

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PEGİNTERFERON VE RİBAVİRİN TEDAVİSİNE YANIT
VERMEYEN KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA
RİBAVİRİN HAZIRLAMA TEDAVİSİ “PRİMİNG” VE
RABEPRAZOLÜN ETKİNLİĞİ**

Dr. Gülseren SEVEN

**GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Kubilay ÇINAR**

**ANKARA
2011**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
UZMANLIK DEĞERLENDİRME FORMU
ORTAK TUTANAK

ADAYIN :
ADI : GÜLSEREN
SEVEN : SEVEN
ANABİLİM / BİLİM DALI: GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
TEZ YÖNETİCİSİ : DOÇ. DR. KUBILAY ÇINAR

Bilim Dalımız Yandal Uzmanlık İhtisasını tamamlayan İç Hastalıkları Uzmanı Dr. Gülseren SEVEN 'in "Peginterferon+Ribavirin Tedavisine Yanıt Vermeyen Kronik Hepatit C Hastalarında Ribavirin Hazırlama Tedavisi "Priming" Ve Rabeprazol Etkinliği" başlıklı tezi Akademik Kurulumuzca uygun görülmüş ve adayın tezi başarılı bulunmuştur.



Prof. Dr. Kadir BAHAR
Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Hakan BOZKAYA
Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Kubilay ÇINAR
Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı

ÖNSÖZ

Eğitim hayatıma katkılarından dolayı başta Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kadir Bahar, Prof. Dr. Selim Karayalçın, Prof. Dr. Cihan Yurdaydın, Prof. Dr. Hakan Bozkaya ve Prof. Dr. Ali Özden'e, tez çalışmam ve asistanlık döneminin pek çok aşamasında desteğini gördüğüm Prof. Dr. Ramazan İdilman ve tez danışmanım Doç. Dr. Kubilay Çınar'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Abdulkadir Dökmeci, Prof. Dr. Necati Örmeci, Prof. Dr. Hasan Özkan, Prof. Dr. Murat Palabıyıklıoğlu, Prof. Dr. Ali Reşit Beyler, Prof. Dr. İrfan Soykan ve Doç. Dr. Mehmet Bektaş'a ve bugüne kadar aralıksız devam eden özveri ve destekleri nedeniyle tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülseren SEVEN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatit C Virüsü Virolojisi.....	3
2.2. Hepatit C Virüsü Yaşam Döngüsü	6
2.3. Hepatit C Virüsü Genotipleri Ve Subtipleri	7
2.4. Hepatit C Virüsü Tanısında Kullanılan Testler	9
2.5. Epidemiyolojisi.....	11
2.6. Hepatit C Tanısı.....	12
2.7. Patogenez.....	13
2.8. Hepatit C Doğal Seyri	15
2.9. Hastalık Progresyonu İle İlişkili Faktörler	17
2.10. Hepatit C Kliniği.	20
2.11. Hepatit C Tedavisi	22
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	31
3.1. Hastalar	31
3.2. Çalışma Dizaynı	31
3.3. Ölçümler	32
3.4. Virolojik Yanıt Parametreleri	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	37
ÖZET.....	38
SUMMARY	40
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	: Alkalın Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
EIA	: Enzim İmmunoassay
EVY	: Erken Virolojik Yanıt
GGT	: Gamaglutamil Transferaz
GVY	: Gecikmiş Virolojik Yanıt
HCV	: Hepatit C Virüsü
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
HVY	: Hızlı Virolojik Yanıt
KHC	: Kronik Hepatit C
KVY	: Kalıcı Virolojik Yanıt
KY	: Kısmi Yanıt
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RIBA	: Recombinant İmmunoblot Test
RT-PCR	: Real Time PCR

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	: Hepatit C Virüs Enfeksiyonun Doğal Seyri.....	15
Şekil 2.2	: Tedavinin Erken Döneminde Viral Yanıtı Göre Virolojik Yanıt.....	26
Şekil 2.3	: Genotip 1 HCV İle Enfekte Hastalarda Tedavi	27
Şekil 2.4	: Genotip 2 Ve 4 HCV İle Enfekte Hastalarda Tedavi.....	28

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Hepatit C Testlerinin Yorumu.....	13
Tablo 2.2. Kronik Hepatit C Hastalarında Fibrozisle İlişkili Faktörler.....	18
Tablo 2.3. Peginterferon Ve Ribavirin Tedavisine Kontrendikasyon	24
Tablo 2.4. Tedavi Yanıt Monitorizasyonu	27
Tablo 4.1. Hasta Özellikleri	33

1. GİRİŞ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu major bir sağlık problemidir ve kronik karaciğer hastalığına yol açar. HCV enfeksiyonunun uzun süreli etkisi oldukça değişkendir ve karaciğerde minimal inflamatuvar değişikliklerden kronik hepatit, yoğun fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinoma (HSK) kadar değişen geniş bir aralıktadır. Dünya çapında 200 milyondan fazla kişinin HCV ile enfekte olduğu ve bunların %80'inin viremik olduğu tahmin edilmektedir. HCV'ye bağlı karaciğer hastalığının tedavisinde son iki dekatta hastalığın mekanizmasının daha iyi anlaşılması, tanısal prosedürlerde önemli gelişmeler, tedavi ve önleyici yaklaşımlarda ilerlemeler nedeniyle önemli gelişmeler kaydedilmiştir. HCV tedavisinde başlıca amaç enfeksiyonunu tedavi etmektir. Bu, tedavi kesildikten sonra saptanamaz düzeylerde HCV RNA elde edilmesi ile mümkündür. Tedavi kesildikten sonra 24 haftada saptanamaz HCV RNA seviyeleri olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt (KVY) sirozu olmayan hastalarda hastalığın iyileşmesiyle ilişkilidir.

Peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyonu kronik hepatit C (KHC) hastalarında standart tedavi rejimidir. Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda standart tedavi ile KVY oranları yaklaşık Kuzey Amerika'da %40 ve Batı Avrupa'da %50'dir. KVY oranları genotip 2, 3, 5 ve 6 ile enfekte hastalarda yaklaşık %80'dir ve genotip 2'de genotip 3, 5 ve 6'dan yüksektir. KVY elde edilen hastalarda fibrozis progresyonu görülmez ve hatta mevcut fibroziste regresyon görülebilir. Karaciğer yetersizliği ve HSK ile ilişkili sağkalım oranları KVY elde edilen sirotik hastalarda, standart tedaviye yanıtız hastalardan daha yüksektir. Böylece, bu hastaların tedavisinde başlıca amaç viral eradikasyon olmalıdır.

Peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtız hastaların aynı tedavi rejimiyle yeniden tedavisi genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda %20'den az kalıcı virolojik yanıtı yol açar ve böylece aynı rejimle tekrar tedavi önerilmemektedir. Alternatif interferon tedavileri ya da doz ve süre değişikliklerinin etkinliği ile ilgili ikna edici veri bulunmamaktadır.

Son zamanlarda, HCV yaşam siklusunun invitro olarak oluşturulduğu HCV enfeksiyon modellerinde, pek çok molekülün HCV'nin yaşam siklusunun herhangi bir basamağını etkileyerek HCV klirensini arttırdığını gösterdi. Bu moleküllerden biri de henüz etki mekanizması tam olarak karakterize edilememiş, bir proton pompa inhibitörü olan rabeprazolün idi. Ayrıca invitro çalışmalar ve bir pilot çalışma ribavirin ön hazırlama tedavisi “priming” ile genotip 1 HCV ile enfekte, peginterferon ve ribavirin tedavisine yanıtız hastalarda, peginterferon ve ribavirin ile yeniden tedavide kalıcı yanıt oranlarınının %50'lere çıktığını öne sürdü.

Bu çalışmamızda amaç, önceki peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtız, genotip 1 HCV ile enfekte KHC hastalarında ribavirin “priming” ve rabeprazolün, peginterferon ve ribavirin kombinasyonuyla etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hepatit C Virüsü Virolojisi

HCV, Flaviviridae ailesine ait Hepacivirus cinsinin bir üyesidir (1). HCV parçacıkları 40-70 nm çap virionu, pozitif tek zincirli lineer bir RNA genomundan oluşur ve genellikle ikosahedral şekilde bulunan nükleokapsid içindedir (2). Bu yapı E1 ve E2 olmak üzere iki farklı glikoproteinden oluşan bir zarf ile çevrilidir. HCV'nin 9,6 kilobazlık genomu kısa bir 5' kodlanmayan bölge (UTR), uzun bir açık okuma çerçevesi (ORF) ve kısa bir 3'UTR olmak üzere 3 farklı bölge içerir. RNA'nın 5'UTR bölgesi yüksek düzeyde korunmuş olup iki bölgeden oluşur: HCV replikasyonu sırasında pozitif zincire bağlanıp uzamasına ("priming") katılan gövdeilmek ("stem-loop") yapısı ve kep bağımsız viral RNA translasyonuna aracılık eden internal ribozomal giriş bölgesi (IRES). ORF bölgesi 9000'den fazla nükleotitten oluşur ve yaklaşık 3000 aminoasitlik bir poliproteini kodlar. 3'UTR, kısa değişken bir bölge olup yaklaşık 40 bazlık bir değişken dizi, değişken uzunlukta bir poli U/UC bölgesi ve yüksek derecede korunmuş 98 nükleotit uzunluğunda bir X bölgesinden oluşur. 3'UTR'de bulunan korunmuş bölgeler (25 bazlık poli (U) bölgesi) 'in vitro' ve 'in vivo' HCV replikasyonu için gereklidir.

2.1.1 Viral Proteinler

HCV translasyonunda yaklaşık 3000 aminoasitlik bir poliprotein oluşturulur. Bu çoklu protein hücresel ve viral proteazlar tarafından dört yapısal (kor proteini, zarf proteinleri E1, E2 ve p7) ve altı tane yapısal olmayan proteine (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) parçalanır.

2.1.1.1 Kor Proteini

N ucundan itibaren yapısal bölgenin ilk ürünü kor proteindir. Kor proteinin N ucundaki D1 hidrofilik bölgesi yüksek miktarda bazik aminoasit içerir. Kor proteini viral nükleokapsidi oluşturan RNA bağlanma proteindir. Kor proteini viral partikül kurulumundaki rolü dışında konakçı hücresinde, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi, apoptozis ve lipid metabolizması gibi çok sayıda biyolojik fonksiyona katılır. Bu biyolojik etkilerin virüse yaşamsal avantajlar sağladığı düşünülmektedir.

2.1.1.2 Zarf Glikoproteinleri

E1/E2 proteinleri viral yüzeyde bulunan zarf glikoproteinleridir. E2, HCV genomunun en değişken bölgesini oluşturur ve bu değişkenlikler etkin nötralize edici antikorlar için büyük sorun yaratır. E2 proteini, virüsün reseptörlere bağlanması için gerekli bölgeyi bulundurur. E1 ve E2'nin C ucundaki transmembran domainler heterodimerizasyonu sağlar. E1 ve E2'nin üç boyutlu yapısının keşfi reseptör bağlanma ve füzyon işlemlerinin aydınlatılması için önemlidir.

2.1.1.3 P7 Proteini

Yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin arasında yer alan p7 proteini *invivo* virüs enfeksiyonu ve enfeksiyöz HCV parçacıklarının hücre içinde üretimi için gerekli bir proteindir. Fakat RNA replikasyonu için gerekli değildir. p7, birincil olarak endoplazmik retikulum (ER) integral membran proteini olarak yerleşmiştir ve N ve C uçları ER lümeninde bulunur. Bu protein oligomerler oluşturarak katyonik kanal aktivitesi gösterir. p7 bu viroporin rolüyle viral parçacık olgunlaşması ve salınması için görev yapabilir.

2.1.1.4 NS2/3 Proteaz

NS2/3 bir otoproteazdır. NS2/3'ün ayrımında NS2 ve NS3'ün N-ucunun üçte birinden oluşan bölge otoproteaz olarak görev alır. NS2/3 proteaz aktivitesi invivo replikasyon için gerekli iken invitro subgenomik replikonun replikasyonunda gerekli değildir. NS3'ten ayrıldıktan sonra NS2'nin başka bir fonksiyonunun olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

2.1.1.5 N3/4A Kompleksi

NS3 bir serin proteazdır. NS3'ün ileri bölgesinde kalan yapısal olmayan tüm proteinlerin kesimi, bu proteininin N ucu bölgesinde bulunan kemotripsin benzeri viral serin proteaz aktivitesi ile gerçekleşir. NS3 proteaz bölgesi HCV poliproteininin etkin olarak işlenmesi için gerekli fakat tek başına yeterli değildir. Bunun için bir diğer protein NS4A kofaktör olarak gereklidir. Aktif proteaz NS3 ve NS4'ü içeren bir heterodimerdir.

2.1.1.6 NS4B

Yüksek derecede hidrofobik özelliklere sahip NS4B, HCV'ye ait proteinler arasında işlevi en az bilinenler arasındadır. Bu protein HCV replikasyon kompleksi için gerekli olan membranımsı ağ ("membranous web") oluşumunu uyarmada görev alır. C-ucundaki iki sistein aminoasitinin palmitolasyonu ve oligomerizasyonu sağlar. Ancak oligomerizasyonun rolü tam olarak bilinmemektedir.

