



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

**PEGİLE İNTERFERON/RİBAVİRİN KOMBİNASYON
TEDAVİSİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA
İNTERLÖKİN 28B POLİMORFİZMLERİNİN TEDAVİ
YANITINA ETKİSİ**

Dr. Deniz TEKİN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Candevir ULU**

ADANA-2014



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

**PEGİLE İNTERFERON/RİBAVİRİN KOMBİNASYON
TEDAVİSİ ALAN KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA
İNTERLÖKİN 28B POLİMORFİZMLERİNİN TEDAVİ
YANITINA ETKİSİ**

Dr. Deniz TEKİN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Ashhan Candevir ULU**

ADANA-2014

TEŞEKKÜRLER

Tezimin tüm süreçlerinde desteğini esirgemeyen sayın tez hocam Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Candevir Ulu'ya, Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Hasan S. Z. Aksu'ya, Prof. Dr. Yeşim Taşova'ya, Doç. Dr. Behice Kurtaran'a, Yrd. Doç. Dr. Dr. A. Seza İnal'a, Öğr. Uz. Dr. Süheyla Kömür'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimya anabilim dalındaki çalışmaları sırasında büyük özveri ve özen gösteren Prof. Dr. Abdullah Tuli ve Öğr. Uz. Dr. Ebru Dünder Yenilmez'e teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, servis çalışanlarına ve çalışma süresince verilerin toplanmasında gösterdikleri yakın ilgi ve yardımları için tüm poliklinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden desteğini esirgemeyen tüm aileme, özellikle en zor zamanlarımda bana umut ışığı olan sevgili eşim ve canım kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Deniz TEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatit C Virüsü	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Viroloji ve Seroloji.....	2
2.3.1. Virionun ve Genomunun Yapısı	2
2.3.2. Genotipler.....	4
2.3.3. Serolojik Tanı.....	5
2.3.4. Nükleik Asit Testleri	6
2.3.4.1. Kalitatif Testler	6
2.3.4.2. Kantitatif Testler	6
2.4. Diğer Testler.....	7
2.4.1. Viral Genotip Tayini	7
2.4.2. Karaciğer Biyopsisi ve Fibrozisi Belirleyen Diğer Yöntemler	7
2.5. HCV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Korunma.....	8
2.5.1. Türkiye’de HCV Sıklığı.....	10
2.5.2. HCV’nin Bulaş Yolları	10
2.6. Patogenez	12
2.6.1. Doğal İmmün Yanıt	13
2.6.2. Humoral İmmün Yanıt.....	13
2.6.3. Hücresel İmmün Yanıt	14
2.7. HCV Enfeksiyonunda Klinik	15
2.7.1. Akut HCV Enfeksiyonu	17
2.7.2. Kronik HCV Enfeksiyonu.....	18
2.7.3. Fulminan Hepatit ve HCC.....	19
2.7.4. Hepatit C Enfeksiyonun Ekstrahepatik Bulguları	19
2.7.5. Hepatit B ve HCV	19
2.7.6. Gebelik ve HCV Enfeksiyonu.....	20
2.8. Akut ve Kronik HCV Enfeksiyonunda Tedavi	20
2.8.1. Kronik HCV Tedavisinde Cevabı Belirleyiciler	24
2.8.2. Tedaviye Yanıtsız veya Relaps Gelişen Hastalarda Tedavi.....	26
2.8.3. Yeni Tedavi Rejimleri.....	26
2.8.3.1. Telaprevir.....	27
2.8.3.2. Boceprevir.....	28
2.8.4. Kronik HCV Tedavisinde Yan Etkiler ve Tedavi Takibi	29
2.9. IL28B Polimorfiziminin Klinik Etkileri.....	29
2.9.1. Direk Etkili Antiviral Ajanlarla Tedavi ve IL28B Polimorfizmi.....	34
2.9.2. Türkiye’ de IL28B Polimorfizmine Bakış	35

3. GEREÇ ve YÖNTEM	36
3.1. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması	36
3.2. IL28B Polimorfizmi ve Tek Nükleotid Polimorfizmlerin Belirlenmesi	36
3.2.1. Rs12979860 ve Allelerinin Belirlenmesi	37
3.2.2. Rs8099917 ve allelerinin belirlenmesi.....	39
3.3. İstatiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	42
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Yanıtları.....	42
4.2. Rs12979860 Varyantlarının Viral Yanıt Etkisi	44
4.3. Rs8099917 Varyantlarının Viral Yanıt Etkisi	46
4.4. Diğer Parametrelerin Viral Yanıt Etkisi	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59
EKLER.....	66
Ek 1. Kronik HCV Enfeksiyonunda IL28B ve kodonlarının araştırılması ve tedaviye etkisi - Olgu Bilgi Formu.....	66
Ek 2. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu.....	68
8. ÖZGEÇMİŞ	71

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Histolojik skrolama sistemi	8
Tablo 2. Hepatit C virüsünün bulaş yollar	11
Tablo 3. Kronik HCV tedavi başlama kriterleri	21
Tablo 4. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi kontrendikasyonları	22
Tablo 5. Tedavi cevabını belirleyiciler	25
Tablo 6. HCV tedavisinde geliştirilmekte olan direk etkili antiviral ajanlar	27
Tablo 7. Türkiye’deki IL28B gen polimorfizmi rs12979860 ve rs8099917 dağılımı	35
Tablo 8. Rs12979860 reaksiyon karışımında kullanılan malzemeler	37
Tablo 9. Rs12979860 LightCycler®PCR analiz aşamaları	38
Tablo 10. Rs8099917 Reaksiyon karışımında kullanılan malzemeler	39
Tablo 11. Rs8099917 LightCycler®PCR analiz aşamaları	40
Tablo 12. Kadın ve erkek hastalara ait yaş ortalama ve ortancaları	42
Tablo 13. HCV enfeksiyonu bulaş yolları dağılımı	42
Tablo 14. Tedavi öncesi laboratuvar değerleri.....	43
Tablo 15. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda fibrozis skorları	43
Tablo 16. Kronik HCV tedavisinde izlenen yan etkilerin sıklığı	44
Tablo 17. rs12979860 varyantlarına göre viral yanıt.....	45
Tablo 18. Rs8099917 varyantlarına göre viral yanıt.....	47
Tablo 19. Devamlı değişken olan parametrelerin EVY ve KVV ile ilişkisi.....	48
Tablo 20. Kategorik değişkenler ile EVY ve KVV arasındaki ilişki.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. HCV genom yapısı.....	3
Şekil 2. Genotiplerin coğrafik dağılımı	4
Şekil 3. HCV nin dünyadaki prevalans oranları.....	9
Şekil 4. HCV enfeksiyonun doğal seyri	16
Şekil 5. Akut hepatit C seyri	17
Şekil 6. Genotip 1 ve 4 hastalarında tedavi algoritması.....	23
Şekil 7. Genotip 2 ve 3 hastalarında tedavi algoritması.....	24
Şekil 8. 19.kromozom kolundaki yer alan SNP rs12979860	30
Şekil 9. Etnik gruplara göre Dünya üzerindeki rs12979860 C-T allel dağılımı.....	31
Şekil 10. IL28B genotipinin KVVY üzerindeki prediktif etkisi.....	32
Şekil 11. Rs12979860 allelerinin data analizi.....	39
Şekil 12. rs12979860 varyantlarının viral yanıtı etkisi	46
Şekil 13. Rs8099917 varyantlarının viral yanıtı etkisi	47

KISALTMALAR LİSTESİ

3'UTR	: 3' ucundaki translasyon olmayan bölge
5'UTR	: 5' ucundaki translasyon olmayan bölge
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AD	: Alt değer
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
bdDNA	: Dallanmış DNA yöntemi
CDC	: Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezi
DAA	: Direk etkili antiviral ajanlar
DSM-IV	: Depresyon skalası
ELİSA	: Enzim işaretli immunassay (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EVY	: Erken virolojik yanıt
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
GWAS	: Genome-wide association study
HAİ	: Histolojik aktivite indeksi
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCV	: Hepatit C Virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HLA	: Doku uyumu antijenleri
HVR	: Hypervariable region
HVY	: Hızlı viral yanıt
IFNλ	: İnterferon lambda
IL28B	: İnterlökin 28B
IRES	: İnternal ribosomal entry site
ISG	: İnterferonun stimüle ettiği gen
ITPA	: İnozintrifosfataz
IU	: Uluslararası standart

iv	: Damar içi
Jak	: Sinyal çeviriciler
kb	: Kilobayt
kPa	: Kilopaskal
KVY	: Kalıcı virolojik yanıt
LKM-1	: Liver-kidney mitokondriyal antikor
log	: Logaritma
NK	: Doğal öldürücü hücre
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PEG-IFN	: Pegile interferon
PI	: Proteaz inhibitörü
PY	: Parsiyel yanıt
RBV	: Ribavirin
RİBA	: Recombinant immunoblot assay
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
SNP	: Single nucleotide polymorphism (tek nükleotid polimorfizm)
SS	: Standart sapma
STAT	: Hücre içi yollara etkili transkripsiyon aktivatörleri
STL	: Spesifik T lenfosit
TMA	: Transkripsiyon temelli amplifikasyon
TVY	: Tedavi sonu viral yanıt
UGT1A1	: Bilirubinüridin difosfat-glukuronoziltransferaz
ÜD	: Üst değer
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YVY	: Yavaş virolojik yanıt

ÖZET

Pegile İnterferon/Ribavirin Kombinasyon Tedavisi alan Kronik hepatit C Hastalarında İnterlökin 28B Polimorfizmlerinin Tedavi Yanıtına Etkisi

Amaç: Hepatit C virüsü enfeksiyonu dünya genelinde yaklaşık 210 milyon kişinin enfekte olduğu; kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom ile sonuçlanabilen sağlık sorunudur. Pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu ile % 50 oranında başarı elde edilebilmektedir. Tedaviye yanıtının hastalar arasında değişiyor olması genetik çalışmalara ihtiyaç doğurmuştur. Bu çalışmada kronik hepatit C hastalarında önemli genetik polimorfizm olan IL28B çalışılması ve viral yanıt etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-metod: Bu çalışmaya kliniğimizde takip ve tedavi görmüş 60 kronik hepatit C hastası alınmıştır. Hastalar retrospektif olarak incelenerek pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilmiş ve tedavinin üstünden 6 ay geçmiş hastalar incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri ve tedaviye cevapları kaydedilmiştir. Hastaların kanlarından izole edilen DNA örneklerinden LC 480 Hepatit C IL28B Mutasyon kiti ve LightCycler® 48 cihazı kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu ile IL28B tek nükleotid polimorfizmleri Rs12979860 ve Rs8099917 varyant analizi yapılmıştır.

