavirin. Abstract 851. 56th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. November 11-15, San Francisco, CA. 2005;869-872.
93. Moriyama M, Arakawa Y. Treatment of interferon-alpha for chronic hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother* 2006 Jun;7(9):1163-1179.
94. Roe B, Coughlan S, Hassan J, et al. Elevated Serum Levels of Interferon-g-Inducible Protein-10 in Patients Coinfected with Hepatitis C Virus and HIV *The Journal of Infectious Diseases* 2007; 196:1053–1057.
95. Narumi S, Tominaga Y, Tamaru M et al. Expression of IFN-inducible protein-10 in chronic hepatitis. *J Immunol* 1997; 158: 5536-5544.

96. Butera D, Marukian S, Iwamaye AE, et al. Plasma chemokine levels correlate with the outcome of antiviral therapy in patients with hepatitis C. *Blood* 2005; 106:1175–1182.
97. Larrubia JR, Calvino M, Benito S et al. The role of CCR5/CXCR3 expressing CD8+ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2007;47: 632-641.
98. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13:372–374.
99. Leroy V, Vigan I, Mosnier JF et al. Phenotypic and functional characterization of intrahepatic T lymphocytes during chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 829-841.
100. Sillanpaa M, Kaukinen P, Krister M, et al. Hepatitis C virus proteins interfere with the activation of chemokine gene promoters and downregulate chemokine gene expression. *Journal of General Virology* 2008; 89, 432–443
101. Bach N, Thung SN, Schaffner F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis *Hepatology* 1992;15,572-577.
102. Adams DH, Lloyd AR. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines *Lancet* 1997;349,490-495.
103. Liaw YF, Lee CS, Tsai SL, et al. T-cell-mediated autologous hepatocytotoxicity in patients with chronic hepatitis C virus infection *Hepatology* 1995;22,1368-1373.
104. Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.
105. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 108-115.
106. Wan L, Kung YJ, Lin YJ, et al. (2008) Th1 and Th2 cytokines are elevated in HCV-infected SVR(-) patients treated with interferon- α . *Biochemical and Biophysical Research Communications* 379, 2009; 855–860.
107. Juan RL, Benito-Martínez S, Calvino M, et al. Role of chemokines and their receptors in viral persistence and liver damage during chronic hepatitis C virus infection *World J Gastroenterol* 2008 ; 14(47): 7149-7159.
108. Bièche I, Asselah T, Laurendeau I, et al. Molecular profiling of early stage liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. 2005; 332: 130-144.

109. Koo BC, McPoland P, Wagoner JP, et al. Relationships between hepatitis C virus replication and CXCL-8 production in vitro, *J. Virol.* 80 ,2006; 7885–7893.
110. Bigger CB, Guerra B, Brasky KM, et al. Intrahepatic gene expression during chronic hepatitis C virus infection in chimpanzees, *J. Virol.* 78,2004; 13779–13792.
111. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol. Today* 19, 1998;568–574.
112. Taub DD, Sayers TJ, Carter CR, Ortaldo JR. Alpha and beta chemokines induce NK cell migration and enhance NK-mediated cytotoxicity. *J. Immunol.* 1995;155, 3877–3888.
113. Patzwahl R, Meier V, Ramadori G et al. Enhanced Expression of Interferon-Regulated Genes in the Liver of Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection: Detection by Suppression-Subtractive Hybridization. *Journal Of Virology*, Feb. 2001, 1332–1338.
114. Alessandro A, Clodoveo F, Poupak F, et al. High Values of CXCL10 Serum Levels in Mixed Cryoglobulinemia Associated With Hepatitis C Infection. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2488–2494.

EKLER

EK-1

Çalışmaya alınan hasta isim listesi

Dosya No:

1) S. G.	1232849
2) A. Ş.	1524011
3) K. A.	1461913
4) Z. Y.	1141298
5) N. I.	1246145
6) A. Ş.	1392050
7) A. K.	1488355
8) M. A.	1538249
9) K. D.	1509212
10) S. K.	1456946
11)H. D.	1467595
12) M. E.	1561090
13) A. Ş.	1244202
14) A. M.	1445627
15) S. T.	1572144
16) M. S.	1136945
17) M. S.	1539585
18) R. T.	1238203
19)S. F.	1429356
20) G. Y.	1284486
21) L. Ç.	1601320
22) H. A.	1538224

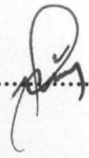
23) A. K.	1239154
24) R. A.	1538283
25) E. K	629234
26)F. D.	1538082
27) Z. B.	1665690
28) D. B.	1081159
29) E. Ü.	1517414
30) A. A.	649348

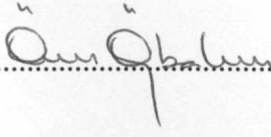
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

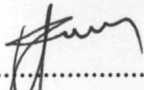
Arş. Gör. Dr. Mehmet BÜYÜKBAKKAL'a ait, 'KRONİK C HEPATİT'Lİ HASTALARDA ERKEN VE KALICI VİROLOJİK YANITI ÖNGÖRMEDE TEDAVİ ÖNCESİ SERUM IP-10 DÜZEYİNİN ÖNEMİ' adlı çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

26/ 05/ 2009

İmza

Başkan: Prof. Dr. Muhammet GÜVEN.....İmza

Üye: Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR..........İmza

Üye: Doç. Dr. Bülent ESER.....İmza

Üye: Doç. Dr. Emine ALP MEŞE..........İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Ramazan COŞKUN.....İmza