2.1.1.7 NS5A

NS5A bir fosfoprotein olup 56 kDa'lık bazal fosforlanmı ve 58 kDa'lık hiperfosforlanmı halleriyle bulunur. NS5A'nın fosforlanmasının HCV hayat

döngüsünde önemli bir role sahip olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar NS5A'nın fosforlanmış halinin HCV RNA replikasyon etkinliğini düzenlediği fikrini vermiştir. Viral replikasyondaki kesin rolü halen anlaşılamamıştır.

2.1.1.8 NS5B

HCV replikasyonu, RNA'nın komplementer eksi-zincirli RNA'nın yapılmasıyla başlar. Daha sonra eksi-zincirli RNA'lardan artı-zincirli RNA'lar oluşur. Bu işlemi RNA bağımlı bir RNA polimeraz (RdRp) olan NS5B yapar. Viral RNA replikasyonundaki önemi nedeniyle antiviral ajanlar için potansiyel hedeftir.

2.1.2 ARFP/F Protein

Genotip 1a'da -2/+1 ribozomal çerçeve kayması sonucunda oluşan HCV kor bölgesinde 160 amino asit boyunda F proteini üretimini sağlayan alternatif bir okuma çerçevesi (ARF) tanımlanmıştır. F proteini in vitro ve in vivo HCV replikasyonu için gerekli değildir. Yeni bir çalışmaya göre, bu proteinde bir veya daha fazla korunmuş ve önemli RNA elementleri vardır. Ancak, F proteininin doğal HCV enfeksiyonunda ifade olup olmadığı ve HCV hayat döngüsünde ne gibi bir rol aldığı henüz bilinmemektedir.

2.2 Hepatit C Virüsü Hayat Döngüsü

HCV'nin hayat döngüsü, virionun özgül reseptöre bağlanması ile başlar. Bugüne kadar, tetraspanin CD81, SR-BI reseptörü, DC-SIGN ve L-SIGN adezyon molekülleri ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü gibi birçok aday molekülün reseptör kompleksinde görev aldığı düşünülmüştür. HCV hayat döngüsü az bilinen bir konudur. Bunun nedeni ise çok yakın bir zamana kadar verimli bir kültür sisteminin olmamasıdır. HCV'nin hücreye girişindeki son aşama klatrin aracılı

endositoz yoluyla olur (3). Endozomla içeriye giren virüs, endozom içindeki pH oranının düşmesiyle kılıf proteinlerinde meydana gelen yapısal değişiklik ve füzyon sonucu sitoplazmaya ulaşır (4). Sitoplazmaya giren kılıfsız kapsid bilinmeyen bir mekanizmayla açılır ve viral RNA sitoplazmaya salınımı olur. HCV RNA sitoplazmada hem poliprotein translasyonu hem de replikasyonu için kullanılır. Replikasyon ve posttranslasyonel işlemler, yapısal olmayan proteinlerden ve perinükleer membrana yakın bulunan konakçı hücre proteinlerinden oluşan membranımsı ağda gerçekleşir. Virionun paketlenmesi ve kurulması için lipid damlacığı (LD) gereklidir. Yeni bir çalışmaya göre; LD, kor proteinleri tarafından aktin hücre iskeleti kullanılarak ER membranına taşınır. LD, ER membranında replikasyon kompleksi ile etkileşir. Bilinmeyen bir mekanizmayla yeni virion kurulur. Yeni virion ER içine doğru tomurcuklanır ve salınım yolunu takip ederek hücreden dışarı çıkar.

2.3 Hepatit C Virüsü Genotipleri ve Subtipleri

HCV yüksek derecede genetik çeşitlilik gösteren bir virüstür. Bunun temel nedeni yüksek replikatif aktivite ve RNA bağımlı RNA polimerazın (RdRp) doğrulama onarımı (“proof-reading”) aktivitesinin eksikliğidir. HCV enfeksiyonu tipik olarak kronik seyreder. Zaman içerisinde mutasyonların birikimi sonucu küçük nükleotid değişiklikleri ile birbirinden ayrılan fakat birbirine oldukça yakın varyantlardan oluşan “quasispecies” meydana gelir. “Quasispecies” enfekte bir bireyde bulunan HCV genom popülasyonunu genetik heterojenitesi olarak tanımlanmaktadır (1). 2005’de filogenetik yöntemlerle HCV’nin 6 genotipi ve çok sayıda subtipi tanımlanmıştır. Genotipler nükleotid düzeyinde birbirinden %31-33 farklılık gösterirken subtipler %20-25’lik bir fark göstermektedir (1).

HCV genotiplerinin bazıları tüm dünyaya dağılmış iken bazı genotipler belirli coğrafik bölgelerle sınırlıdır. Genotip 1, 2 ve 3 Amerika, Avrupa, Avustralya ve Doğu Asya’da (Japonya, Tayvan, Tayland ve Çin) geniş dağılım göstermektedir (5). Subtip dağılımında ise daha anlamlı farklılıklar vardır. Tip 2 tüm dünyada tip 1’e göre daha nadir görülür ve özellikle asemptomatik enfeksiyonlarda sık olduğu ileri

sürülmektedir. Tip 3 ise değişik ülkelerde farklı dağılım göstermektedir ve özellikle İskoç kan donörlerinde, Güney-doğu Asya ülkelerinde ve genç hastalarda saptanmaktadır. Ortadoğu ülkeleri, Mısır ve Orta Afrika ülkelerinin baskın genotipi tip 4'dür. HCV tip 5 özellikle Güney Afrika'da ve tip 6 baskın olarak Güney Doğu Asya'da (Hong Kong ve kısmen Vietnam'da) bulunmaktadır. Son zamanlarda Avrupa'dan yapılan çalışmalarda, genotip 1a ve 3a'da artış, genotip 2a, 2c ve gençlerde 1b'de azalma bildirilmektedir. Bu bulgular damar içi ilaç kullanıcılarında baskın olan genotipin 1a ve 3a olmasından ve bu kişilerin bulaşmada rol oynamasından ve hızlı göç hareketlerinden kaynaklanmaktadır. Ülkemizde de değişik gruplar tarafından değişik zamanlarda HCV genotiplerini belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmış ve baskın HCV genotipi 1b (%68-94) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların hepsi göz önüne alındığında; genotip 1b'nin yanında, %2-19 arasında 1a, %2-5 oranında 2a, %1-4 arasında ise tip 4 bulunduğu bildirilmiştir (6-8). HCV'nin orijinal sınıflamasının ardından devam eden moleküler epidemiyolojik çalışmalar belli bölgelerde daha geni bir çeşitlilik olduğunu göstermiştir. Buna göre HCV'nin NS5B bölgesinin filogenetik analizi HCV'yi yine 6 farklı genotipe ayırmıştır. Yeni tanımlanmış varyantlar belirli coğrafik bölgelerde oluşmaktadır. Örneğin kuzey Afrika'da enfeksiyonlar baskın olarak genotip 2'den oluşurken, Kongo, Gabon gibi orta Afrika ülkelerinde genotip 1 ve 4 baskındır. Genotip 3 ve 6 ise güney ve doğu Asya'da benzer genetik çeşitlilik gösterir. Dizi farklılığının bu endemik motifi Afrika ve Asya'nın bu bölgelerinde HCV'nin yüz yıllardan uzun bir zamandır dolaştığını düşündürmektedir. Bunun aksine, batı ülkelerinde sık görülen varyantlar (genotip 1a ve 1b, 2a, 2b ve 2c) geçen 50-70 yılda kan transfüzyonu, diğer tıbbi yöntemler ve damar içi ilaç kullanıcıları arasında iğne paylaşımı gibi nedenlerle geni bir alanda yayılmıştır. Batı ülkelerinde en sık bulunan genotipler 1a, 1b ve 2a, 2b, 2c'dir. Bunlar aynı zamanda genotip 3a ve 4a ile birlikte tüm genotiplerin atası olarak da değerlendirilebilir. HCV genotipleri arasında homolog rekombinasyon da bildirilmiştir. HCV'nin homolog rekombinasyonunun oluşumu, dünyanın birçok bölgesinde görülen genotip dağılımının çakışması ile kolaylaşır. Damar içi ilaç kullanıcılarının kullanılmış şırıngaları tekrar kullanmaları gibi birincil enfeksiyondan sonra devam eden virüse maruz kalma ve kronik HCV enfeksiyonu sırasında tekrar bir enfeksiyon oluşumuna karşı koruyucu bir

immünitenin olmaması gibi durumlarla HCV riskinin doğal oluşumu rekombinasyon oluşumunu kolaylaştırır. Son zamanlarda Rusya’da damar içi ilaç kullanıcılarında genotip 2k’nın yapısal genlerini ve tip 1b’nin yapısal olmayan genlerini taşıyan geçerli ve hızla yayılan bir rekombinant bulunmuştur. HCV’nin doğru sınıflanması, virüsün evrimi, epidemiyolojisi ve patogenezdaki rolünün ortaya çıkarılması açısından önemlidir. Ayrıca, farklı HCV genotiplerinin interferon tedavisine farklı yanıtları ve bireylerin farklı HCV genotipleri ile eş zamanlı veya farklı zamanlarda tekrar enfekte olabilmeleri de HCV sınıflamasının önemini artırmaktadır. Yapılan sınıflama ile farklı genotipler kesin olarak birbirinden ayırt edilebilmeli ve virüse ait bulunan yeni türler ve rekombinasyonlar sorunsuz olarak bu sınıflamaya dahil edilebilmelidir. HCV’nin dizi çeşitliliğine rağmen farklı genotiplerde bile genlerinin organizasyonu aynıdır. Genotip farklılıklarına neden olan nükleotit değişimlerinin tüm genomda dağılımı, her bir genotipe özgü bir bütünlük gösterir. Bu özellik, HCV genomunun kısa bir parçasının nükleotid dizilimi ile tüm genomun genotipi hakkında kesine yakın bir bilgiye sahip olunmasına olanak vermektedir. Bu amaçla sıklıkla 5’UTR, NS5B ve kor/E1 bölgeleri kullanılmaktadır. HCV’nin en korunmuş bölgesi 5’UTR ile 3’UTR bölgesindeki 99 bazlık yerdir. HCV genomunda en fazla farklılık gösteren bölge ise E2 bölgesidir. Viral genomun heterojenitesi en belirgin şekilde E2/NS1 bölgesinin N ucunda bulunan ve nötralizan antikorların temel hedeflerinden biri olan çok değişken bölge HVR1’de görülür. Viral persistans, immün tanınmadan kaçan HVR1 mutantların sürekli gelişimi ile meydana gelen hızlı evrim sonucu olur. HVR1 karmaşıklığının derecesi antiviral tedaviye yanıtı öngörebilir ve hastalığın derecesi ile ilişkili olabilir.

2.4 Hepatit C Virüsü Tanısında Kullanılan Testler

HCV’nin tanısında kullanılan virolojik testler anti-HCV antikor testleri, HCV RNA viral yükünün ölçümü ve genotipleme testleridir. HCV antikorunun aranmasında bugüne kadar 3 kuşak test “enzyme immune assay” (EIA) kullanılmıştır. Günümüzde kullanılmakta olan 3. kuşak EIA testleri 2. kuşak EIA testinde kullanılan kor ve NS3 antijenlerinin yeniden düzenlenerek bunlara bir de NS5 bölgesine ait bir antijenin

eklenmesiyle oluşturulmuştur. Bu testin duyarlılığı 2. kuşak testine göre daha yüksek olup daha kısa sürede serokonversiyonu saptama olanağı sağlamaktadır. Buna ek olarak rekombinant “immünoblot” testler (RIBA) pozitif EIA sonuçlarını desteklemek amacıyla kullanılır. EIA ucuz ve kullanımı kolay bir testtir ancak akut ve kronik enfeksiyonları ayırt etmez, sadece hastanın HCV ile karşılaştığını gösterir.