Bulgular: rs12979860 varyantları çalışıldığında, C/C 13 (% 22,4), C/T 37 (% 63,8) ve T/T 8 (% 13,8) tespit edilmiştir. Kalıcı viral yanıt C/C olan grupta (% 100, n=13), C/C olmayan gruba (% 65,7, n=30) göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,012). Rs8099917 varyantları çalışıldığında ise T/T 29 (% 52,7), T/G 22 (% 40) ve G/G 4 (% 7,3) hastada tespit edilmiştir. Kalıcı viral yanıt T/T olan grupta (% 82,5, n=24), T/T olmayan gruba (% 61,5, n=16) göre daha yüksek bulunmuştur, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. (p=0,129). C/C allellerinin yanında erken viral yanıt ve önceden tedavi görmemiş olmak, kalıcı viral yanıt elde etmek açısından prediktif bulunmuştur (p<0,0001 ve p=0,004).

Sonuç: IL28B tek nükleotid polimorfizmi Rs12979860 C/C alleli kalıcı viral yanıt açısından prediktif değere sahiptir. IL28B C/C genotipik özelliğe sahip hastalarda tedavi cevabını önceden tahmin etmek; bu sayede tedavi süresini kısaltmak ve ilaçların toksik etkilerinde kaçınmak gelecekte seçenek olabilecektir. Genetik çalışmaların ışığı altında yeni tedavi rejimleri gelişmesi uzak değildir.

Anahtar sözcükler: Hepatit C virüs enfeksiyonu, IL28B, kalıcı viral yanıt, Rs12979860, Rs8099917

ABSTRACT

Effect of IL28B polymorphisms to Treatment Response in Chronic Hepatitis C Patients Treated with Pegylated Interferon/Ribavirin Combination Therapy

Aim: Hepatitis C virus infection that affects approximately 210 million people worldwide is a health problem that may result with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. With the combination of pegylated interferon and ribavirin a 50% success can be achieved. Genetic studies have been required due to differences between interpersonal treatment responses. In this study, identification of IL28B, a significant genetic polymorphism in chronic hepatitis C patients and its effect to treatment response is aimed.

Material-Method: In this study, 60 chronic hepatitis C patients followed and treated in our clinic were included. The patients treated with the combination of pegylated interferon and ribavirin and whose treatments last at least 6 months were evaluated. The demographic characteristics and response to treatment were recorded. IL28B single nucleotide polymorphisms Rs12979860 and Rs8099917 variant analyses were performed by polymerase chain reaction with LC 480 Hepatitis C IL28B Mutation kit and LightCycler® 48 using DNA samples isolated from patient's blood.

Findings: In rs12979860 v analysis, C/C was detected in 13 (22.4%), C/T in 37 (63.8%), and T/T in 8 (13.8%) patients. Sustained virological response were higher in C/C group (100%, n=13), than non C/C group (65.7%, n=30), ($p=0.012$). In Rs8099917 analysis T/T was detected in 29 (52.7%), T/G in 22 (40%) and G/G in 4 (7.3%) patients. Sustained virological response was higher in T/T group (82.5%, n=24) than non-T/T group (61.5%, n=16), but a statically significant relationship was not present ($p=0.129$). In addition to C/C alleles, early virological response and being previously untreated were found predictive for sustained virological response ($p<0.0001$ and $p=0.004$).

Conclusion: IL28B single nucleotide polymorphism Rs12979860 C/C allele has a predictive value for sustained virological response. In patients that have IL28B C/C allele estimation of treatment response early and in this way to shorten the treatment period and to avoid the toxic effects of the drug may be future options. Development of new treatment regimens in the light of genetic studies is not far away.

Key words: Hepatitis C virus infection, IL28B, Sustained virological response, Rs12979860, Rs8099917.

1. GİRİŞ

Hepatit C, hepatotropik flavivirüs enfeksiyonunun sebep olduğu, karaciğerin akut veya kronik nekroinflamatuvar bir hastalığıdır. Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu günümüzde kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) en büyük sebebidir. Dünya genelinde yaklaşık 210 milyon HCV ile enfekte hasta vardır.¹ En yüksek prevalans Orta ve Kuzey Afrika ülkelerindedir. Genel popülasyonda anti-HCV pozitiflik oranı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde % 0,6-1,5, Afrika'da % 0,2-20, ülkemizde % 1-2,4 arasındadır.² HCV enfeksiyonu ile % 20-50 vakada doğal ve kazanılmış immün cevap meydana gelmektedir. İmmün cevabın gelişmemesi sonucu kronik hepatit meydana gelir. HCV enfeksiyonu kronik hepatite bu da siroz ve HCC sürecine neden olabilir. Avrupa ve Amerika'da HCV'nin neden olduğu HCC insidansının artması, karaciğer transplantasyon oranlarını yükseltmiştir.^{3,4} Kronik HCV hepatitinin mortalite ve morbiditesi, siroz ve HCC'ye ilerlemesiyle ilişkilidir. Hastalık yılda 100.000 kişinin karaciğer kanserine yakalanmasına, yaklaşık 250.000 kişinin de ölümüne neden olmaktadır. Kronik hepatit C tedavisinde ana hedef; hepatit C kökenli ölümleri, dekompanse siroz ve HCC gelişimini önleyebilmektir. Komplike HCV hepatitli hastalarda, ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılsa da, hepatit C rekürrensi hala morbiditenin majör nedenidir. Hastalar pahalı ve yan etkileri fazla olan pegile-interferon (PEG-IFN) ve ribavirin (RBV) kombinasyonu ile tedavi edilmektedir. PEG-IFN+RBV tedavisi ile HCV'nin temizlenme oranı % 50 başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir.

Günümüzde yapılan genetik çalışmalar Hepatit C virüsü genomunda interlökin 28B (IL-28B) genine yakın alanda saptanan tek nükleotid polimorfizminin (*single nucleotide polymorphism*-SNP), özellikle genotip-1 ile enfekte bireylerde, tedavi cevabı üzerinde etkili olduğunu ortaya koymuştur.^{5,6}

Bu bilgilerin ışığı altında çalışmalar ilerletilmiş ve interlökin IL28B de bulunan 3 adet SNP (rs8099917, rs12980275 ve rs12979860) ile ilgili çalışmalar genişletilerek genotip, yaş, cinsiyet, fibrozis gibi çeşitli demografik verilerle ilişkisi ortaya konulmuştur.⁷

Biz bu örnek çalışmalardan yola çıkarak kliniğimizde takip edilen Hepatit C hastalarında IL28B SNP ve çeşitli demografik verilerle olan ilişkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C Virüsü

HCV, Flaviviridae ailesi içinde yer alan zarflı bir Ribonükleik Asit (RNA) virüsüdür. HCV enfeksiyonu günümüzde kronik hepatit, siroz ve HCC'nin en büyük sebebidir. Dünya genelinde toplam 210 milyon kişiyi etkileyen, her yıl 3-4 milyon yeni olgunun eklenmesine neden olan küresel bir sağlık sorunudur. HCV enfeksiyonu çok dinamik bir süreçtir. Günlük ortalama 10^{12} virüs üretimi ve temizlenmesi olur. HCV'nin yüksek genetik çeşitliliğinin temelinde yüksek replikatif aktivitenin yanında RNA bağımlı RNA polimerazın (NS5B) 'proof-reading' aktivitesinin eksikliği yatar. Bu özelliğinden dolayı İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV-Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonundaki gibi HCV enfeksiyonunun tedavisinde de antiviral kombinasyon terapisi uygun gözükmemektedir.⁸

2.2. Tarihçe

Asırlar önce çeşitli sarılık salgınlarında söz edilmesine rağmen direkt kan ve kan ürünleri ile bulaşan hepatit formu ilk kez 1883 yılında *Lurman* tarafından tanımlanmıştır.⁹

1970'li yılların ortasında, transfüzyon ve bulaşıcı hastalık şefi *Harvey J. Alter* ve araştırma ekibi transfüzyon sonrasında gelişen hepatit olgularında hepatit A ya da B virüsü olmayan bir virüs keşfetmişlerdir. 1989 yılının Nisan ayında bu bilinmeyen virüs, hepatit C virüsü olarak isimlendirilmiş ve *Science* dergisinde yayınlanmıştır.¹⁰