HCV’nin saptanmasında veya HCV RNA’nın kantitatif ölçümünde, sinyal amplifikasyonu (örn. dallanmış-“branched” DNA-bDNA) ve hedefin çoğaltılması (örn. klasik revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ‘PCR’ ve real-time ‘RT’-PCR) olmak üzere moleküler biyoloji temelli iki tip teknik kullanılmaktadır. Ticarileştirilmiş bDNA testi, ELISA yöntemine benzer hibridizasyon temeline dayanır ve HCV RNA’nın kantitatif ölçümüne olanak verir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan hedefin çoğaltılması temelli yöntemlerde genomik hedef genelde 5’-UTR’dır. Bu yöntemeye dayalı ticarileştirilmiş testler iyi standardize edilmiştir ve düşük düzeydeki HCV kopyalarının saptanmasına olanak verir. HCV RNA’nın çoğaltılmasına yönelik tüm testler RNA’nın cDNA’ya transkripsiyonu, bunu takiben çoğaltma aşaması ve çoğaltılan ürünlerin kolorimetri ile saptanması aşamalarını gerçekleştirir. Çoğaltılan ürünlerin saptanması aşaması klasik PCR’ı real-time PCR temelli testlerden ayıran aşamadır. HCV RNA’nın saptanması ve kantifikasyonu için geliştirilmiş ve ticarileştirilmiş son testler real-time RT-PCR teknolojisine dayanır. Klasik RT-PCR’den farklı olarak amplifikasyon her bir PCR siklusunda enzimatik reaksiyonla saptanır. Klasik RT-PCR’a göre daha düşük miktarlar da saptanabilir. Ticarileştirilmiş bu teknolojiler örneklerden RNA’nın izole edilmesi (ekstraksiyon) ve amplifikasyonu sürecini birleştiren otomatize platformlar sağlamıştır. Bu testlerle tüm genotipler saptanabilir. Testlerin en büyük avantajı nispeten yüksek duyarlılıktır. Ancak tüm PCR temelli testler gibi, düşük viral yükü olan örneklerde (serum veya plazma) çoğaltamama ve kontaminasyona bağlı yanlış pozitif reaksiyonların oluşması gibi riskleri vardır. Bu nedenle internal kontroller kullanılmalıdır. PCR ve serolojik yöntemler HCV genotiplemesinde de kullanılabilir. Genotipe özgül primerler kullanılarak yapılan PCR sonrası RFLP ve genotipe özgü problerle reverse hibridizasyon yöntemleri de genotipleme için uygun yöntemlerdir. HCV’nin serolojik tiplemesinde, ya göreceli olarak korunmuş kor bölgesinden köken almış sentetik peptidlere karşı geliştirilmiş antikorlar ya da daha değişken olan NS4

bölgesinden köken almış tipe özgü sentetik peptidlere karşı geliştirilmiş antikorlar kullanılmaktadır. PCR'a dayalı yöntemler nispeten daha duyarlı olmakla birlikte her iki yöntemin de olumlu ve eksik yanları vardır. Genotiplemede kullanılan yöntemlerin karşılaştırılmasında, yöntemler arası anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bununla beraber, 5'UTR bölgesinin genotiplemede yetersiz kaldığı durumlar söz konusu olabilmektedir. Ülkemizde görülmemekle beraber bazı genotip 6 dizinleri 5'UTR dizileri bakımından genotip 1a ve 1b ile çok benzerlik göstermektedir. Bizim ülkemizi daha fazla ilgilendiren konu, sıklıkla 5'UTR dizilerinden 1a ve 1b ayrımını yapmada kullanılan 243. nükleotidin bu ayırmda zaman zaman yetersiz kalması durumudur. Benzer sorunlar 2a, 2b ve 2c ayrımında da ya anabilmektedir. Genelde tüm genomu temsil ettiği varsayılarak yapılan küçük bir bölgedeki nükleotid dizilimleri rekombinasyon olaylarının saptanmasında yetersiz kalırlar. Genotiplemede en detaylı ve doğru sonuç kor, E1 ya da NS5B bölgesinin PCR ile çoğaltılıp dizi analizinin yapılması ile elde edilebilir.

2.5 Epidemiyoloji

Dünya popülasyonunun yaklaşık %3'ünün HCV ile kronik olarak enfekte olduğu tahmin ediliyor (9,10). Prevalansı coğrafik bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir. Batı Avrupa'da HCV prevalansı %0.4 ile %3 arasında değişirken Doğu Avrupa ve Orta Asya'da daha yüksektir (11). Amerika'da ise %1.6 olduğu tahmin edilmektedir (12). Mısır en yüksek prevalansa sahip bölgedir (13). 1990'lı yıllardan önce, HCV enfeksiyonu için başlıca geçiş yolu kan transfüzyonu, enjeksiyon işlemleri ve intravenöz ilaç kullanımı idi ve endüstrileşmiş toplumlarda viral kazanımın %70'inden sorumluydu. HCV için kan ürünlerinin enzim immunoassay ya da nükleik asit testleriyle taranması transfüzyona bağlı hepatit C'yi önemli oranda eradike etmiştir. Günümüzde, yeni HCV enfeksiyonları başlıca intravenöz ve nazal ilaç kullanımından ve daha az oranda da güvenilir olmayan medikal ya da cerrahi prosedürlerden kaynaklanmaktadır. Tatuaj ve akupunktur ile parenteral geçiş de bulaşma yoludur. Perinatal ve heteroseksüel geçiş oranı düşüktür (14).

2.6 Hepatit C Virüsü Tanısı

Akut ve kronik HCV enfeksiyonu tanısı için genellikle hem anti-HCV hem de HCV RNA testleri gerekmektedir. Virüs seviyeleri hastalığın yönetiminde yararlı bilgiler sağladığından duyarlı, kantitatif HCV RNA ölçümleri tavsiye edilmektedir. Akut ve kronik HCV enfeksiyonu ayırımı hastanın klinik prezentasyonuna bağlıdır ve bu semptom ya da sarılık varlığı ve alanin aminotransferaz (ALT) artışı öyküsü olup olmadığı ve varsa süresine bağlıdır. Akut maruziyetten sonra, HCV RNA genellikle anti-HCV'den önce serumda saptanabilir: HCV RNA maruziyetten sonra 2 hafta gibi kısa bir sürede saptanabilirken anti-HCV genellikle 8-12 haftadan önce saptanamaz (Tablo 1). Hem anti-HCV hem de HCV RNA'nın pozitif ve ALT seviyesinin yüksek olduğu paternde üç olasılık olabilir. Bunlar: akut hepatit C enfeksiyonu, kronik HCV enfeksiyonu alevlenmesi ve kronik hepatit C enfeksiyonlu bir bireyde akut hepatite yol açan diğer nedenlerdir. Diğer bir patern anti-HCV'nin pozitif ve HCV RNA'nın negatif olduğu durumdur. Bu durum akut HCV enfeksiyonunda geçici HCV RNA klirensi, yalancı pozitif ya da negatif sonuç ya da daha sık olarak HCV enfeksiyonunun iyileşme dönemini gösterebilir. HCV enfeksiyonunun iyileştiğini doğrulamak için 4-6 hafta sonra HCV RNA testinin tekrar edilmesi önerilmektedir. Negatif anti-HCV fakat pozitif HCV RNA ise akut enfeksiyonun erken dönemleri ya da immunsuprese hastalarda kronik enfeksiyonu nadiren de yalancı pozitif HCV RNA sonucunu gösterebilir. Tüm bu durumlarda 4-6 hafta sonra anti-HCV ve HCV RNA testlerinin tekrarı yararlı olacaktır. Son olarak eğer ALT seviyesi yüksek fakat anti-HCV ve HCV RNA negatif ise hem akut hem de kronik HCV enfeksiyonu dışlanabilir ve anti HCV testinin 4-6 ay sonra tekrarlanması gerekir.

Tablo 2.1. HCV testlerinin yorumu

Anti HCV	HCV RNA	Yorum
Pozitif	Pozitif	Akut ya da kronik HCV (klinik duruma bağlı)
Pozitif	Negatif	HCV iyileşmesi, akut HCV enfeksiyonu (düşük viremi dönemi)
Negatif	Pozitif	Erken akut HCV, immunsuprese hastada kronik HCV, yalancı pozitif HCV RNA
Negatif	Negatif	HCV enfeksiyonu yokluğu

2.7 Patogenez

Akut C enfeksiyonundan sonraki altı ay içerisinde hastaların ancak %10-25’inde spontan olarak virus klirensi olabilmektedir. HCV spesifik kuvvetli CD8+ T hücre cevabının akut karaciğer hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu T hücre cevabının akut faz döneminde viremiyi kontrol etmek için geliştiği de bilinmektedir. Hepatit C virusu ile infekte hastaların önemli bir çoğunluğunda kronik hepatit gelişmektedir. Sitotoksik T hücre hasarı kronik C hepatitindeki karaciğer hasarından sorumludur. Kronik inflamasyon sonrasında fibrozis gelişmekte ve bazı hastalarda HSK görülebilmektedir. Karaciğer hasarının önemli bir kısmı immunolojik sistem üzerinden olmaktadır. Fakat histopatolojik olarak steatoz görülmesi direkt sitopatik etkinin olabileceğini de düşündürmektedir. Virusa özgü CD4 + ve CD8+ T hücreleri hem viral kontrolden hem de karaciğer hasarından sorumludur. CD4+ T hücreler antijene özgü B hücre (Th2 profili) aktivitesini kontrol ederek etkili olurlar. Ayrıca CD8+ T hücre cevabı (Th1 profili) üzerinden de etkili olurlar. Akut C hepatiti sırasında HCV antijenleri ile stimüle edilen hastalarda Th1 profili (IFN-gama ve IL-2) cevap oluşturanların, Th2 profili (IL4 ve IL10) cevap oluşturanlara göre virus klirensini daha sıklıkla sağladığı düşünülmektedir. Hatta kronik inflamasyon gelişmiş olanlarda dahi Th 1 cevabı kuvvetli olanların prognozu daha iyi olmaktadır. Klinik çalışmalar immunsuprese hastalarda (karaciğer nakli olan, HIV pozitif gibi)

HCV kliniğinin daha hızlı seyrettiğini ve hastaların daha kısa sürede siroza ilerlediğini göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kronik enfeksiyonda yüksek CD4+ T hücre cevabı ile tamamen hastalık önlenememekle beraber, bazen inflamasyon şiddeti daha az olmaktadır. CD8+ T hücre cevabının kronik inflamasyonda etkisi ise çok net değildir. Fakat karaciğerdeki inflamasyonu IL-10 ve TGF-beta üzerinden azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Bu konu ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Birçok 'natural killer' (NK) hücrelerin de karaciğer hasarından sorumlu olduğunu bilinmektedir. Kronik C hepatitinde karaciğer hasarı sadece bağışıklık sistemi üzerinden olmaz. Hepatit C enfeksiyonu oksidanlarda artış ve hücrelerin antioksidan kapasitelerinde azalma yaparak oksidatif strese yol açar.

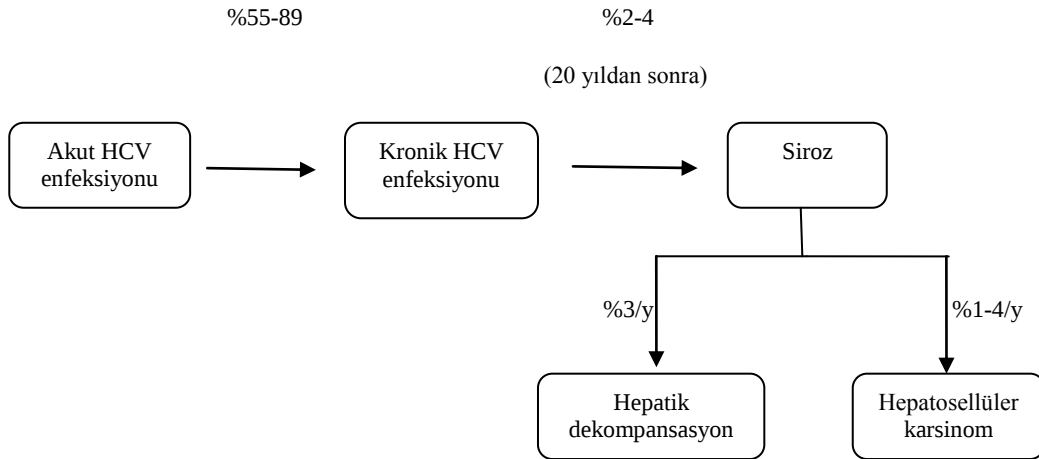
Virusun direkt olarak reaktif oksijen türlerini (speices) (ROS) ve reaktif nitrojen türlerini (RNS) arttırması ve mitokondriyal disfonksiyona yol açması muhtemeldir. ROS'un profibrojenik sitokin olan TGF- β (transforming growth factor) arttırdığı bilinmektedir. ROS ve RNS'nin mutasyonları arttırarak ve hücrel DNA'da hasar yaparak HSK gelişimine yol açması muhtemeldir. Kronik C hepatiti hastalarının yarısından fazlasında hepatosteatoz gelişmektedir. Hepatit C virus core proteinin insülin rezistansına yol açarak karaciğer yağlanmasına yol açtığı tahmin edilmektedir. Hepatit C virusuna bağlı HSK'nın çoğunlukla siroz zemininde gelişmesine rağmen, birçok hepatit C proteininin de onkojenik olduğu bilinmektedir. Core proteini transkripsiyonu ve protoonkogenleri aktive ederek, apoptozu inhibe ederek, growth faktörleri ve reseptörlerini stimüle ederek ve de tümör reseptör genine (p53) etki ile onkojenik etki yapmaktadır. Core ve NS5B proteinlerinin supresör gen olan pRb'yi etkilediği gösterilmiştir.

Sonuç olarak; akut C hepatiti geçiren hastaların çoğunda (%80) kronik enflamasyon gelişmektedir. Bu kadar yüksek oranda kronik hepatit gelişmesinin nedeni net değildir. Fakat bu durum hepatit C virusunun genetik değişkenliğinin olması ve hızlı mutasyona uğraması sonucunda bağışıklık sistemi tarafından tanınmasının zorlaşmasına bağlanabilir. Ayrıca konağın immunolojik özellikleri de buna katkıda bulunabilir. Örneğin İrlandalı kadınlarda yapılan bir çalışmada sadece %55'inde kronik C hepatiti geliştiği görülmüştür. Yine çocuklarda yapılmış bir çalışmada da oran %55 olarak bulunmuştur.

2.8 Hepatit C Doğal Seyri

Akut HCV enfeksiyonu %50-90 hastada asemptomatiktir (15,16). Spontan eradikasyonda yetersizlik semptomatik hepatit varlığı, geçiş yolu ve enfeksiyonun alındığı yaşa bağlı olarak %50-90 hastada görülür (Şekil 1). İlk yapılan çalışmalarda, transfüzyon ile ilişkili akut hepatit C’de spontan virolojik düzelme yaklaşık %15-25 oranında bildirilmiştir. Bir takım farklı popülasyonlarda (HCV ile enfekte kan donörleri, “toplum-kazanımlı” enfeksiyonu olanlar, intravenöz madde alışkanlığı olanlar ve lösemili çocuklar) yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Daha sonra ise enfekte çocuklar, genç kadınlar ve toplum kazanımlı bir kısım hepatit C’li hastalarda yapılan çalışmalarda bu oranın yaklaşık %42-45 arasında olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler enfeksiyonun genç yaşta alınmasının spontan düzelme açısından önemli olduğunu göstermiştir.

Kronik hepatit C’nin progresyonu sıklıkla sessiz olmaktadır. Hastalar genellikle rutin biyokimyasal inceleme ya da kan transfüzyonu öncesi tesadüfen tespit edilirler. Kronik hepatit C’li hastalar devam eden hepatosellüler inflamasyon ile karakterize progresif karaciğer hastalığı açısından risk altında olup, bu hastalarda fibrozis ve takiben siroz (kompanse ya da dekompanse), en sonunda da HSK gelişebilir.



Şekil 2.1. Hepatit C virüs enfeksiyonunun doğal seyri

Yapılan çalışmalarda kriptojenik sirozlularda anti-HCV %8-69 oranında; HCC'li hastalarda ise %6-76 arasında pozitif saptanmıştır. Retrospektif-prospektif çalışmalarda, kan transfüzyonu yoluyla HCV bulaşanlarda kronik hepatit, siroz ve HCC gelişme süresi sırasıyla 13±11 yıl, 21±10 yıl, ve 29±13 yıl olarak verilmiştir. Prospektif çalışmalarda, tipik olarak 30 yıldan daha az süreli olanlarda, kronik HCV'nin progresif bir seyre sahip olduğuna dair net kanıtlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda son-dönem karaciğer yetmezliğinden ölüm sık olmamakla beraber karaciğer yetmezliği ve HCC gelişimi kesin olarak gösterilmiştir. Kesin parenteral temas olan hastaların uzun süreli takiplerini içeren kohort çalışmalarında sadece kalıcı enfeksiyon ve anlamlı karaciğer hastalığı de ile hafif hastalığın ya da enfeksiyonun temizlendiği kişilerin de olabileceği gösterilmiştir.

İlk yapılan çalışmalardan olan, 1991-1993 yılları arasında transfüzyon ile ilişkili non A-non B hepatiti ekinde tanısı konularak takibe alınan ve daha sonra hepatit C için erken serolojik testlerin pozitif saptandığı hasta grubunda yapılan prospektif çalışmalarda siroza ilerleme %7-15.6 arasında bildirilmiştir. Bu çalışmalarda HSK gelişimi %0-1.3; karaciğer ile ilişkili ölüm %1.3-3.7 arasında verilmiştir. Ancak burada takip sürelerinin 7.6-16 yıl gibi kısa dönemleri kapsamaması nedeniyle bu sonuçlardaki oranların düşük olduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmalardan sonraki dönemleri içeren (1990-1998) 5 retrospektif çalışmada ise siroz %17-55, HSK %2-23, ve karaciğer ile ilişkili ölüm %3.7-15 gibi daha yüksek oranlarda bildirilmiştir. Bu çalışmalarda takip aralığı 9-29 yıl arasındadır. Bir çalışmada, transfüzyon yoluyla enfekte olan hastaların, intravenöz ilaç kullananlara göre daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. 1992-2001 yılları arasında yayınlanan, retrospektif-prospektif özellikte ve değişik hasta grupları ve kontaminasyon yollarını içeren çalışmalara bakıldığında ise siroz gelişimi %0.3-15 arasında tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda takip süreleri 9-35 yılı hatta bir çalışmada 45 yılı içermektedir. Bu grup çalışmalarda en dikkat çekici sonuç enfekte çocuklar ve genç kadınlarda en yüksek spontan rezolüsyon oranlarının olması ve siroz veya HSK arasından düşük oranlara sahip olmalarıdır. Bu konu ile ilgili ilk yayınlanan, 1977 yılında kazara enfekte anti-D immünglobulin uygulanan İrlandalı kadınlarla yapılan çalışmada, 18 yıldan daha uzun süreyi içeren takiplerde siroz

gelişimi %2 olarak bildirilmiştir. Buna benzer sonuçlar Almanya'dan yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir. 458 enfekte çocuğun yaklaşık 17 yılı içeren takiplerinde de, yarısında spontan resolüsyon, geri kalanların birisinde de kalıcı ALT yüksekliğinin olduğu tespit edilmiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan 17 hastanın ise sadece ikisinde portal fibrozis görülmesi bu enfeksiyonun genç ya ta alınmasının yavaş progresyon veya spontan resolüsyon açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir. 2001'den sonra yayınlanan daha güncel çalışmalara bakıldığında ise, özellikle Avusturya'lı kan donörlerinde yapılan çalışmada ciddi sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada ortalama 31 yıl önce enfekte oldu u düşünülen hastalarda yapılan biyopsilerde %34 oranında ilerlemiş fibrozis (F3/F4) veya HCC tespit edilmiş olup %7.4 hasta karaciğer transplantasyonuna gitmiştir. Bu hastalarda ölüm oranı, yarısından fazlasında karaciğer hastalığından olmak üzere, %8.2 olarak bildirilmiştir. Bu hastaların büyük kısmının erkek ve alkolizmi de içeren sağlıksız yaşam koşullarına sahip oldukları belirtilmiş olup, özellikle ilk 20 yıldan sonra riskin daha fazla artış gösterdiğine dikkat çekilmiştir.

Kronik hepatit C'de siroz gelişimine kadar sağ kalımda genellikle bozulma görülmez. Kompanse karaciğer sirozu olan 384 hastalık bir seride 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %96, %91 ve %79 olarak verilmiştir. Ancak dekompanse siroz geliştikten sonra 5 yıllık sağkalım şansı %50'lere düşmektedir. Siroz ve komplikasyonları geliştikten sonra tek efektif tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonu olmaktadır.

2.9 Hastalık Progresyonu ile İlişkili Faktörler

Kronik hepatit C'nin histolojik progresyonunu ve takiben HSK gelişimini birçok faktör etkileyebilir. Bu faktörler aynı zamanda akut HCV enfeksiyonundan sonra kronikleşme olasılığının yüzdesi açısından da önemlidir (Tablo 2). Virüsle ilişkili faktörlerin, hepatitin seyrinde kişisel ve çevresel faktörlere göre daha az etkisi olabilir. Yapılan çalışmalarda virus konsantrasyonu ve viral genotip ile karaciğer hasarının ilerlemesi arasında ilişkiyi destekleyen bulgular tartışmalıdır. Buna karşın yaş, ırk ve cinsiyet gibi kişiye ait faktörlerin fibroze ilerlemeyi etkilediği

görülmektedir. Hepatit C'nin doğal seyrinde yapılan model çalışmaları fibrozise ilerlemenin zamanla lineer bir seyir izlemediği; genç yaşlarda progresyonun daha yavaş olduğu ve en hızlı 45-50 yaşlarında olmak üzere 10-15 yıllık peryodlarda bu ilerlemenin hızlandığı belirtilmiştir. Buna sebep olarak yaşlılarda çevresel etkenlere daha çok maruz kalma (özellikle oksidatif stres), hepatik kan akımında azalma veya immün fonksiyonlarda bozulma sayılabilir. Erkek cinsiyetin kronik hepatit C'de fibrozise ilerleme açısından daha eğilimli olduğu yapılan birkaç çalışma ile gösterilmiştir. HSK gelişimi açısından daha yüksek bir oran ve tedaviye daha düşük cevap oranı gösterilse de, paradoksik olarak Afrikan-Amerikanlar'ın siroza ilerleme hızları daha düşük olarak verilmektedir.

Tablo 2.2. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda hepatik fibrozisle ilişkili faktörler

Kabul edilmiş	Olası	İlişkili olmayan
Yaş >40	Artmış hepatik demir yükü	Viral genotip
Alkol kullanımı	Erkek cinsiyet	Viral yük
Hepatit B virüs koenfeksiyonu	Serum ALT seviyesi	
HIV koenfeksiyonu		
İmmüsupresyon		
İnsülin direnci		
Obezite		
Şistozomiazis		
Şiddetli hepatik nekroinflamasyon		
Sigara		
Beyaz ırk		

Özellikle HLA class 1 ve allelleri ve profibrojenik sitokinler olmak üzere bir takım genetik polimorfizmlerin hastalık ilerlemesi üzerine olan etkileri de incelenmiştir. Bu sitokinlerden olan TGF-B1 (transforming growth factor B1) ve anjiotensin fenotipi ile fibrozis derecesi arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiş olup, bu ve benzeri

genetik özelliklerin fibrozis hız derecesini belirlemede önemli parametreler olabileceği düşünülmüştür.

Karaciğer yağlanması, diabetes mellitus ve obezite ile progresyon arasındaki yakın ilişkiler şu anda net bir ekilde rapor edilmektedir. Aynı zamanda HIV, hepatit B veya şistozomiyazis ile koenfeksiyon ve hemokromatozis ile komorbidite de hastalığın progresyonu hızlandıran etkenlerdendir. Alkol kullanımı, kronik hepatit C'li hastalarda, hastalık şiddetini artırır, interferon tedavisine yanıtı azaltır ve HSK gelişme riskini yükseltir. Alkolün, muhtemelen nükleer faktör B promotor aktivasyonu aracılığıyla, direk olarak HCV replikasyonunu arttırdığı düşünülmüştür. Ek olarak, kronik alkol alımı lipid peroksidasyonunu ve sinerjistik olarak fibrogeneziste ve HSK gelişiminde rol alan hepatik tümör nekroz faktör ve transforming growth faktör ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.

Anti-HCV pozitif olan hastaların yaklaşık olarak 1/3'ü normal ALT seviyelerine sahiptir. Bu hastaların birçoğunda histolojik olarak kanıtlanmış hafiften şiddetliye kadar kronik karaciğer hasarı (anlamli fibrozis %22'sinde) ve hatta siroz (%1-6) saptanabilir. Genel anlamda bu hastalardaki hastalık ilerlemesinin yüksek ALT seviyelerine sahip olanlara göre daha yavaş olduğu ve alkol alınmadığı zaman siroza ilerlemenin çok nadir bir olay olduğu kabul edilir. Biyokimyasal aktivasyonun 3 ay ile 10 yılı kapsayan bir süreyi kapsayan zaman içerisinde %15-25 hastada gözlenebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu hastaların 6-12 aylık peryotlarda fizik muayene ve laboratuvar testlerinin tekrarlanması gerekmektedir. Bununla beraber biyopsilerinde hafif kronik hepatit saptananlarda takibin nasıl yapılması gerektiğine dair tartışmalar mevcuttur. Bu hastalarda da ALT değerlerinin takibi önemli gözükmektedir. Çünkü portal fibrozisi olup yüksek ALT değerlerine sahip olanlarda 10 yıl içerisinde köprüleşme fibrozisi ve siroza ilerlemenin kümülatif olasılığı yaklaşık %50 iken; normal ALT ve fibrozisi olmayanlarda bu oran %2 civarındadır. Kronik hepatit C'li hastalarda hastalık progresyonunu tahmin etmede kullanılmak üzere çok değişkenli modeller üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, HCV'ye bağlı değişik histolojik şiddetleri olan 247 hasta klinik ve laboratuvar verileri açısından incelenmiş ve karaciğer yetmezliğinden ölüm, HCC gelişimi ve karaciğer transplantasyonu sonlanmaları açısından istatistiksel olarak

değerlendirilmiştir. Hepatik dekompanseasyon öyküsü (asit, sarılık, hepatik ensefalopati ve varis kanamasından en az biri) ve serum albumin konsantrasyonu, bu sonuçların bağımsız prediktörü olarak belirtilmiştir. Serum albumin konsantrasyonu 4.1 mg/dl'den fazla olan ve dekompanseasyon öyküsü olmayanlarda 5 yıl içerisinde bu sonuçlardan birinin olma şansı %3 iken; bu faktörlerden birisine sahip hastalarda bu oran %6; her ikisine sahip olanlarda ise %40'a kadar yükselmektedir.

2.10 Hepatit C Kliniği

Hepatit C ile enfeksiyon akut ya da kronik hepatit ile sonuçlanabilir. % 20 kadar hastada görülebilen akut hepatit genellikle asemptomatik olmakla beraber %10-20'sinde sarılık, %20-30 kadarında da halsizlik, bulantı, kusma gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Akut hepatit semptomları olan hastalarda bu durum 2-12 hafta arasındaki bir sürede iyileşir. HCV RNA bulaşan 2-3 hafta sonra, anti-HCV ise 15 gün ile 3 ay arasındaki bir sürede pozitifleşir. Genellikle ilk birkaç ayda dalgalanma gösteren serum aminotransferaz değerleri ilk bir ay içerisinde pik değerine ulaşır, yaklaşık % 20 hastada 1000 IU/L'yi aşabilir. Sarılık olan hastalarda serum bilirubin değeri genellikle 12 mg/dl'nin altında olup, yaklaşık bir ay içerisinde düzelir. Karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozulma ve fulminan yetmezlik nadirdir. HIV ile koinfekte olanlarda ve yoğun alkol alım öyküsü olanlarda daha şiddetli bir klinik gidiş gözlenebilir. Ayrıca altta yatan kronik Hepatit B hastalığı da fulminan yetmezlik açısından riski artırır. HCV bulaşık olan %10-50 kadar hastada, HCV RNA'nın negatifleşmesi ve serum ALT seviyelerinin normalleşmesi ile seyreden bir klinik iyileşme gözlenebilir. Ancak akut HCV enfeksiyonu şüphesi olup da başlangıç HCV RNA değerleri negatif saptanan kişilerde en az 12 ay boyunca periyodik olarak tetkiklerinin tekrarlanması gerekir.