2.3. Viroloji ve Seroloji

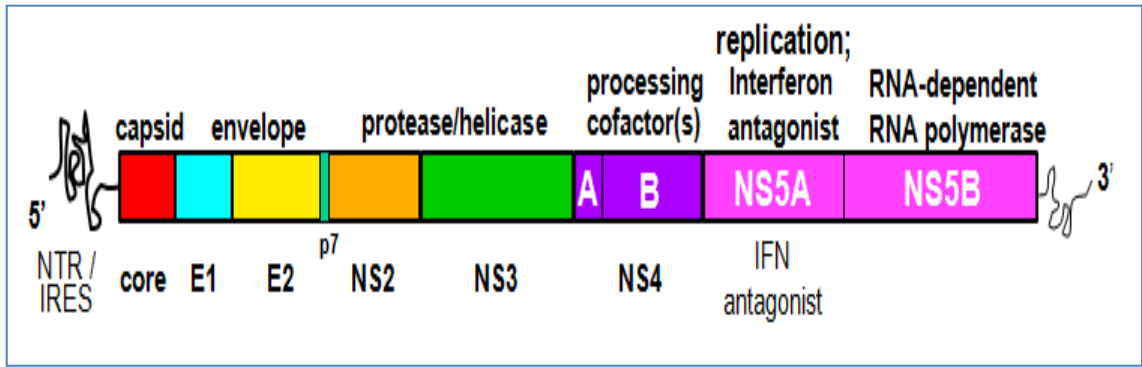
2.3.1. Virionun ve Genomunun Yapısı

HCV; sferik zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli bir RNA virüsüdür. Uzunluğu yaklaşık 9,6 kilobayt (kb)'dır. 3020 aminoasitlik büyük tek bir polyprotein kodlayan açık okuma bölgesi içerir. Bu bölge, yüksek oranda korunan 5' ve 3' ucunda yer alan iki translasyon olmayan bölge arasında dalgalanır (5'UTR ve 3'UTR). 5' ucundaki translasyon olmayan bölge, 341 nükleotidden oluşur ve 2 adet çakışan fonksiyonel bölge içerir. 5' ucundaki 125 nükleotidlik bölüm viral replikaz tarafından muhtemelen

RNA'nın tanınmasını sağladığı için bulunması şarttır, ancak geri kalan bölümün olayda aksesuar bir rolü var gibi durmaktadır.⁸

Genom yapısı içerisindeki 5'UTR bölgesi HCV viremisinin saptanmasında kullanılabilen önemli bölgelerden birisidir. E2 zarf proteinin yüzeyinde bulunan ve fazla değişkenlik gösterebilen “*hypervariable region 1 (HVR1)*” bölgesi virüsün daha hızlı şekil değiştirmesine ve farklı virüs topluluklarının oluşmasına neden olur.¹¹ 5'UTR ve 3'UTR'nin terminal segmenti çeşitli izolatlar arasında yüksek derecede korunmuş sekansa sahip olmasına rağmen E1 ve E2 bölgeleri en değişken kısımlardır.

5'UTR dört adet ‘domain’ bölgeden oluşur ve bunlardan biri *internal ribosomal entry site* (IRES) olarak adlandırılır. HCV genomunun translasyonu IRES'in kontrolü altındadır. 5'UTR bu özellikleri nedeniyle çoğu kitlerde tanınma bölgesini oluşturmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. HCV genom yapısı

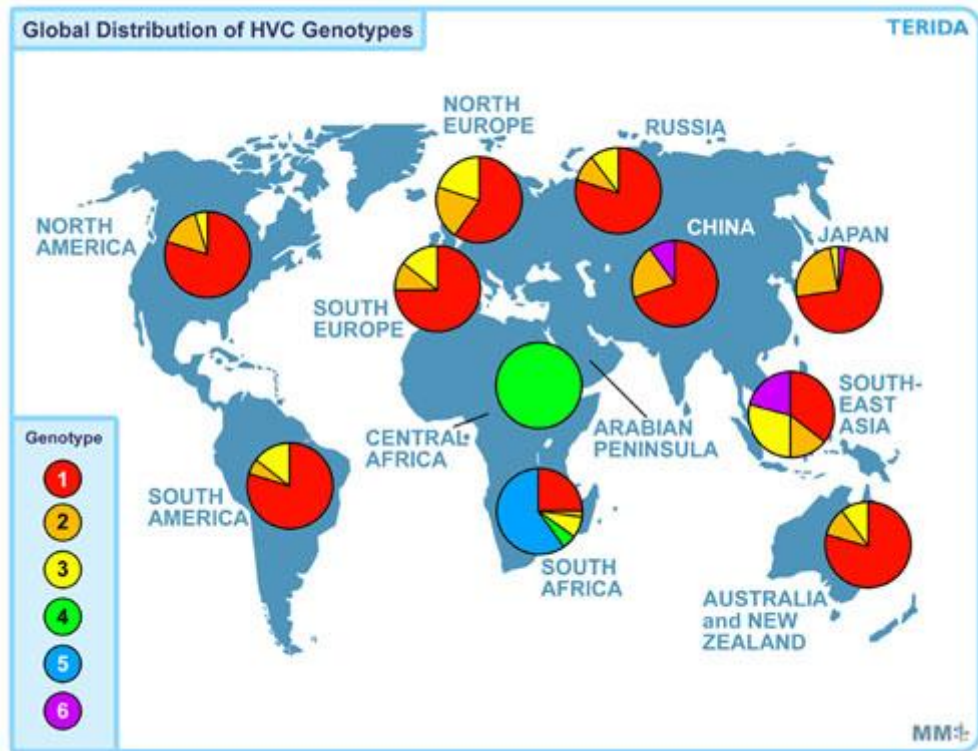
Birçok RNA virüsünde olduğu gibi HCV'nin de genom düzeyinde değişkenliği fazladır. Bunun nedeni, çok iyi bilindiği gibi, RNA'ya bağımlı RNA polimerazların (NS5B) düzeltme “*proofreading*” aktivitelerinin olmamasıdır.

HCV virionlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2,5 saat olduğu, kronik olarak enfekte olan bir kişide her gün $1,0 \times 10^{12}$ virion oluştuğu hesaplanmaktadır.

Bu şekilde, 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 türümsü “*quasispecies*” olarak adlandırılmaktadırlar.¹

2.3.2. Genotipler

Quasispecies 'ler konağa uyum sağlayan mutantlar arasından çıkmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı sonucunda birbirinden bir veya birden fazla nükleotid farkı olan virüsler ortaya çıkar. Altı genotip ve doksandan fazla subtip tanımlanmıştır. Genomik sekanslarda % 35'lere, subtiplerde ise % 20'lere varan farklar vardır. Bu farklılıkların hem tedavi direncinde hem de aşı çalışmalarındaki başarısızlıkta rolü olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli inceleme sonrasında bir kişideki HCV enfeksiyon etkeni suşlar incelendiğinde virüs genomunun ortalama nükleotid başına yılda yer değiştirme hızı hesaplanabilmiş ve yaklaşık $1,44$ ile $1,92 \times 10^{-3}$ olarak bulunmuştur. Ülkeler arasında HCV genotiplerinin frekansı değişmekle birlikte, 6 genotipi (HCV-1a, -1b, -2a, -2b, -3a, ve -3b) dünyaya dağılmış durumdadır. Genotip 1b dünyadaki bütün izolatların % 40-80'inden sorumlu olan hakim genotiptir. Genotip 1b dışında genotip 2a ve 2b'de dünyada geniş bir dağılım göstermektedir.⁸ Dünyadaki genotip dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Türkiye'de predominant genotip 1b'dir (% 66,7-100). Bunu daha düşük oranlarda genotip 1a (% 3,45-33,3) ve genotip 4 (% 3,7) izlemektedir.^{1,8}



Şekil 2. Genotiplerin coğrafik dağılımı

Belli genotiplerin hastalığın klinik seyri ve tedaviye yanıt üzerinde rolleri olduğu bilinmektedir. HCV genotiplerinin IFN tedavisine yanıtta başlıca belirleyici olduğu ve bu nedenle hasta genotipinin kronik HCV'li hastalarda takip ve tedavinin odak noktasını oluşturduğu konusunda genel bir görüş birliği bulunmaktadır.¹²

Genotip-1 hastaların, genotip-2 ya da genotip-3 ile enfekte hastalara göre HCV-RNA klirensinin daha az ve IFN tedavisine yanıtının daha düşük olduğu bilinmektedir.¹³

Uzun süreli yanıt elde edilebilen hastalar genotipler açısından incelendiğinde, genotip 2 ve 3 ile enfekte olmuş hastalarda, 1b ve 1a ile enfekte olanlara göre HCV RNA'nın serum, karaciğer, hatta mononükleer lökositlerden eradikasyonu belirgin bir şekilde daha fazla olmaktadır.¹

2.3.3. Serolojik Tanı

HCV enfeksiyonunun laboratuvar tanısında HCV polipeptitlerine karşı gelişen antikorların saptanması esastır. Bu amaçla ikinci ve üçüncü kuşak *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*(ELİSA) testleri kullanılmaktadır. İkinci kuşak ELİSA testlerinde NS4 (5-1-1 ve c100), kor (c22) ve NS3 (c33c veya c200) sekanslarına karşı oluşan antikorlar ölçülmektedir.

Üçüncü kuşak testlerde ise c100 ve 5-1-1 antijenlerinin yerini c100 peptidi, c22'nin yerini c22p peptidi almış ve c33c'nin de yoğunluğu artırılmıştır. Ayrıca NS5 bölgesinden türetilen bir rekombinant antijen de teste dahil edilmiştir. Anti-HCV testi virüs alındıktan sonra 4-10 hafta süresince ve immün sistemi baskılanmış olanlarda negatif bulunabilir. HCV enfeksiyonunun erken döneminde olguların % 30-50'sinde antikor saptanamayabilir. Üçüncü kuşak ELİSA'nın anti-HCV için özgüllüğü % 99'dan fazladır. Duyarlılığını belirlemek daha zordur, fakat biyopsi immunkompetan hastalar için mükemmel bir yöntemdir.¹⁴ Serokonversiyonun oluşumu üçüncü kuşak testlerde 3-6 haftayı bulmaktadır. Anti-HCV testler yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlara yol açmaktadır. Doğrulama testi olarak en sık kullanılan aynı kuşaktan ELİSA testlerinde kullanılan aynı antijenlere sahip *Recombinant immunoblot assay* (RİBA) testleridir.