Viral kalıcılık oranı olarak en düşük %40-50, en yüksek ise %90-100 gibi oranlarda değişebilir. Bu oran; hastanın yaşı ve cinsiyeti (daha genç ve bayanlarda daha düşük oranda kronikleşme), enfeksiyonun kaynağı ve bulaşın büyüklüğü (intravenöz madde bağımlılarında, kan transfüzyonu yoluyla enfeksiyonu alanlara oranla daha düşük

oranda), kişinin bağışıklık durumu (kronikleşme oranları agammaglobulinemi ve HIV enfeksiyonu gibi immün yetmezlik olan kişilerde daha yüksek) ve ırkı ile (A.B.D’de Afrikan-Amerikanlarda beyazlar ve Hispanik-Amerikanlara göre daha yüksek kroniklik) yakın ilişkilidir. Akut enfeksiyon sırasında semptomatik olup sarılık oluşarlarda, asemptomatik bireylere göre daha yüksek oranda spontan klirens oranı mevcuttur.

Kronik hepatit C’si olan hastalarda yorgunluk şikayeti başta olmak üzere artralji, parestezi, myalji, kaşıntı ya da sicca sendromu gibi semptomlar görülebilsede birçok hasta asemptomatik olup, hastalık tesadüfen tespit edilir. Nonspesifik semptomlar içerisinde depresyon, bulantı, anoreksi, abdominal rahatsızlık ve konsantrasyon güçlüğü de sayılabilir. Ancak unutulmamalıdır ki bu semptomların şiddeti altta yatan karaciğer hasarının derecesi ile ilişkili olmayabilir. Birçok kronik hepatit C hastası hayat kalitesinde anlamlı ve devamlı bir bozulmadan şikayet etmekte, başarılı bir antiviral tedavi ile bu hastalarda belirgin bir iyileşme sağlanabilmektedir. Siroz oluşuktan sonra bu hastalarda artık portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlara ait rahatsızlıklar ve riskler ortaya çıkar (asit, gastrointestinal kanama, ensefalopati vb.). Özellikle portal hipertansiyona ait komplikasyonların görüldüğü ve hepatik sentez yeteneğinin bozulduğuna dair bulguları ortaya çıkanların (hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, protrombin zamanında uzama vb.) hızlıca bir karaciğer transplantasyon merkezine refere edilmesi düşünülmelidir.

HCV bir takım ekstrahepatik hastalığın da nedeni olarak ortaya çıkabilmektedir. Bunlar içerisinde membranoprolifertaif glomerulonefrit, esansiyel miks kriyoglobulinemi, porfiriya kutanea tarda, lökositoklastik vaskülit, fokal lenfositik sialoadenit, Mooren’s korneal ülserleri, liken planus, romatoid artrit, troid hastalıkları, non-hodgkin lenfoma ve diyabetes mellitus gibi hastalıklar sayılabilir. Yapılan bir çalışmada HCV’si olan hastalarda herhangi bir ekstrahepatik bulgu oranı, romatolojik ve deri bulguları daha sık olarak, %38 olarak verilmiştir. Bir çok HCV pozitif hastada organa spesifik olmayan birtakım otoantikorlar da pozitif saptanır [örn; %21 hastada anti-nükleer antikor >1:40; %21 hastada anti-düz kas antikor >1:40, %5’inde anti-liver/kidney mikrozomal antikor]. Kriyoglobulinler %40-50

kadar hastanın serumunda tespit edilebilir. Fakat bu anormallikler ile hastalıklar arasındaki ilişki çok da sık değildir.

2.11 Hepatit C Tedavisi

HCV enfeksiyonunda tedavinin hedefi nekroinflamasyon, fibrozis, siroz, HSK ve ölümü içeren komplikasyonları önlemek için enfeksiyonu eradike etmektir. Tedavinin son noktası KVV'dir. KVV elde edilenlerin %99'unda kür sağlanmış olur. Diğer son noktalar ise KVV olasılığını değerlendirmek ve tedavi süresinin değerlendirmek için standart tedavi boyunca kullanılır. Bunlar: 4, 12 ve 24. tedavi haftasındaki HCV RNA ölçümleridir ve tedavi öncesi HCV RNA seviyeleri ile karşılaştırılarak yorumlanır. HCV eradikasyonu ile nekroinflamasyon durur ve fibrozis progresyonu sirotik olmayan hastalarda önlenir.

Peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile KVV oranları genotip 1 HCV için %42-46'dır ve bu oranlar Avrupa'da Amerika'dan daha yüksektir (15-17). Genotip 2 ve 3 HCV ile enfekte hastalarda ise yaklaşık %76-82'dir. Genotip 2'de KVV oranları 24 haftalık tedavide genotip 3'den daha yüksektir.

KVV'nin en güçlü prediktörleri son zamanlarda belirlenen, kromozom 19'da lokalize olan IL28B genetik polimorfizmi, HCV genotipi ve fibrozis evresidir (18). Yanıtın diğer prediktörleri tedavi öncesi HCV RNA seviyesi, tedavi doz ve süresi, hasta ile ilişkili faktörler (beden kitle indeksi, yaş, cinsiyet, insülin direnci), HIV ya da diğer hepatotrop virüslerle koenfeksiyon, ALT, gamaglutamil transferaz (GGT) ve fibrozis evresini içeren karaciğer hastalığı karakteristikleridir.

Tedavi sonu virolojik yanıt olup daha sonra relaps gelişen ve KVV elde edilemeyen hastalar relapser olarak adlandırılır. Peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi sonrasında relaps oranları yaklaşık %15-25'dir fakat tedavi boyunca HCV RNA'nın negatif saptandığı zamana göre değişir (19). Standart interferon ve ribavirin kombinasyonu sonrasında relaps gelişen hastalarda peginterferon ve ribavirin kombinasyonu ile yanıt oranı yaklaşık %32-53'tür.

Tedavinin 12. haftasında $2 \log_{10}$ IU/mL HCV RNA düşüşü olmayan ya da tedavi boyunca 24. haftaya kadar HCV RNA'sı hiç negatifleşmeyen hastalar olarak adlandırılır. Peginterferon ve ribavirin kombinasyonuna yanıtız genotip 1 HCV enfekte hastalarda aynı rejimle tekrar tedavi ile KVV %4-14'tür (20,21).

Tedaviye başlamadan önce HCV enfeksiyonu ve karaciğer hastalığı arasında nedensel ilişki, karaciğer hastalığının şiddeti ve tedavi öncesi virolojik ve hasta özellikleri belirlenmelidir. Karaciğer hastalığı şiddeti tedaviden önce değerlendirilmelidir. Özellikle sirozlu hastaların saptanması tedaviye düşük yanıt olasılığının belirlenmesi ve HSK surveyansı açısından önemlidir. Klinik siroz kanıtı olanlarda biyopsi yapılması gerekmez ancak ALT seviyeleri sürekli normal olanlarda da önemli fibrozis olabileceğinden biyopsi ALT normal olanlarda da yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisi referans yöntemdir. Transient elastografi kronik hepatit C'li hastalarda fibrozis değerlendirilmesinde kullanılabilir (22,23). Non invaziv belirteçler önemli fibrozisin saptanmasında önerilebilir. Transient elastografi ve non invazif serum belirteçlerinin kombinasyonu tanısal doğruluğı arttırabilir ve biyopsi ihtiyacını azaltabilir.

HCV genotipi antiviral tedaviye başlamadan önce değerlendirilmelidir ve ribavirin dozu ve tedavi süresi buna göre belirlenmelidir (24,25). IL28B gen polimorfizmi genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda peginterferon ve ribavirin tedavisine KVV ile ilişkilidir ancak prediktif değeri düşüktür. Bu polimorfizmler tedaviye yanıt olasılığının değerlendirilmesinde yararlı olmasına rağmen tedavi kararı ya da tedavi süresinin belirlenmesinde önerilmemektedir. Genotip 2 ve 3 HCV enfekte hastalarda ise IL28B polimorfizminin yararı sınırlıdır (26,27).

Peginterferon ve ribavirin tedavisine kesin kontrendikasyonlar; kontrolsüz depresyon, psikoz ya da epilepsi, kontrolsüz otoimmün karaciğer hastalığı (Child-Pugh B 7 ve üstü), gebe ya da kontrasepsiyona isteksiz kadın, şiddetli komorbid durum (kötü kontrollü hipertansiyon, kalp yetersizliği, kötü kontrollü diyabet ve kronik obstruktif akciğer hastalığıdır (Tablo 3). Rölatif kontrendikasyonlar ise anormal hematolojik bulgular (hemogloblin düzeyleri <10 g/dL, nötrofil <1500/mm³,

trombosit $<90.000/\text{mm}^3$), serum kreatinin $>1.5 \text{ mg/dL}$, önemli koroner kalp hastalığı, tedavi edilmemiş tiroid hastalığıdır. Dekompanse sirozlu hastalarda tedavi önerilmemekle beraber Child B sirozlu hastalarda deneyimli merkezlerde, yakın monitorizasyonla tedavi verilebilir.

Tablo 2.3. Peginterferon ve ribavirin tedavisine kontrendikasyon

Kesin	Rölatif
Akut pankreatit	Aktif alkol ya da ilaç kullanımı
Otoimmün hepatit	Aktif enfeksiyon
Yaşam beklentisini kısıtlı komorbid durumlar	Tedavi öncesi Hb $<10 \text{ g/dL}$ (ribavirin için)
İlaçlardan birine duyarlılık öyküsü	Tedavi öncesi nötrofil $<1500/\text{mm}^3$
Gebelik ya da doğum kontrolünde isteksizlik (tedavi boyunca ve sonrasındaki 6 ay)	Tedavi öncesi trombosit $<90.000/\text{mm}^3$
Şiddetli kardiyak hastalık	KontROLSÜZ hipertiroidi ya da hipotiroidi
Şiddetli pulmoner hastalık	Kreatinin klirensi $<50\text{mL/dk}$ (ribavirin dikkat!)
KontROLSÜZ psikiyatrik hastalık	Dekompanse siroz
KontROLSÜZ nörolojik hastalık	Hemoglobinopati
	Oftalmolojik hastalık
	Diğer otoimmün hastalıklar

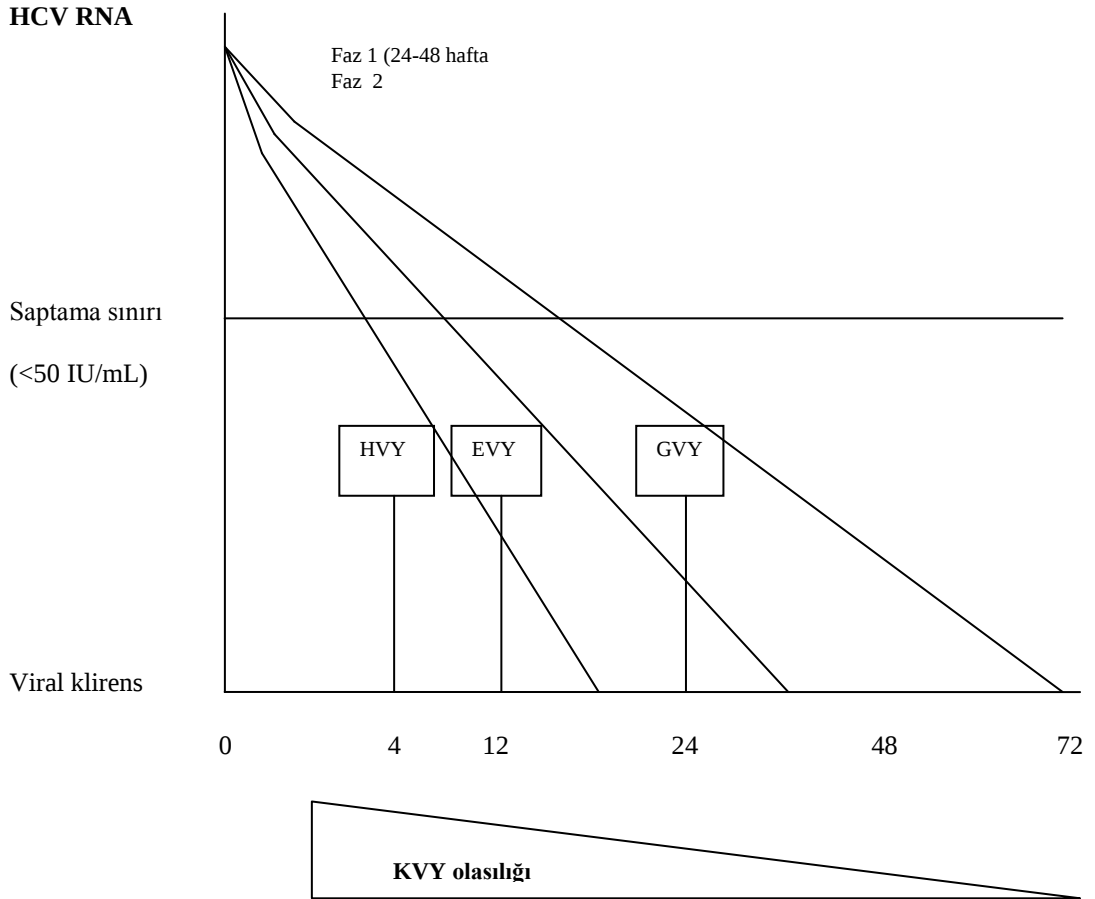
Kompanse kronik hepatit C’li tüm hastalarda ALT seviyesi normal olsa da tedavi düşünülmelidir. İleri fibrozisli hastalarda (Metavir F3-F4) tedavi başlanmalıdır, orta derecede fibrozisi olanlarda tedavi düşünülmesi uygun olur. Hafif hastalığı olanlarda ve özellikle uzun süreli enfeksiyonu olanlarda tedavi riskleri ve faydası arasındaki denge, yeni ilaçlar ve hastanın yaşam beklentisi hesaba katılarak tedavi kararı verilmelidir. Önceki peginterferon ve ribavirin tedavisine yanıtızsız genotip 1 HCV’li hastalarda aynı tedavi rejimiyle SVR oranları %9-15 kadar düşük olduğundan önerilmemektedir (20,21). Bu hastalar yeni ilaçlar için bekletilmelidir. Tedavi yanıtızsız genotip 2 ve 3 HCV ile enfekte hastalar ise yeni tedavi seçenekleri ile tedavi şansı olmadığından aynı rejimle tekrar tedavi edilebilir.