HCV'ye karşı oluşan IgM tipi antikorlarla ilgili de birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda IgM tipi antikor saptanmasının akut enfeksiyon göstergesi olarak değeri olmadığı gösterilmiştir. Akut dönemde IgM saptanamayabildiği gibi, enfeksiyonu

geçirdikten sonra geç dönemde ortaya çıkabilmekte, kaybolmakta ya da uzun süre boyunca saptanabilmektedir.

HCV-RNA'nın araştırılabileceği testlerden kalitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi tanının doğrulanması için yeterli ve kantitatif testlere göre basit bir yöntemdir.

2.3.4. Nükleik Asit Testleri

HCV RNA düzeyini ölçen kalitatif ve kantitatif testler mevcuttur. Viremi düzeyinde geçici düşmeler olabilmektedir. Enfekte kişide sınırlı sayıda HCV RNA bulunduğu için, tanı yönteminde hedef ya da sinyal çoğaltma basamağına ihtiyaç vardır.⁸

2.3.4.1. Kalitatif Testler

HCV RNA kanda amplifikasyon teknikleri PCR veya transkripsiyon temelli amplifikasyon (TMA) yöntemi ile ölçülebilir. Birincisi '*Amplicor*' Hepatit C virüs testi 2,0 versiyonu, ikincisi '*Cobas*' Hepatit C virüs testi 2,0 versiyonu olup; duyarlılık sınırı 50 uluslararası standart (IU)/ml'dir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış üçüncü test, '*Versant*' HCV kalitatif testidir. TMA teknolojisine dayanır ve duyarlılık sınırı yaklaşık 10 IU/ml'dir.⁸

Kalitatif test ile sonuç negatif çıkarsa, bu replikasyonu reddettirmeyeceği için test tekrarlanmalıdır. Pozitif sonuç ise aktif replikasyonu gösterir. Bu nedenle bazı araştırmacılar kalitatif testleri primer test veya antikor pozitif, ancak kantitatif yöntemle HCV-RNA'sı negatif çıkan olgularda doğrulama testi olarak tercih etmektedir.¹⁴

2.3.4.2. Kantitatif Testler

Kanda HCV RNA düzeyi ve sinyal amplifikasyon yöntemleri (dallanmış DNA yöntemi 'bDNA'), ya da hedef amplifikasyon yöntemleri (PCR, TMA) kullanılarak kantitatif olarak ölçülebilmektedir.⁸

HCV RNA testlerini için kalibre edilen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) IU geliştirilmiştir. Sonuçların IU olarak bildirilmesi standardizasyon sağlamak ve karşılaştırma yapabilmek için zorunlu hale gelmiştir.^{14,15}

Kalitatif RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla birlikte, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif (viral yük) olarak belirlenmelidir. Viral yük hastalığın ilerlemesi veya karaciğer hastalığının derecesi ile ilişkili değildir, ancak tedavi hakkında prognostik önem taşır.

2.4. Diğer Testler

2.4.1. Viral Genotip Tayini

HCV genotipi ELİSA ile genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların gösterilmesi ile de serolojik olarak tesbit edilebilir. Ticari olarak (Murex; 1-6 HCO2, Abbott Lab. North Chicago, Illinois) kitlerle kronik enfekte hastaların yaklaşık % 90'ında yorumlanabilir sonuçlar elde edilir. Bu ticari kitler ile genotip 1-6 ayrımı yapılabilir, ancak alt tip ayrımı yapılamaz. Karışık serolojik pozitiflikler de gözlenebilir. Bir genotip enfeksiyonundan iyileşmeye rağmen diğer genotip ile vireminin sürmesi dışlanamaz.¹⁴

HCV genotipleri direkt sekans analizleri, genotipe özgü oligonükleotit problemler kullanılarak revers hibridizasyon veya “restriction fragment length polymorphism” yöntemleri ile saptanabilir. Bunlar “in house” tekniğiyle HCV genomunun NS5B veya E1 bölgelerinin direk sekans analizi ile yapılır.

2.4.2. Karaciğer Biyopsisi ve Fibrozisi Belirleyen Diğer Yöntemler

Kronik hepatit C hastalarında tedavi başlamadan önce karaciğer biyopsisi yapılması tedavi ve takipteki önemli parametredir. Fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standarttır. Üç skorlama sistemi mevcuttur: bunlar Metavir, Ishak ve Knodell'dir (Tablo 1).¹⁴

Metavir sisteminde ≥ 2 ve Ishak sisteminde ≥ 3 skorunda tedavi önerilmektedir. Hafif derecelerde fibrozisi olan hastalar ilerlemiş fibrozisi olan hastalara göre genellikle tedaviye daha iyi cevap vermektedir. Alanin-aminotransferaz (ALT)'si normal olan kişilerde de karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Çünkü bu hastalarda ilerlemiş fibrozisin gelişebileceği gösterilmiştir. Ülkemizde Sağlıkta Uygulama Tebliğine göre tedavi için biyopsi şartı aranmamaktadır.¹⁶

Tablo 1. Histolojik skorlama sistemi¹⁴

Evre	Knodell	Metavir	Ishak
0	Fibrozis yok	Fibrozis yok	Fibrozis yok
1	Hafif fibrozis	Periportal fibrotik genişleme	Bazı portal bölgelerde fibrotik genişlemesi, kısa fibröz septalı ya da septasız
2	Kullanılmaz	Porto-portal septa (>1septum)	Çoğu portal bölgelerde fibrotik genişlemesi, kısa fibröz septalı ya da septasız
3	Orta fibrozis	Porto-santral septa	Okazyonel porto-portal köprüleşme ile birlikte çoğu portal bölgenin fibröz genişlemesi
4	Şiddetli fibrozis	Siroz	Önemli ölçüde köprüleşme (porto-portal veya porto-santral) ile birlikte portal bölgelerin fibröz genişlemesi
5			Önemli ölçüde köprüleşme (porto-portal veya porto-santral) ile birlikte okazyonel nodüller
6			Siroz

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde doğruluğu güvenilir, tekrarlanabilir ve invaziv olmayan bir yönteme ihtiyaç duyulmuştur.

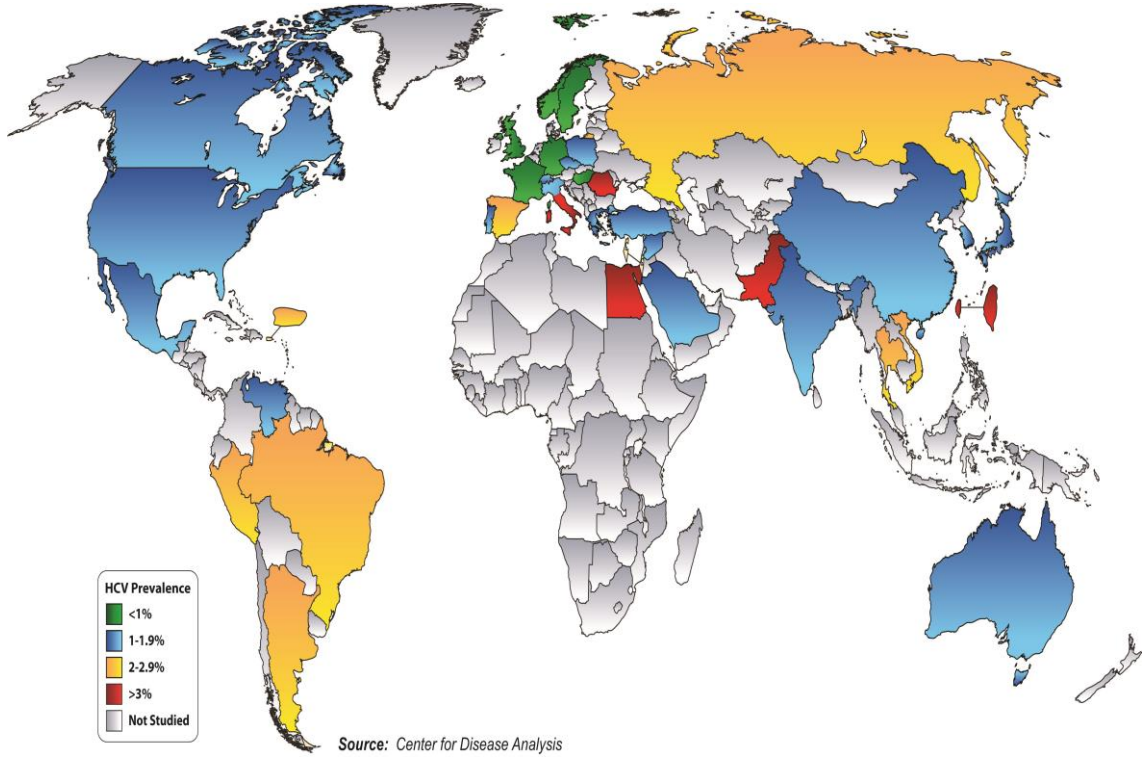
Karaciğer fibrozisinin patofizyolojisinin moleküler düzeyde aydınlatılmaya başlanması, tanı için serum belirteçlerinin kullanılmasını mümkün kılmıştır.^{17,18} Ancak serum belirteçleri ile histoloji arasındaki ilişkiyi destekleyecek ve/veya histolojiyi daha fazla yansıtacak bir araca daha ihtiyaç vardır. Günümüzde bu ihtiyacı karşılayan en iyi yöntem transient elastografidir.¹⁹ Transient elastografi ile hafif derece fibrozis ve sirozda daha doğru sonuçlar alınabilmektedir. Prob eşliğinde düşük frekanslı ve amplitüdlü titreşimler gönderilmesi sonucu oluşan elastik dalgalar doku içinde yayılır, bu prensibe göre ölçüm yapılır. Sertlik arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki fibrozis miktarını yansıtır. Bu uygulamayı olumsuz etkileyen faktörler obezite, yaş, biyokimyasal parametreler, nekroinflamatuvar aktivite olarak belirtilmektedir. Kronik hepatit C' si olan 327 hastada elastografinin sınır değeri 8,7 kPa kabul edildiğinde belirgin fibrozis ve 14,5 kPa kabul edildiğinde ise siroz tanısını doğru olarak koyabildiği gösterilmiştir.²⁰ Bu veriler hastalıklı ve sağlıklı gruplarda elde edilen sonuçların örtüşmediğini, dolayısıyla bu tetkikin tarama aracı ile de kullanılabileceğini gösterir. Alfa-2 mikroglobulinin de karaciğer fibrozisini belirleyen indirekt marker olarak görülmektedir.^{8,19}

2.5. HCV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Korunma

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur. WHO'ya göre tüm dünyada % 2 oranında görülmekte ve 210 milyon kişinin enfekte

olduğu tahmin edilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, 40-59 yaş arasında ve erkek cinsiyette prevalans daha yüksektir.

Tüm dünyada benzer prevalans oranlarına sahip olarak gözükmemektedir (Şekil 3).



Şekil 3. HCV nin dünyadaki prevalans oranları

Tahmini prevalansın en düşük olduğu Kuzey Avrupa’da HCV prevalansı % 1’den düşüktür. Prevalansın yüksek olduğu ülkeler içinde Asya ve Afrika yer alır. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (% 1’in altında), en yüksek prevalans ise Mısır’dan (% 15-20) bildirilmiştir. HCV enfeksiyonu coğrafyaya ve zamana göre farklılıklar gösterir. ABD, Avustralya, İspanya, İtalya ve Japonya gibi ülkeler ve Türkiye ortalama HCV prevalans oranları yönünden dünya haritasında aynı dilimde (% 1-1,9) yer almalarına karşın yaşa spesifik HCV prevalans paternleri yönünden oldukça farklıdır. ABD’de en yüksek prevalans, bütün HCV-pozitif olanların üçte iki’sini tutacak şekilde 30-49 yaşları arasındadır. 20 yaşın altındaki ve 50 yaşın üstündeki grupları da prevalans ortalamanın altındadır.²¹

HCV ile enfekte kişilerin kanla kontamine olabilecek eşyalarının ayrılması, sağlık çalışanlarının gerekli temas önlemlerini alması, HCV ile enfekte kişilerde aile taraması

ve cinsel ilişkide kondom kullanımı koruma açısından önerilmektedir. Bu hastalar Hepatit A virüs ve Hepatit B Virüsü (HBV) açısından aşılmalıdır.

2.5.1. Türkiye’de HCV Sıklığı

Ülkemizde genel popülasyonda anti HCV pozitifliği % 0,6 kadardır. Ülkemizde yaşa özgü prevalansın incelendiği çalışmalarda özellikle 50 yaşından sonra prevalansın arttığı izlenmektedir Karadeniz Bölgesi’nde yapılmış ve bütün Tokat ilini temsil edecek geniş bir örneklem üzerinde yapılması nedeniyle metod yönünden oldukça iyi olan bir çalışmada 12 şehir merkezinden ve 58 kırsal yerleşim yerinden 1095 sağlıklı kişi anti-HCV pozitifliği yönünden incelenmiştir. Bu çalışmada genel prevalans % 2,1 bulunmuş, yaşa özgü prevalansın 40’lı yaşlardan sonra artmaya başladığı 50-59 yaş grubunda % 4,2, 60-69 yaş grubunda % 3,4 ve 70-79 yaş grubunda ise % 7,1 ile en yüksek değere çıktığı belirlenmiştir.²² Kronik hepatit C hastalarının değerlendirildiği İstanbul’dan bir çalışmada hastaların en çok 50-59 yaş grubunda yığılma gösterdikleri ayrıca kronik hepatit, siroz, HCC gibi komplikasyonların da en sık bu yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir.²³ Yine Karadeniz Bölgesi’nde Tokat ilinden bir çalışmada anti-HCV-pozitif olanların yaklaşık üçte ikisinin 50 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır.²¹

Hemodiyaliz hastalarında anti HCV pozitiflik oranı % 14-83 arasında değişmektedir. Yüksek risk grubunda olan 297 sağlık çalışanında yapılan bir çalışmada anti-HCV pozitifliği % 0,3 saptanmıştır.⁸

Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16.160 kişideki anti-HCV pozitifliği % 1,15’tir. Erişkinlerdeki bu prevalans oranlarının yüksek olduğu illere baktığımızda Afyon’da % 1,03-1.75, Erzurum’da % 1,2, İzmir’de % 1,3 ve Tokat’ta % 2,1 olduğu görülmektedir.²¹

2.5.2. HCV’nin Bulaş Yolları

HCV parenteral, cinsel ve perinatal olmak üzere üç yolla bulaşır (Tablo 2). Kan-kan ürünleri transfüzyonu ve doku-organ transplantasyonu HCV bulaşı için en iyi tanımlanmış risk faktörlerindendir. HCV 1970’li yılların sonları ile 1980’li yılların başlarında transfüzyon ile bulaşan en önemli viral etken olmuş ve bu yıllarda yapılan transfüzyonlarda olguların yaklaşık % 7-10’una virüsün bulaştığı gösterilmiştir.

HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların % 90'ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişir. Kan ve organ donörlerinde 1990'lı yılların başlarından ülkemizde de 1996 yılından itibaren duyarlı tarama testlerinin kullanımı ile bu yollarla virüsün bulaş oranı son derece azaltılmıştır. İkinci kuşak anti-HCV ELİSA testlerinin kullanımı ile virüsün bulaş riski 1 milyon bağışta ortalama 9,70 (3,47-36,11) veya 103.000 üniteye 1 olarak hesaplanmıştır.²⁴

Tablo 2. Hepatit C virüsünün bulaş yollar

Hepatit C virüsünün bulaş yollar
Perkütan (parenteral) bulaş
Kan, kan ürünleri transfüzyonu
Doku, organ transplantasyonu
Damar içi uyuşturucu ilaç kullanımı
Hemodiyaliz hastaları
Sağlık çalışanları
Dövme, "piercing"
Cinsel ilişki
Perinatal bulaş

Avrupa ve ABD'de HCV ile enfekte hastaların çoğunluğu, damar içi uyuşturucu kullanımı veya kan transfüzyonu ile olmaktadır. Beş yıl ve üzeri damar içi (iv) ilaç bağımlılığı olanlarda anti-HCV pozitiflik oranı % 90 civarındadır.

Ülkemizde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında hastanede yatma, dış tedavisi, 1996 öncesi kan transfüzyonu ve kürtaaj ve/veya hastanede doğum sık risk faktörleri arasında bulunmuştur. Ülkemizde iv ilaç kullanımı ile HCV geçişi çok nadirdir, bir çalışmada kronik hepatit C hastalarında iv uyuşturucu kullanım oranı % 3,1 bulunmuştur.²¹

Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliğinin sıklığı ülkelere göre % 4 ile % 70 arasında değişmekle birlikte ortalama % 20'dir. Yapılan bir çalışmada genel önlemler ciddi bir şekilde uygulandığında hemodiyaliz ünitesinde aynı makineyi paylaşan anti-HCV pozitif ve anti-HCV negatif hastalarda bile serokonversiyon saptanmamıştır.

Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC=*Centers for Disease Control and Prevention*) HCV enfeksiyonu olan hastalarda makinelerin ayrılmasını, hastaların izolasyonunu veya yeniden kullanımının yasaklanmasını önermektedir.

Enfeksiyonun endemik olarak görüldüğü bölgelerde sağlık personeline bulaş ciddi bir sorundur. Bu grupta HCV prevalansı % 1,4-5,5 arasındadır. Ülkemizde sağlık

alışanlarında anti-HCV prevalansı ortalama % 0,7 bulunmuştur. Mukozalara enfekte kanın teması ile HCV'nin bulaşma riski son derece düşüktür. Sağlam veya bütünlüğü bozulmuş deri ile enfekte kan temasında bulaş gösterilememiştir.

Klinikte sıklıkla karşılan bir sorun, yüksek riskli temas sonrası izlenecek yoldur. Kaynak olguya anti-HCV ve HCV RNA testleri yapılabilir. Bu testlerin negatif gelmesi durumunda herhangi bir izleme gerek yoktur. Kaynak olgu anti-HCV pozitif ve/veya HCV RNA pozitifse, başlangıçta test sonuçları negatif olan temas eden olgu 4-6 hafta içerisinde anti-HCV bakımından taranır. Bu dönemde ALT testleri ve HCV RNA da önerilebilir. Sonuçların negatif olması halinde izlem 4-6 aylarda anti-HCV ve ALT testleriyle sürdürülür, HCV RNA testi önerilebilir.⁸

HCV'nin perinatal geçiş oranı % 4-7 arasındadır ve bulaşma sadece doğum sırasında anne kanında HCV RNA pozitifse gerçekleşir. Bazı kaynaklar sezaryanla doğumu önermese de genel görüş doğum şeklinin HCV'nin perinatal bulaşını etkilemediği şeklindedir.²⁵⁻²⁷

CDC verilerine göre tüm hepatit C'li olguların ancak % 5'inde cinsel yolla bulaşmaktadır. Türkiye'de ise şüpheli cinsel öykü oranı % 1,5 bulunmuştur. Cinsel partnerin etkenin bulaşı açısından yüksek risk grubunda olması (homoseksüel veya biseksüel yaşam tarzı, iv uyuşturucu kullanımı, v.b.) partner sayısının fazla olması, cinsel ilişki ile bulaşan başka hastalıkların varlığı HCV'nin bulaşma olasılığını artırır.^{23,28}

2.6. Patogenez

HCV sadece insanları ve şempanzeleri enfekte edebilmektedir. HCV zarf proteinlerinden E2, lenfositlerin yüzeyindeki CD81 yüzey proteinini bağlanma reseptörü olarak kullanır. Diğer hepatit virüsleri gibi sitopatik değildir.

Hepatositler ana hedef hücreler olmasına karşın B hücreler ve dendritik hücreler de enfekte olabilmektedir. HCV ile enfekte olan konakta doğal ve edinilmiş immünite ortaya çıksa da virüsü ortadan kaldırmaya yetmez.