Birinci basamak tedavi iki peginterferondan biri ile beraber ribavirin kombinasyonudur. Peginterferon alfa-2a 180 mcg/h dozda önerilirken peginterferon

alfa-2b 1.5 mcg/kg/h dozunda önerilir. Ribavirin dozu HCV genotipine bağlıdır. Genotip 1 ve 4-6 olanlara 15 mg/kg/g dozunda önerilirken genotip 2 ve 3’de ise 800 mg/g sabit dozda, vücut kitle indeksi (BMI) >25 ya da tedavi öncesi düşük yanıt olasılığı destekleyen faktörlere (insülin direnci, metabolik sendrom, şiddetli fibrozis ya da siroz, ileri yaş) sahip olanlarda kiloya göre ayarlı ribavirin önerilmektedir. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için ardışık HCV RNA ölçümleri tedavi öncesi, tedavinin 4, 12 ve 24. haftalarında ve tedavi sonunda ve tedavi kesildikten 24 hafta sonra KVV’yi değerlendirmek için önerilmektedir. ALT seviyeleri de HCV RNA ile eş zamanlı ölçülmelidir. Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda tedavi öncesi düşük viral yük ve tedavinin 4. haftasında saptanamaz HCV RNA’sı olan hastalarda 24 hafta süreli tedavi endikedir (28-32). Tedavi doz ayarlamaları ve kesilme kararı: Nötrofil sayısı $<750/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$ olduğunda doz azaltılmalı, nötrofil $<500/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $<25.000/\text{mm}^3$ ve kontrol edilemeyen depresyon ortaya çıktığında tedavi kesilmelidir. Nötrofil ve trombosit sayısı artış göstermeye başladığında tedavi düşük dozda tekrar başlanmalıdır. Hemoglobin seviyesi $<10 \text{ mg/dL}$ olduğunda doz azaltılmalı, $<8 \text{ gr/dL}$ olduğunda tedavi kesilmelidir. Ayrıca şiddetli hepatit atakları ve şiddetli sepsiste tedavi kesilmelidir (33-37).

KVV olasılığı direkt olarak HCV RNA’nın saptanamaz olduğu zamanla ilişkilidir (Şekil 1). Tedavinin 12. haftasında HCV RNA’da $2 \log_{10} \text{ IU/mL}$ ’den az düşüş olanlarda KVV olasılığı %2’den az olduğundan tedavi kesilmelidir. Aynı şekilde tedavinin 24. haftasında saptanabilir HCV RNA’sı olan hastalarda da KVV olasılığı %1-3 olduğundan tedavi kesilmelidir (38,39). Tedavinin 12. haftasında HCV RNA’da $2 \log_{10} \text{ IU/mL}$ ’den fazla azalma olan ya da saptanamaz HCV RNA’sı olanlar üç gruba ayrılır (Tablo 4). Genotip 1 HCV’li, hızlı virolojik yanıt (HVY) ve düşük tedavi öncesi viral yükü olanlarda tedavi süresinin 24 hafta, daha yüksek viral yükü olanlarda 48 hafta olması önerilmektedir (Şekil 2) (40,41). Genotip 1 HCV ve erken virolojik yanıt (EVY) olan hastalarda 48 hafta süreli tedavi gerekmektedir (40,42-47). Genotip 1 HCV ve gecikmiş virolojik yanıt (GVY) olan hastalarda ise relaps süresini en aza indirmek için 72 hafta süreli tedavi verilebilir (40,42-47). Genotip 2 ve 3 HCV’li hastalarda HVY ve düşük viral yük varsa tedavi süresi 16 haftaya kısaltılabilir (Şekil 3) (48-51). Ancak ileri fibrozis, siroz, tedavi yanıtını

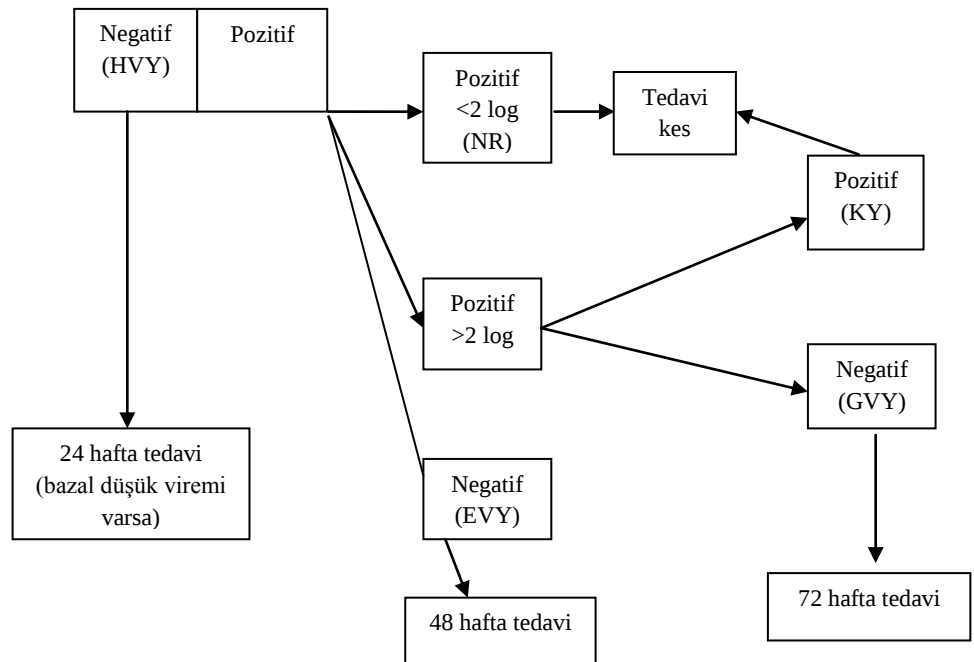
olumsuz etkileyen risk faktörleri (insülin direnci, metabolik sendrom, steatoz) varsa tedavi süresi kısaltılmamalıdır (52-54). Genotip 2 ve 3 HCV'li hastalarda EVY ve GVV ya da negatif risk faktörleri varsa ve 24. haftada HCV RNA negatif ise 48 ya da 72 hafta süreli tedavi düşünülebilir (16).



Sekil 2.2. Tedavinin erken dönemlerinde viril yanıtı göre KVY olasılığı

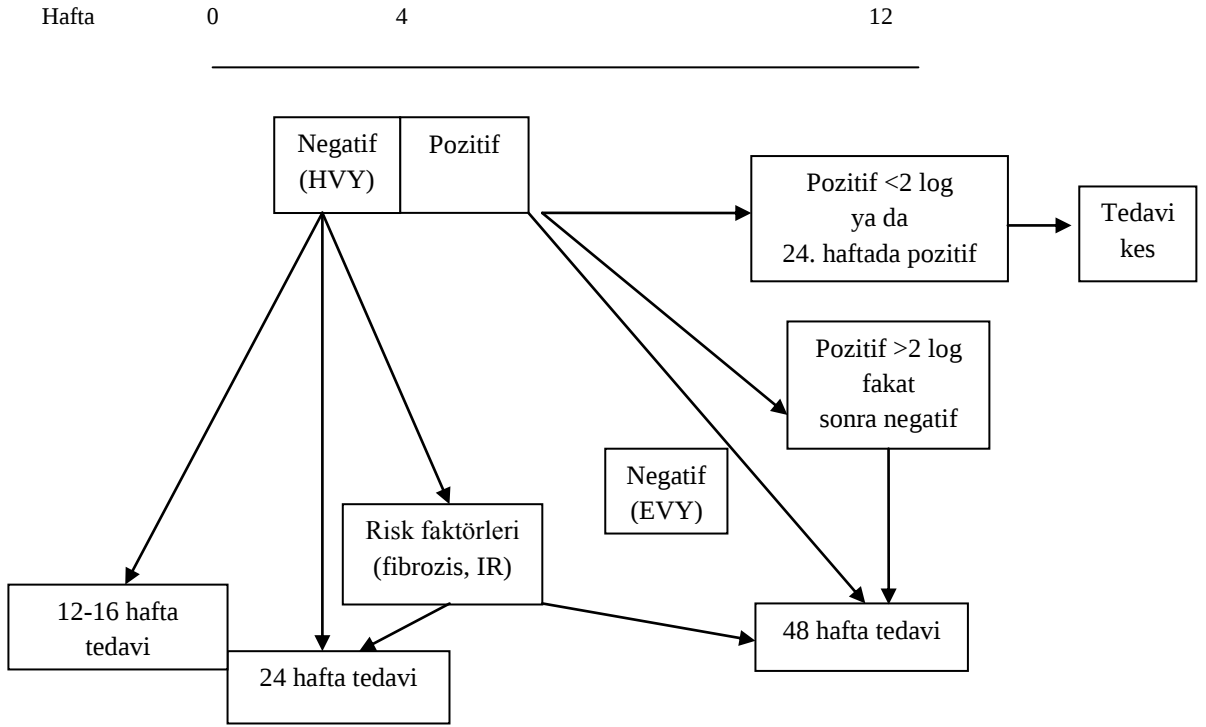
Kalıcı virolojik yanıt (KVY)	Tedavi sonu 24. haftada saptanamaz HCV RNA (<50 IU/mL)
Hızlı virolojik yanıt (HVV)	4. haftada ve sonrasında saptanamaz HCV RNA
Erken virolojik yanıt (EVY)	4. haftada saptanabilir fakat 12. haftada ve sonrasında saptanamaz HCV RNA
Gecikmiş virolojik yanıt (GVY)	2. haftada 2 log'dan fazla azalma fakat saptanabilir HCVRNA fakat 24. haftada ve sonra saptanamaz HCV RNA
Değersiz 'null' yanıt (NR)	Tedavinin 12. haftasında 2 log'dan az azalma
Kısmi yanıtsız (KY)	12. Haftada 2 log'dan fazla azalma fakat 12 ve 24. Haftalarda saptanabilir HCV RNA
Virolojik kırılma (VK)	Virolojik yanıt sonrası tedavi boyunca herhangi bir zamanda HCV RNA pozitifleşmesi

Hafta	0	4	12	24
-------	---	---	----	----



27

HCV RNA



Şekil 2.4. Genotip 2 ve 3 HCV ile enfekte hastalarda tedavi

2.11.1 Akut Hepatit C

Akut hepatit C'li hastaların çoğu asemptomatiktir fakat kronikleşme oranı %50-90 kadardır. Semptomatik hastalık, kadın cinsiyet, genç yaş, klinik semptomların başlamasından sonraki 4 hafta içinde HCV RNA klirensi ve IL28B gen polimorfizmi spontan viral klirens ile ilişkilidir fakat bu parametrelerin hiçbirisi bireysel bazda spontan iyileşmeyi predikte etmez. Akut hepatit C'nin erken saptanması önemlidir ancak zordur. Akut hepatit C'li hastalarda kronik hepatit C'ye progresyonu önlemek için antiviral tedavi düşünülmelidir. Özellikle semptomatik hastalarda genotipten bağımsız %90'ların üzerinde KVV rapor edilmiştir. Semptomların başlamasından 204 ay sonra HCV RNA düzeyleri saptanan hastalarda tedavi başlanmalıdır. Ribavirin KVV oranlarını arttırmadığı için kombinasyon tedavisi önerilmemektedir ancak akut ve kronik hepatit C ayırımı yapılamayanlarda düşünülebilir (13,55-59).

Akut HCV'li hastalarda 4 haftada bir HCV RNA ölçümü yapılması, 12 hafta sonra hala HCV RNA pozitif ise peginterferon alfa monoterapisi (peginterferon alfa-2a 180 mcg/h ya da peginterferon alfa-2b 1.5 mcg/kg/h) başlanması önerilmektedir.

2.11.2 Karaciğer Transplantasyonu Alıcıları

Özellikle gelişmiş Batılı ülkelerde erişkinlerde en sık karaciğer transplant endikasyonu hepatit C'dir (60). Ancak postransplant HCV daima nüks etmektedir, önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Postransplant HCV nüksünün seyri değişkendir, pretransplant hepatit C den daha hızlı ve ciddi seyirlidir. Transplantasyon sonrası nüks HCV'lilerde tedavi hastalık histolojik olarak ortaya çıktığında yapılmalıdır. Tedavi bu konuda deneyimli transplant merkezlerinde yapılmalıdır. Tedavi olarak peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır. Ancak tedavide başarı oranları yüksek değildir. İlaç yan etkileri sık ve ciddidir.