Konağın genetik yapısına bakıldığında sitokin üretme yeteneğinin genetik komponentleri vardır. Sitokin ve kemokin polimorfizmi ile HCV'den iyileşme arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca doku uyumu antijenleri (HLA) sistemindeki polimorfizm ve

bunun etkilediği doğal öldürücü hücrelerin (NK) aktivasyon eşiklerinin farklı olması da sonucu etkileyebilir.²⁹

2.6.1. Doğal İmmün Yanıt

İlk olarak HCV serin proteazı NS3/4A, IFN üretimini baskılar. İkinci olarak E2 ve NS5A'nın spesifik sekansları, protein kinazı inhibe eder. Antiviral ve antiproliferatif özellikleri olan protein kinaz engellenmiş olur. Üçüncü olarak spesifik HCV proteinleri, NK hücrelerini inhibe eder.

2.6.2. Humoral İmmün Yanıt

Gerek insanlarda gerekse şempanzelerde daha önce HCV enfeksiyonu geçirmiş olguların başka HCV suşlarıyla enfekte olabildikleri gösterilmiştir.^{30,31} Dolayısıyla HCV'ye karşı geliştirilen bağışıklığın zayıf olduğu anlaşılmaktadır. Diğer bir olasılık ise konağın bağışıklık mekanizmalarından kaçmasıdır. İnsanlarda HCV enfeksiyonunun yüksek oranda kronikleşmesi de bağışık yanıtın yetersizliğinin bir başka kanıtıdır. HCV enfeksiyonunda virüsün antijenine karşı ilk gelişen antikor yanıtı NS3 ve kapsid proteinlerini hedeflemektedir. Daha sonra NS4 ve kılıf proteinlerine (E1 ve E2) karşı antikor gelişir. Sonra da tüm viral proteinler içerisindeki epitoplara karşı antikorlar gelişir. Başka virüslara karşı gelişen antikor yanıtlarına göre daha uzun bir sürede enfeksiyonun yedi ile otuz birinci haftaları arasında antikor gelişmektedir. Hem koruyucu bağışıklık hem de immünopatogenez açısından antikorların rolü iyi bilinmemektedir. Şempanzelerle yapılan çalışmalarda dolaşımda antikor varken yeni enfeksiyonlar oluşturulabilmiştir.

HCV'ye karşı koruyucu bir bağışıklık oluşmamasına rağmen serumda nötralizan antikorlara rastlanmıştır. Deneyler, bu nötralizan antikorların başlıca hedefinin tüm HCV genomu içerisinde en değişken bölge olan HVR-1 bölgesi olduğunu göstermiştir. Bu antikorların enfeksiyon seyrini etkilediği düşünülmektedir. HCV ile enfekte kişilerin serumlarında HVR-1'e karşı gelişmiş antikorlarla virüsün immün kompleksler oluşturduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Kronik enfeksiyon sırasında HVR varyasyon kalıbının enfeksiyonda önemli rolü olduğu düşünülmektedir.³²

Viral persistansın olası mekanizmalarından birisi konağın enfeksiyonunun erken dönemde geliştirdiği bağışık yanıtın yetersiz olması olasılığıdır. Doğal immün yanıtın

yetersizliği viral antijenlerin düşük düzeyde salınması, antijen sunan hücre tipi, bu hücrelerin enfekte olması, T helper hücrelerin sitokin profili, nötralizan antikorların eksikliği veya yokluğu gibi adaptif yanıt uyarımının eksikliğinden veya virüse özgü sitotoksik T lenfosit aktivasyon yetersizliği, T hücre yardımının yetersizliği gibi adaptif yanıtın sürdürülememesinden kaynaklanabilir. Başka bir olasılık ise virüsün bağışıklık sisteminden kaçabilmesidir.³²

HCV enfeksiyonunda kapsid bölgesine karşı gelişen antikorlar başlıca IgG1 ve IgG3 izotiplerini kapsamaktayken diğer HCV proteinlerine karşı gelişen antikorlar IgG1 izotipindedir. Çok sayıda HVR-1 varyantı ile reaksiyon veren antikor varlığı bu antikorların korunmada etkili olmayacağını düşündürmektedir.³² Söz konusu sonuçlar aşı çalışmalarını olumsuz etkilemektedir.

2.6.3. Hücresel İmmün Yanıt

HCV'ye bağlı akut enfeksiyonda hem CD4+ antijene özgül helper T lenfositler hem de CD8+ sitotoksik T lenfositler son derece önemli rol oynar.³³ İnsan ve şempanzelerde akut enfeksiyonun klerensi güçlü CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı eşliğinde gelişir. İmmünsüpresyon altında viremi düzeyindeki dalgalanmalar, HIV ile koenfekte hastalarda hastalığın kötüleşmesi, immün ilişkili mekanizmaların viral eliminasyondan sorumlu olduğunu göstermektedir. CD4+ T lenfositlerin başlıca görevi antijene özgül B hücre ve CD8+ T lenfositlerin aktivitelerini kontrol eden lenfokinleri salgılayarak düzenleyici rol oynamaktır.

Tümör nekrozis faktör alfa, IFN gama, IL2 gibi sitokinler birçok antiviral mekanizmayı aktive etmektedir. Akut HCV enfeksiyonunda viral klerens ile virüsün yapısal olmayan proteinlerine karşı yöneltilen ve kalıcı olması gereken poliklonal, multispesifik, proliferatif CD4+ T lenfosit yanıtı arasında sıkı korelasyon gösterilmiştir. Kronik enfeksiyonda bile güçlü bir T helper 1 yanıtının, hastalığın daha az inflamatuvar seyretmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür.³²

İyileşmiş hastalarda immün yanıt incelendiğinde, HCV'ye özel bellek CD4+ T lenfositlerin virüsün yok edilmesinden sonra bile devam ettiği gösterilmiştir. Bu hücreler kronik enfekte hastalarda 10 kat daha fazladır. CD4+ T lenfositler koruyucu immünitinin gerekli ve önemli bir parçasıdır. Daha önce HCV geçirmiş şempanzelerde, CD4+ T lenfositleri toplandıktan sonra güçlü bir HCV'ye özel CD8+ T lenfosit yanıtı

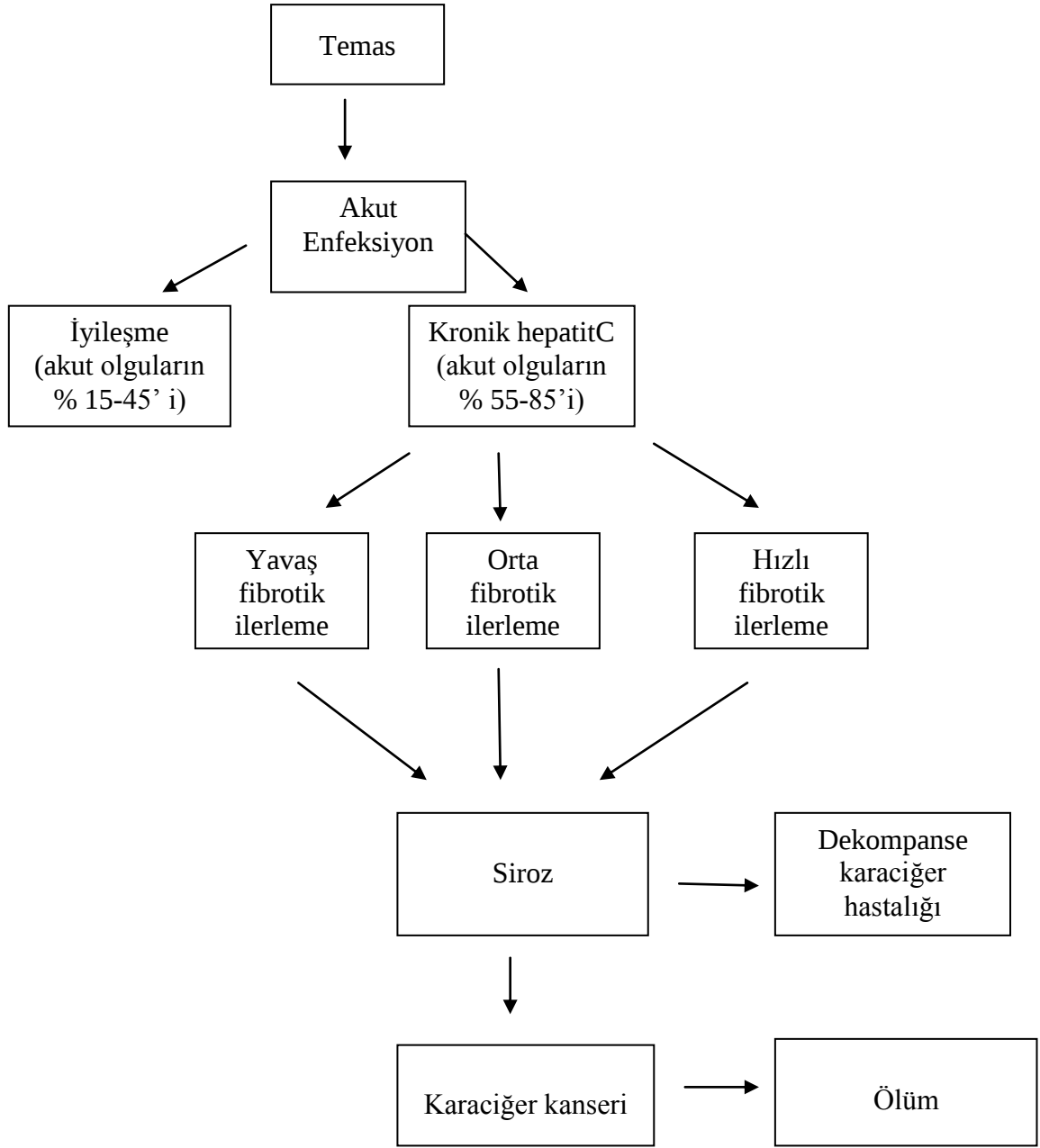
olmasına rağmen virüs yok edilememiştir. Bu da CD4+ T lenfositlerinin yokluğunda kronik enfeksiyonun daha sık görülmesini açıklamaktadır.³³