2.11.3 Kronik Böbrek Yetersizliği Olanlarda Tedavi

Böbrek yetmezlikli hastalarda hepatit C tedavisinin rolü belirsizliğini sürdürmektedir. Böbrek yetmezlikli hastalarda ribavirin daha fazla birikmektedir. Ribavirinin oral biyoyararlılığı artar, dağılım volumü azalır, klirensinde azalma olur, hemodiyalizle çıkarılamaz (ancak %4'ü). Bu nedenlerle eritrositlerde daha fazla biriken ribavirin metabolitleri ciddi hemolitik anemi riskini çok artırır. Kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında olan hastalarda ribavirin verilmemelidir (61). Ancak yeni bazı konsantrasyon kontrollü çalışmalar ribavirinin düşük dozda (günaşırı 200 mg) kullanılabileceğini göstermektedir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda şu anda tercih edilen tedavi peginterferon alfa-2a 90 veya 135 mcg /h ya da peginterferon alfa-2b 0.5-1 mcg/kg/h'dır. Bu tedaviyle %40'a yakın KVV elde edilmektedir. Düşük doz ribavirin ilavesi ile KVV daha da artabilir. Yan etkilerin çok, tedaviye

toleransın düşük olması nedeniyle her hastaya tedavi verilmemelidir. İnterferon böbrek transplantlı hastalarda graft kaybına neden olabileceği için kontrendikedir.

2.11.4 Gelecek Tedaviler

Hepatit C virüsüne karşı son zamanlarda direkt antiviral ajanlar ya da yeni spesifik inhibitörler geliştirilmiştir. NS3 proteaz inhibitörleri, NS5A ve NS5B polimeraz inhibitörleri, siklofilin inhibitörleri, yeni interferon formları, ribavirin deriveleri ve terapötik aşılar geliştirilmektedir. Çalışmalar sıklıkla genotip 1 HCV'ye karşı geliştirilmiştir (62). Peginterferon alfa, ribavirin ve HCV polimeraz inhibitörü olan telaprevir ve boceprevir ile ilgili çalışmalar tamamlandı. Bu tedavi seçeneklerinin yakın zamanda, tedavi naif ya da önceki peginterferon ve ribavirin kombinasyonuna yanıtı olmayan genotip 1 HCV enfekte hastalarda onaylanması beklenmektedir. Tedavi naif hastalarda üçlü tedavi ile KYY oranları %27-31 oranında daha yüksektir; telaprevir alan ve 4 ve 12. haftada HCV RNA'sı negatif olanlarda ya da boceprevir alan ve 8 ile 24. haftalar arasında HCV RNA'sı negatif olan hastalarda tedavi süresi 24 haftaya kısaltılabilir (63-66). Kısa süreli tedavi %50-66 hastada mümkündür. Önceki tedaviyle relaps gözlenen hastalarda KYY oranları %75-86 kadar yüksektir fakat kısmi yanıtı olan hastalar için (%50-60) ve null responderlar için (%33) daha düşüktür (67). Üçlü tedaviye yanıt ile ilişkili faktörler ilerlemiş fibrozis ve Afrikan-Amerikan etnik kökendir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Mayıs 2010-Eylül 2010 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Karaciğer Hastalıkları İzlem Polikliniği'nde takip edilen, önceki peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtı 15 kronik hepatit C hastası alındı.

3.1 Hastalar

Çalışmaya kronik hepatit C enfeksiyonu nedeniyle takip edilen, en az 12 hafta süreli önceki peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine virolojik yanıtı olmayan, 18-65 yaş arası, önemli komorbid durumu olmayan, kompanse karaciğer hastalığına sahip, hemogloblin seviyesi kadınlar için ≥ 12 g/dL, erkekler için 13 g/dL, nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $80.000/\text{mm}^3$ olan 15 hasta alındı. Hepatit B virüsü ile koenfeksiyon, dekompanse karaciğer hastalığı, hepatosellüler karsinom öyküsü major dışlama kriterleri idi.

3.2 Çalışma Dizaynı

Çalışma prospektif olarak yürütüldü. Hastalar ilk 4 hafta boyunca ribavirin 'priming' kiloya (<75 kg 1000 mg/g, ≥ 75 kg 1200 mg/g) göre aldı. Daha sonra hastalar peginterferon alfa-2b 1.5 mcg/kg/h + ribavirin 1000-1200 mg/g + rabeprazol 80 mg/g ya da peginterferon alfa-2b 1.5 mcg/kg/h + ribavirin 1000-1200 mg/g olmak üzere iki gruba randomize edildi. Tüm hastalar genotip 1 HCV ile enfekte olduğundan kombinasyon tedavi süresi 48 hafta olarak planlandı.

Doz modifikasyonları klavuzların önerileri doğrultusunda tasarlandı. Hemogloblin, beyaz küre ve trombosit sayısı tedavi boyunca doz modifikasyonu ve güvenirliliği için değerlendirildi. Nötrofil sayısı $<750/\text{mm}^3$ ya da trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$

olduğunda peginterferon alfa-2b dozu 1.0 mcg/kg/h'ya düşürülmesi ve nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ ya da trombosit sayısı $<25.000/\text{mm}^3$ olanlarda ise tedavi kesilmesi planlandı. Ribavirin dozunun hemoglobin düzeyi $<10 \text{ gr/dL}$ olanlarda 200 mg/gün azaltılması, $<8.5 \text{ gr/dL}$ olanlarda ise kesilmesi planlandı.

3.3 Ölçümler

Serum HCV RNA ölçümleri ribavirin 'priming' tedavi öncesi; kombinasyon tedavisi öncesi, tedavi seyri boyunca 4, 12, 24 ve 48. haftalarda; tedavi bitiminden sonra 4, 12 ve 24. haftalarda yapılması, 2, 4, 8. hafta ve daha sonra tedavi süresince 4 haftalık intervallerle ve tedavi bitiminden sonra 4, 8, 12 ve 24. haftalarda hematolojik ve karaciğer biyokimyasal testleri ile değerlendirilmesi planlandı ve advers reaksiyonlar için monitorize edildi. Karaciğer biyopsisinde hepatik inflamasyon skoru Ishak skoru ile derecelendirildi ve evrelendirildi. Karaciğer biyopsisi olmayanlarda siroz tanısı radyolojik incelemede sirotik özellikler ile birlikte trombosit düşüklüğü ya da asit, özofagus varisi gibi portal hipertansiyon komplikasyonlarının olması ile kondu.

3.4 Virolojik Yanıt Tanımlamaları

Tedavinin 4. haftasında kantitatif ölçümlerde HCV RNA saptanmaması hızlı virolojik yanıt (HVY); tedavinin 12. haftasında serum HCV RNA saptanmaması erken virolojik yanıt (EVY) ya da $\geq 2 \log_{10} \text{ IU/mL}$ azalma olması fakat 24. haftada negatifleşmesi gecikmiş virolojik yanıt (GVY) olarak tanımlandı. Tedavi sonu yanıt (TSY) ve kalıcı virolojik yanıt (KVY) sırayla tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 24 hafta sonra HCV RNA saptanmaması olarak tanımlandı. TSY saptananlarda tedavi kesildikten sonra 24 haftada HCV RNA'nın tekrar ortaya çıkması ise relaps olarak tanımlandı. Virolojik yanıt sonrası tedavi boyunca HCV RNA'nın tekrar ortaya çıkması virolojik kırılma (VK), 12. tedavi haftasında HCV RNA'da $2 \log \text{ IU/mL}$ 'den fazla azalma olmaması 'null' response (NR), $2 \log \text{ IU/mL}$ azalmaya rağmen 24. haftada pozitifliğin devam etmesi ise kısmi yanıt (KY) olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 15 hasta alındı. Hastaların demografik ve viral özellikleri tablo 5’de özetlendi. Tüm hastalar daha önce en az bir kez peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi almış ve en az 12 haftalık tedaviye yanıtıydı. Hastaların yaş ortalaması 54.5 ± 6.3 yıl, 5’i erkek cinsiyetti. Hastaların ortalama hastalık süresi 109 ± 60.5 (8-240) ay, ortalama vücut ağırlığı 76.8 ± 18 kg idi.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Yaş	54.5 ± 6.33
Cinsiyet (E/K)	5/10
BMI	28.5 ± 6.4
Hastalık süresi (ay)	109 ± 60.5
HAI	6.4 ± 2.3
Evre	1.86 ± 1.95
ALT (U/L)	66.3 ± 39.5
AST (U/L)	57.4 ± 26.7
ALP (U/L)	81 ± 21
GGT (U/L)	65.4 ± 71.5
Total bilirubin (mg/dL)	0.62 ± 0.22
Beyaz küre (/mm ³)	6400 ± 1996
Hemoglobin (g/dL)	14.5 ± 1.76
Trombosit (x1000/mm ³)	193 ± 61
HCV RNA (log ₁₀ IU/mL)	6.61 ± 0.52

Ortalama tedavi öncesi HCV RNA 6.32 ± 0.52 log IU/mL, ALT 66.3 ± 39.5 , aspartat aminotransferaz (AST) 57.4 ± 26.7 U/L, alkalın fosfataz (ALP) 81 ± 21 U/L, GGT 65.4 ± 71.6 U/L, total bilirubin 0.62 ± 0.22 mg/dL, beyaz küre 6400 ± 1996 (4000-

10.900) / mm³, hemoglobin 14.5±1.76 (12-18) gr/dL, trombosit 193.3±61.1 (80-340) x1000/mm³ idi. Sadece bir hastada klinik olarak siroz mevcuttu, diğerlerinin hiçbirinde histolojik olarak siroz kanıtı mevcut değildi.

Dört haftalık ribavirin ‘priming’ sonrası ortalama HCV RNA, ALT ve hemoglobin düzeylerinde anlamlı azalma oldu. HCV RNA log₁₀ IU/mL azalması 0.36±0.30 log IU/mL (tedavi öncesi 6.32±0.52 log IU/mL, ribavirin ‘priming’ sonrası 5.96±0.48 log IU/mL, p=0.000), ALT azalması 20±32 IU/L (tedavi öncesi 66.3±39.4 IU/L, ribavirin ‘priming’ sonrası 46.3±24.2, p=0.030), hemoglobin azalması 1.16±1.29 gr/dL (tedavi öncesi 14.5±1.76 gr/dL, ribavirin ‘priming’ sonrası 13.3±1.2 gr/dL, p=0.005) idi. Ribavirin ‘priming’ tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edildi, hiçbir hastada eritrosit transfüzyonunu gerektirecek ciddi anemi görülmedi.

Ribavirin ‘priming’ sonrası 8 hasta peginterferon alfa-2b (1.5/mcg/kg/h), ribavirin (1000-1200 mg/g) ve rabeprazol (40 mg günde iki kez) ile 7 hasta ise peginterferon alfa-2b (1.5/mcg/kg/h) ve ribavirin (1000-1200 mg/g) ile tedavi edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, beden kitle indeksi, tedavi öncesi biyokimyasal ve hematolojik parametreler ve HCV RNA düzeyleri bakımından fark yoktu.

Kombinasyon tedavisinin 4. haftasında hiçbir hastada HCV RNA negatifleşmedi. Tedavinin 12. haftasında sadece 3 hastada HCV RNA düzeylerinde 2 log IU/mL’den fazla azalma oldu ancak hiçbirinde HCV RNA negatifleşmedi. Tedavinin 12. haftasında 2 log IU/mL’den fazla HCV RNA azalması olmayan hastalar yanıtı ‘null response’ olarak kabul edilerek tedavileri kesildi. 2 log IU/mL’den fazla HCV RNA azalması olan 3 hastanın sadece 2’sinde 24. haftada HCV RNA negatifti (gecikmiş virolojik yanıt, DVR). Diğer hastada HCV RNA’da 24. tedavi haftasında 1 log IU/mL artış görüldü. Gecikmiş virolojik yanıtı olan hastalardan biri rabeprazol almaktaydı.

Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, vücut kitle indeksi, histolojik aktivite indeksi, fibrozis evresi, ALT, AST, GGT, ALP, total bilirubin, rabeprazol kullanımını içeren parametreler incelendiğinde hiçbir virolojik yanıtla ilişkili bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisi, 48 hafta süre ile genotip 1 HCV ile enfekte kronik hepatit C hastalarında standart tedavidir ve hastaların %40-52'sinde kalıcı virolojik yanıt elde edilir. Bu yanıt oranları büyük oranda yetersizdir ve kronik hepatit C tedavisinde giderek artan oranda bireyselleştirilmiş tedaviler uygulanmaktadır ancak bunların etkinlikleri ile ilgili veriler de kısıtlıdır.

İnvitro ortamlarda HCV yaşam siklusunun oluşturulduğu yeni HCV enfeksiyon modellerinin gelişimi viral yaşam siklusunun her adımını hedefleyen yeni antiviral bileşiklerin keşfedilmesine olanak vermiştir. Son bir çalışmada, farklı klinik endikasyonlarda kullanılan 446 bileşik bu sistemle invitro HCV enfeksiyonunu inhibe etmek için test edildi ve 33 bileşiğin düşük mikromolar ve submikromolar konsantrasyonlarda, herhangi bir toksisiteye yol açmadan antiviral aktiviteye yol açtığı gösterildi (68). Bu bileşiklerden sadece nitazoxanide, nelfinavir ve MK886'nın antiviral etkinliği biliniyordu. Bununla beraber, bileşiklerin çoğunun antiviral etkinliği beklenmiyordu.