CD8+ T lenfositler antiviral sitokinler gibi sitotoksik olmayan mekanizmaları kullanarak ve enfekte hücreleri direkt öldürerek viral eliminasyonda önemli rol alır. Akut enfekte hastalarda enfeksiyonun ilk 6 ayı içinde gelişen spesifik T lenfosit (STL) yanıtı virüsün kontrolü ile ilişkilidir. STL'nin virüsün eliminasyonunda büyük rolünün olduğu birçok çalışmada gösterilmesine rağmen kronik enfeksiyondaki önemi açık değildir. Kronik HCV'li hastalarda intrahepatik lenfositik infiltrasyon ve periferik kanda HCV'ye özel CD8+ STL'lerin saptanmasına rağmen virüs persiste edebilir. Bu sitotoksik hücrelere rağmen süren persistans yine de açıklanamamaktadır ve hücre ölümünün virüsü elimine etmek için yeterli olmadığını göstermektedir. Karaciğer ve kandaki güçlü poliklonal STL yanıtı daha düşük viremi düzeyi ile ilişkilidir. HCV'ye özel CD8+ STL'lerin viral klerenste değilse de virüsün kontrolü için yeterli olduğu gösterilmiştir.³³ Bazı deneysel şempanze modellerinde reenfeksiyona karşı korunmada hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositlerin kritik rol oynadığı gösterilmiştir.³²

2.7. HCV Enfeksiyonunda Klinik

HCV enfeksiyonunun doğal seyri farklılık gösterir. Virüs ile teması takiben olguların % 15 - % 45'inde spontan iyileşme gözlenirken, % 55-86'sında kronik hepatit gelişmektedir. Bulaş sonrası inkübasyon süresi ortalama 6-8 haftadır. Bu süre 2-26 hafta arasında değişir.

Kan ve kan ürünleri ile bulaşta virüsün miktarı ile ilişkili olarak inkübasyon süresi daha kısadır. Olguların çoğu anikterik ve asemptomatik geçirdiği için akut dönemde tanı koymak zordur. Akut dönemde başlanan IFN ve RBV tedavisinin kronikleşme olasılığını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle temas sonrası düzenli takipler önerilmektedir. Çocuklarda ve adolesan dönemde enfeksiyonun spontan iyileşme oranı yaklaşık % 40-45'tir. Bu olguların % 2-4'ünde 20 yıl sonra siroz gelişir. Erişkinlerde ise virüsün kaybolma oranı düşüktür (yaklaşık % 20) ve 20 yıl veya daha uzun sürede hastalığın siroza ilerleme oranı % 20-30'dur. Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanseasyon oranı yılda % 2-5 ve karaciğer kanseri insidansı yılda % 1-5'tir (Şekil 4).^{8,34}



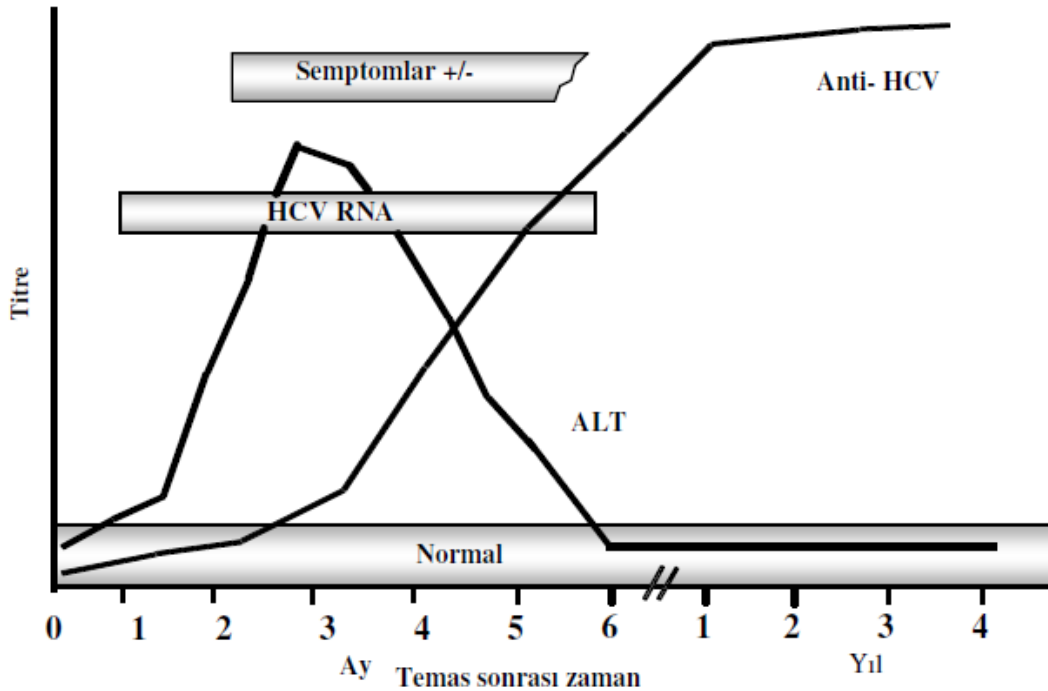
Şekil 4. HCV enfeksiyonun doğal seyri

Doğal seyir sürecinde hastaların çoğunda ilerleyici karaciğer hasarının ortaya çıkışı sinsidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde (hızlı fibrotik ilerleme), 1/3'ünde 20-30 yıl içinde (orta fibrotik ilerleme) ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra (yavaş fibrotik ilerleme) siroz gelişir. Normal ALT düzeyli kişilerde hastalığın ilerleme hızı yavaştır. İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden birçok faktör vardır.

Bunlar, enfeksiyonun ileri yaşıta alınması (>40 yaş), kronik alkol kullanımı (erkeklerde >30 gr/gün, kadınlarda >20 gr/gün), HIV veya HBV koenfeksiyonu, erkek cinsiyet, karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin derecesidir.³⁵ Irk, şişmanlık, karaciğer yağlanması, diyabet, immün yetmezlik HCV persistansında etkili diğer faktörlerdendir. HCV' nin karaciğer kanserine yol açması, karaciğer rejenerasyonu ve tamirin bitmek bilmeyen tekrarlarla devam etmesi ve malign klonlara dönüşmesi ile sonuçlanmaktadır.⁸

2.7.1. Akut HCV Enfeksiyonu

Sıklıkla asemptomatik olarak karşımıza çıkmasına rağmen semptomatik olduğunda halsizlik, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda ağrısını takiben idrar renginde koyulaşma ve sarılık ortaya çıkar. Temastan sonra, genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1-4 hafta önce, kanda HCV RNA pozitifleşir. Enfeksiyonun ilk 8-12 haftasında viremi pik yapar.²⁵ Anti-HCV antikorları virüs alındıktan 20-150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir. Akut enfeksiyon düşünülen hastalarda anti-HCV den önce pozitifleşebildiği için HCV RNA bakılması önerilir.³⁶ ALT yükselmesi ise genellikle temas sonrası 4. haftada olur (Şekil 5).



Şekil 5. Akut hepatit C seyri

Akut HCV enfeksiyonunda fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. Hastada kronik hepatit B enfeksiyonu olması fulminan hepatit için önemli bir risk faktörüdür.³⁷ Hastalığın doğal seyri ve kronikleşme oranı çalışmanın yapıldığı popülasyona bağlı olarak değişir. Avrupa’da yapılan bazı çalışmalarda kronikleşmiş viremi oranı % 50-60 civarında bildirilirken, iv ilaç kullanımı, kan donörlerini ve transfüzyon ilişkili hepatit vakalarını içeren çalışmalarda kronikleşmiş viremi % 80 gibi daha yüksek oranlarda bildirilmiştir.³⁴

2.7.2. Kronik HCV Enfeksiyonu

Akut enfeksiyonun başlangıcından sonra en az 6 ay kanda HCV-RNA pozitifliğinin devam etmesi olarak tanımlanır.³⁵

Kronik hepatit C’ de en sık bildirilen semptom yorgunluktur. Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir. ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez. Bu nedenle ALT düzeyi normal olsa dahi sürekli olarak hastaların izlenmesi ve HCV RNA yüksek olanlara biyopsi yapılması gerekmektedir.³⁸

Kronik hepatit C’nin ilginç özelliklerinden biri de otoantikorların oluşmasıdır. Bazı hastalarda serumda, tip 2 otoimmün hepatitte görülen “*liver-kidney mitokondriyal antikor*” (LKM-1) tespit edilir. HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Kronik hepatit C tanısı konulan hastaların çoğunda genellikle akut hepatit geçirme öyküsü yoktur.¹⁴ Siroz tespit edilen hastaların % 10-20’si klinik olarak 5 yıl içinde asit, ösefagus varisi, koagülopati, ensefalopati veya HCC ile dekompanse hale gelir.⁸ Fibrozisin ilerlemesi; enfeksiyonun süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet, alkol kullanımı, HBV veya HIV koenfeksiyonu ve düşük CD4 sayısı gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca hemokromatozis, genotip 3 enfeksiyonu ve şistozomiyazisin fibrozisteki ilerlemeyi hızlandırabileceği bildirilmektedir. Kronik hepatit C’nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya fibrozisi olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksektir. Kompanse siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı % 80 dolayında, mortalite ise yılda % 2-6 oranındadır. Bu hastaların yılda % 4-5’inde dekompanseasyon, % 1-4’ünde ise HCC gelişir.