Rabeprazol bir asit aktive edici proton pompası olan H^+/K^+ -ATPase inhibitörüdür. Bu sistemde kullanıldığında, henüz bilinmeyen bir mekanizma ile HCV enfeksiyonunu inhibe ettiği görüldü. Bu etkisinin HCV'nin hücreye girişi için gereken endosomal asidifikasyonu bozarak viral girişi engellediği şeklinde yorumlandı.

Bu invitro bulgulara dayanarak, klinik pratikte ulaşılması kolay bir ürün olan rabeprazolün genotip 1 HCV ile enfekte, önceki peginterferon ve ribavirin kombinasyonuna yanıtız kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda viral etkinlik üzerine etkinliğini değerlendirdik.

Dört haftalık ribavirin “priming” tedavisi sonrası HCV RNA düzeyinde ve ALT düzeyinde anlamlı azalma görülmesine rağmen HCV RNA azalması 1 $\log_{10}$

IU/mL'den azdı. Hemoglobin seviyelerinde azalma görülmesine rağmen hiçbir hastada eritrosit transfuzyonu gerektirecek kadar ciddi değildi. Çalışmaya katılan 15 hastanın sadece 3'ünde 12. tedavi haftasında HCV RNA'da 2 log₁₀ IU/mL azalma görüldü, diğer hastaların HCV RNA düzeylerinde anlamlı azalma olmadı ve tedavileri erken sonlandırıldı. Tedaviye devam eden 3 hastanın 24. haftada HCV RNA düzeyleri negatifti. Bu hastaların 2'si aynı zamanda rabeprazol almaktaydı. Virolojik yanıtı predikte eden faktörlerin analizinde virolojik yanıtla ilişkili bir değişken saptanmadı.

Çalışmamızın erken sonuçlarına dayanarak önceki peginterferon ve ribavirin tedavisine yanıtı genotip 1 HCV ile enfekte kronik hepatit C hastalarında ribavirin “priming” ve rabeprazol tedavisinin virolojik yanıt oranlarını arttırmadığını öne sürebiliriz.

6. SONUÇLAR

Genotip 1 HCV ile enfekte, önceki peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtı olmayan kronik hepatit C hastalarında, aynı rejimle tekrar tedavi ile virolojik yanıt oranları %20'lerin altında kalmaktadır.

İnvitro çalışmalarda ve bazı pilot çalışmalarda öne sürüldüğü gibi ribavirin 'priming' tedavisi ile peginterferon ve ribavirin kombinasyonu ile kalıcı virolojik yanıt oranları, genotip 1 HCV ile enfekte, önceki tedaviye yanıtı olmayan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda artmamaktadır.

İnvitro ortamlarda HCV klirensini önemli oranda azaltan moleküllerden biri olan rabepirazol, invivo olarak peginterferon ve ribavirin tedavisi ile kalıcı yanıt oranlarını arttırmamıştır.

ÖZET

PEGİTERFERON VE RİBAVİRİN TEDAVİSİNE YANIT VERMEYEN KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA RİBAVİRİN HAZIRLAMA TEDAVİSİ “PRİMING” VE RABEPRAZOLÜN ETKİNLİĞİ

Amaç: Genotip 1 hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte kronik hepatit C (KHC) hastalarında peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile yaklaşık %50 oranında kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edilmektedir. Daha önce peginterferon alfa + ribavirin kombinasyon tedavisine cevap vermeyen genotip 1 KHC hastalarında, yeniden aynı kombinasyon tedavisine yanıt %4-14 arasındadır. Bu nedenle, KVY alınamayan hastalarda peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisi yeniden düzenlenmekte ve/veya yeni tedavi yaklaşımları denenmektedir. Yakın zamanda, daha önce uygulanan peginterferon alfa + ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtsız genotip 1 KHC hastalarında, ribavirin tedavisinin önceden başlandığı “priming”, takiben peginterferon alfa ve ribavirinin kombinasyonu uygulandığı çalışmalarda antiviral tedavinin etkinliğinin arttığı ve KVY’nin %50’e ulaştığı ileri sürülmüştür.

İnvitro ortamlarda pek çok molekül hepatit C virüs (HCV) klirensini sağlayabilmektedir. Bir proton pompa inhibitörü (PPI) olan rabeprazolün EC₅₀ 1.6 µM değeri ile HCV yaşam siklusuna etkileyerek HCV klirensine yol açtığı invitro çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmada, peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtsız KHC hastalarında, ribavirin “priming” tedavisini takiben 48 hafta süreli peginterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisi ve rabeprazolün etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Hasta-yöntem: Genotip 1 HCV ile enfekte, en az 12 haftalık peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtsız, önemli komorbid hastalığı olmayan ve önceki tedavi ile önemli yan etki gözlenmeyen 15 erişkin peginterferon kombinasyon tedavisine yanıtsız KHC hastası çalışmaya alındı. Tüm hastalar 4 hafta boyunca oral ribavirin (1000-1200 mg/g) ile tedavi edildikten sonra peginterferon alfa-2b 1.5

mcg/kg/hafta + ribavirin 1000-1200 mg/g ve 1:1 rabeprazol 80 mg/g olmak üzere iki gruba randomize edildi. 24 hafta kombinasyon tedavisini tamamlayan hastalar değerlendirilmeye alındı. HCV RNA COBAS Taqman yöntemi ile çalışıldı (Roche Diagnostic, Germany, Saptama düzeyi: <15 IU/mL) .

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 54.5 ± 6.3 yıl, 5'i erkek cinsiyet, ortalama hastalık süresi 109 ay (8-240 ay) idi. Tedavi öncesi ortalama serum ALT ve HCV RNA düzeyi sırasıyla 66.3 ± 39.5 U/L, 6.3 ± 0.52 log₁₀ IU/mL, histolojik aktivite indeksi 6.4 ± 2.3 , fibrozis evresi 1.86 ± 1.95 . Sadece 1 hastada klinik olarak siroz mevcuttu. Başlangıç hasta özellikleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ribavirin öncü tedavi ve kombinasyon tedavisi iyi tolere edildi. Hiçbir hastada yan etki nedeni ile tedavi sonlandırılmadı, eritrosit transfüzyonu gerektiren ciddi anemi gözlenmedi. 4 haftalık ribavirin “priming” boyunca median HCV RNA ve ALT düzeylerinde anlamlı azalma görüldü (-0.36 ± 0.3 IU/MI ve -20 ± 32 U/L, $p < 0.001$, 0.03). Kombinasyon tedavisinin 12. haftasında başlangıç anormal olan serum ALT düzeyi olan 13 hastanın 11'inde (%85) ALT düzeyi normal sınırlara indi (< 37 U/L), 4 hastada serum HCV RNA düzeyinde 2 log IU/mL'den fazla azalma görüldü, 24. haftasında ise 3 hastada serum HCV RNA negatifleşti. Bu 3 hastanın ikisi rabeprazol sodyum almakta idi.

Sonuç: Bu pilot çalışmadan elde edilen sonuçları ile, ribavirin ile öncü tedavinin önceki peginterferon alfa ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtız KHC hastalarında KVV oranını anlamlı arttırmadığı ve rabeprazolün serum HCV RNA düzeyine anlamlı inhibe edici etkisi olmadığını ileri sürebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, genotip 1, yanıtız, ribavirin ‘priming’, rabeprazol

SUMMARY

RIBAVIRIN PRIMING AND RABEPRAZOL EFFICACY OF CHRONIC HEPATITIS C RETREATMENT IN PATIENTS WHO HAD NOT RESPONDED TO PREVIOUS COMBINATION THERAPY

Aim: Combination of peginterferon alfa and ribavirin leads to sustained virologic response in 50% of patients with chronic hepatitis C. Recent treatments are modified and newer therapeutic regimens are under consideration to overcome resistance to peginterferon and ribavirin. Several invitro therapeutic regimens may provide HCV clearance. Invitro studies indicated that rabeprazol; a proton pump inhibitor, may achieve HCV clearance. Ribavirin priming was used to enhance the effectivity of peginterferon and ribavirin and claimed that it has success rate of %50. Our aim is to evaluate the effectivity of ribavirin priming and rabeprazole that was administered to enhance the effectivity of peginterferon and ribavirin combination.

Material- Method: 15 adult patients with chronic hepatitis C that were unresponsive to peginterferon alpha and ribavirin for at least 12 months and without comorbidity or previous adverse reactions. Entire patients underwent to peginterferon alfa-2b 1.5 mcg/kg/w + ribavirin 1000-1200 mg/d ± rabeprazol 80 mg/d therapy subsequent to oral ribavirin priming (1000-1200 mg/g) for 4 weeks.

Results: Ribavirin 'priming' therapy is a well tolerated. None of our patients experienced severe anemia requiring erythrocyte transfusion. Significant reduction was observed in HCV RNA and ALT levels subsequent to ribavirin priming for 4 weeks. None of our patient had HCV RNA level less than <50 IU/ml at the 12nd week of combination therapy. HCV RNA levels of 4 patients reduced for more than 2 log IU/ml HCV RNA levels was remaining negative in 2 of 4 patients at the 24th week of therapy.

Conclusions: We determined that ribavirin priming does not enhance the effectivity of peginterferon alpha and ribavirin combination and rabeprazole therapy has no significant effect on HCV RNA levels.

Key words: Chronic hepatitis C, genotyp 1, non responder, ribavirin priming, rabeprazol

KAYNAKLAR

1. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-73.
2. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med.* 2005;11:791-6.
3. Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L, Wakita T, Dubuisson J, Wychowski C, Rouillé Y. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol* 2006;80:6964-72.
4. Koutsoudakis G, Kaul A, Steinmann E, Kallis S, Lohmann V, Pietschmann T, Bartenschlager R. Characterization of the early steps of hepatitis C virus infection by using luciferase reporter viruses. *J Virol.* 2006;80:5308-20.
5. Simmonds P. Clinical relevance of hepatitis C virus genotypes. *Gut* 1997;40:291-3.
6. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Türkyilmaz AR, Sengezer T, Wend U, Erkan O, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004;149:2115-29.
7. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995;2:297-301.
8. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis.* 2008;12:239-44.

9. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74-81.
10. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567.
11. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148-162.
12. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010;30:342-355.
13. Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008;47:1371-1383.
14. Van de Laar TJW, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIVinfected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010;24:1799-1812.
15. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2002;347:975-982.
16. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C- a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
17. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55:1350-1359.
18. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Proceed with caution peginterferon alpha-2a versus peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C. A systematic review of randomized trials reply. *Hepatology* 2010;52:2241-2242.

19. Sarrazin C, Susser S, Doeiring A, Lange CM, Muller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol* 2011;54:415-421.
20. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-1628.
21. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao-Mello CE, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha 2b a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:97-528.
22. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974.
23. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.
24. Ge DL, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
25. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105-1109.
26. Mangia A, Dalgard O, Minerva N, Verbaan H, Bacca D, Ring-Larsen H, et al. Ribavirin dosage in patients with HCV genotypes 2 and 3 who completed short therapy with peg interferon alpha-2b and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1346-1353.

27. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009;41:1100–1174.
28. Diago M, Shiffman ML, Bronowicki JP, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Pappas SC, et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1897-1903.
29. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-134.
30. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40kD)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43:954-960.
31. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology* 2008;135:451-458.
32. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006;44:97-103.
33. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237-S244.
34. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273-1279.
35. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007;46:371-379.

36. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-1311.
37. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450–1458.
38. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-609.
39. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
40. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43-50.
41. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M, Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naïve genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:25-31.
42. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-1097.
43. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086-1097.

44. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688-1694.
45. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero-Gomez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-460.
46. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. *Gastroenterology* 2010;138:503-512.
47. Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. *Hepatology* 2010;52:1201-1207.
48. Farnik H, Lange CM, Sarrazin C, Kronenberger B, Zeuzem S, Herrmann E. Meta-analysis shows extended therapy improves response of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:884-890.
49. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35-42.
50. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *New Engl J Med* 2005;352:2609-2617.
51. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40 kDa) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;129:522-527.

52. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:553-559.
53. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* 2008;49:634–651.
54. Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721-727.
55. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-999.
56. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
57. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;40:98-107.
58. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology* 2006;43:250-256.
59. Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42:S108–S114.
60. Dienstag JL. Management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;131:332-333.
61. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-687.

62. Peck-Radosavljevic M, Boletis J, Besisik F, Ferraz ML, Alric L, Samuel D, et al. Low dose peginterferon alfa-2a (40KD) is safe and produces a SVR in patients with chronic hepatitis C and end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:242-248.
63. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype1 previous nonresponders and relapsers to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir plus PegIntron/ribavirin. *Hepatology* 2010;52:430A.
64. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010;52:427A.
65. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naïve patients with hepatitis C (HCV) genotype 1: SPRINT-2 final results. *Hepatology* 2010;52:402A.
66. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2b and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010;52:401A.
67. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz EJ, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi ZM, Foster GR, Horban A, Pockros PJ, Van Heeswijk R, de Meyer S, Luo D, Picchio G, Beumont M. Realize trial final results: telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin. Abstract of the International Liver Congress 2011.

68. Gastaminza P, Bauer C, Chisari F. Unbiased probing of the entire hepatitis C virus life cycle identifies clinical compounds that target multiple aspects of the infection. PNAS 2010;107:291-296.
69. Stefano B, Federica B, Valentina F, Liboria L, Enrico R. Ribavirin priming enhances efficacy of chronic hepatitis C re-treatment in patients who had not responded to previous combination therapy. Abstract of the AASLD.