2.7.3. Fulminan Hepatit ve HCC

HCV enfeksiyonuna bağılı fulminan hepatit nadiren gelişir. Japonya'dan bildirilen yayınlarda sık fulminan hepatit etkeni olması; konak faktörler ve suşlar arasındaki farklardan kaynaklandığı düşündürmektedir. Kronik hepatit C hastasını akut hepatit A enfeksiyonu geçirirse fulminan hepatite gidişatı hızlanır; bu nedenle hepatit A için aşılama önemlidir.^{8,35}

Primer HCC, hepatit C enfeksiyonun geç bir komplikasyonudur ve siroz olduktan sonra gelişir. Siroza bağılı halsizlik, sarılık, asit gibi semptomlarına ilaveten bulguların aniden kötüleşmesi ve genellikle sağ üst kadranda ağrısının eşlik etmesi HCC için öncü olabilir.⁸ Serum alfa-fetoprotein düzeyleri yükselirken en iyi tanı koyduran yöntem karaciğer biyopsisidir. Görüntüleme yöntemleri tanı koymada yardımcıdır.

2.7.4. Hepatit C Enfeksiyonunun Ekstrahepatik Bulguları

HCV enfeksiyonu birçok ekstrahepatik bulgularla birlikte olabilir. En belli başlısı kriyoglobulin adı verilen normal olmayan proteinlerin kanda bulunmasıdır. En sık esansiyel mikst kriyoglobulinemi ile birlikte membranoproliferatif glomerülonefrit ve porfiriya kutanea tarda ile birlikte görülür.³⁹ Semptomatik kriyoglobulinemi karaciğer hasarına bakmaksızın antiviral tedavi için endikasyon oluşturur.⁸

2.7.5. Hepatit B ve HCV

HBV ve HCV enfeksiyonunun birlikte olması karaciğer hasarını ve HCC gelişme riskini arttırmaktadır. Dünyada HBV ile enfekte hastalarda HCV koenfeksiyon oranının % 9-30 olduğu tahmin edilmektedir. HCV enfeksiyonunun HBV enfeksiyonunu baskılaması da görülen bir tablodur. HCV ile enfekte bireylerde HBV DNA polimeraz aktivitesi düşük bulunmaktadır. HBV hastalarında HCV süperenfeksiyonu geliştiğinde HBeAg ve HBsAg serokonversiyonu gelişebilmektedir. HBV'i baskılayan HCV kor proteini olduğu kabul edilmektedir. Bu hasta grubunda HCV RNA düzeyleri de düşük olmaktadır.⁸

Koenfekte hastalar üzerinde, kontrol olarak monoenfekte hastaların alındığı çalışmalarda; koenfekte hastaların tek başına HCV enfeksiyonlu hastalara oranla daha şiddetli karaciğer hastalığına sahip oldukları görülmüştür ($p<0.01$).²⁵

2.7.6. Gebelik ve HCV Enfeksiyonu

Anti HCV pozitif bir anneden doğan bebekte ilk 6 ay anti-HCV pozitif olarak bulunabilir. HCV RNA pozitif anneden doğan bir bebekte HCV RNA pozitifliği çok nadirdir. Geçiş oranı HCV RNA titresi ile ilişkili olup, HCV RNA pozitif kadınlarda ortalama geçiş % 6 olarak bildirilmektedir. HCV RNA negatif ise de vertikal geçiş yine nadirdir. HIV enfeksiyonu eşlik ediyorsa HCV' nin vertikal geçişi artmaktadır. Emzirme kontrendike değildir.^{2,8}

2.8. Akut ve Kronik HCV Enfeksiyonunda Tedavi

Akut HCV enfeksiyonlarını % 15-45'i spontan iyileşmektedir. Asemptomatik hastalarda immün reaksiyon olmadığı için veya hafif olduğu için sessizce kronikleşir ve siroza doğru ilerler. HCV-RNA bulaştan iki hafta sonra pozitifleşmeye başlar. İmmün sistemin virüsle etkileştiği semptomatik olgularda 8-12 hafta içinde spontan HCV-RNA negatifleşmesi olabilir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce 8-12 hafta beklenebileceği düşünülmeyle birlikte tedavinin daha fazla geciktirilmesi kalıcı viral yanıt oranlarını düşürmektedir.⁴⁰

Akut HCV enfeksiyonunda viral genotipe bakılmaksızın 24 hafta PEG-IFN monoterapisi önerilmektedir. Tedaviye RBV eklenmesinin tedavi yanıtına katkısı olmadığı gösterilmiş. Akut ve kronik ayrımının yapılamadığı yerlerde tedaviye RBV eklenebilir. Tedaviye yanıt vermeyen hastalar kronik HCV gibi tedavi edilir.^{8,26,34}

Kronik hepatit C tedavisinde ana hedef, dekompanse siroz ve HCC gelişimini ve buna bağlı ölümleri önleyebilmektir. İlk kez 1990 yılında "interferon monoterapisi" ile başlanılan tedavilerden sonra, 1998 yılında "IFN ve RBV kombine tedavisi" yanıtı daha etkili bulunarak kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Son yıllarda "PEG-IFN ve RBV kombinasyon tedavisi" kronik hepatit C için son yıllarda en çok uygulanan tedavi olmuştur. Klasik interferonlara polietilenglikol molekülünün eklenmesi PEG-IFN oluşturulmuştur. PEG molekülleri PEG-IFN- $\alpha 2b$ 'deki gibi lineer veya PEG-IFN- $\alpha 2a$ 'daki gibi dallanmış olabilmektedir. IFN- α içinde yer alan konsensus IFN (*alfacon 1*) sentetik tip 1 IFN' dir ve kronik hepatit C tedavisinde etkilidir. Bu sayede molekülün yarılanma süresi artarak daha önce haftada 3 gün yapılan enjeksiyon tedavileri haftada bir kez yapılabilir hale gelmiştir. Bu tedavi ile genotip 1 hastalarında % 50-60, genotip 2 ve 3 hastalarında ise % 80-90 tedavi yanıtlarına ulaşılabilmiştir.⁴¹⁻⁴³

Kronik Hepatit C'nin güncel tedavisinde kullanılan kombinasyon, PEG-IFN- α 2a (180 μ g/haftada bir) veya PEG-IFN- α 2b'nin (1,5 μ g/kg, haftada bir) RBV ile kombinasyonudur. RBV, PEG-IFN- α 2a ile kombine edilirken 75 kg ve üzeri hastalarda 1200 mg/gün, 75 kg altındaki hastalarda 1000mg/gün dozda verilir. Günlük doz sabah ve akşam olacak şekilde ikiye bölünür. PEG-IFN- α 2b ile kombine edilirken 65 kg altındaki hastalarda 800mg/gün, 65-85 kg arasındaki hastalarda 1000mg/gün, 85-105 kg arasındaki hastalarda 1200mg/gün, 105-125kg arasındaki hastalarda 1400mg/gün olarak önerilir. Doz yine sabah akşam olarak ikiye bölünür.

Tedavi süresi HCV genotip 1 ve 4 olgularında 48 hafta, genotip 2 ve 3 olgularında ise 24 haftadır.^{26,34,43,44} Tedavinin pahalı olması ve çeşitli yan etkiler nedeniyle hastalar seçilirken dikkatli olunmalıdır.(Tablo 3 ve 4) Karaciğer fibrozisi tedavi yanıtını ve hastadan beklenen yaşam kalitesi ile ilişkili olarak tedaviye başlamayı etkilemektedir. Düşük fibrozisi ve uzun zamandır enfeksiyonu olan bir hastada kar zarar oranı göz önüne alınarak tedavi başlanmaması düşünülmelidir.

Tablo 3. Kronik HCV tedavi başlama kriterleri

Kronik HCV tedavi başlama kriterleri
- Tespit edilebilir HCV RNA düzeyli hasta - 18 yaş ve üzeri hasta - ALT değeri yüksek hasta - Karaciğer biyopsisi belirgin fibrozis gösteren kronik hepatit (portal fibrozdan fazla: Metavir skoru ≥ 2, Ishak skoru ≥ 3) - Kompanse karaciğer hastalıklığı (total bilirubin <1.5 g/dL; INR <1.5; albumin, >3.4 g/dL; trombosit sayısı, $>75.000/mm^3$ ve ayrıca ensefalopati veya asit kliniği olmaması) olan hasta - Kabul edilebilir biyokimyasal ve hematolojik değerli (hemoglobin erkekte >13 g/dL ve kadında 12 g/dL; nötrofil sayısı $> 1500/mm^3$; kreatinin <1.5 mg/dL) hasta - Kliniği iyi kontrol edilebilmiş depresyon hikayeli hasta - Tedavi olmayı arzu eden ve tedavi gereklerine uymayı kabul eden hasta

Tablo 4. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi kontrendikasyonları

Kronik HCV enfeksiyonunda tedavi kontrendikasyonları
- Ağır ve kontrolsüz depresyon - Otoimmün hepatit veya tedaviyle şiddetlenebilecek otoimmün bir durum - Tedavi edilmemiş tiroid hastalığı - Gebelik veya yetersiz kontrasepsiyon - Kontrolsüz diyabet, ciddi hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalpyetmezliği ve kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi eşlik eden hastalıkların varlığı - HCV tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı aşırı duyarlılık - 2 yaşından küçük olmak

Tedavi cevabını değerlendirirken sık kullanılan tanımlar ve değerler mevcuttur.⁴⁵ Bunlar aşağıda tanımlanmıştır.

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

Erken virolojik yanıt (EVY): Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA düzeyinde en az 2 logaritmalık(log) azalma olması veya HCV-RNA'nın kaybolması olarak tanımlanır.

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

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

Yanıtsızlık: Tedavi sonunda HCV-RNA'nın pozitif kalması olarak tanımlanır.

Alevlenme (breakthrough): Tedavi devam ederken HCV-RNA negatifleşen hastada HCV-RNA'nın pozitifleşmesi olarak tanımlanır.

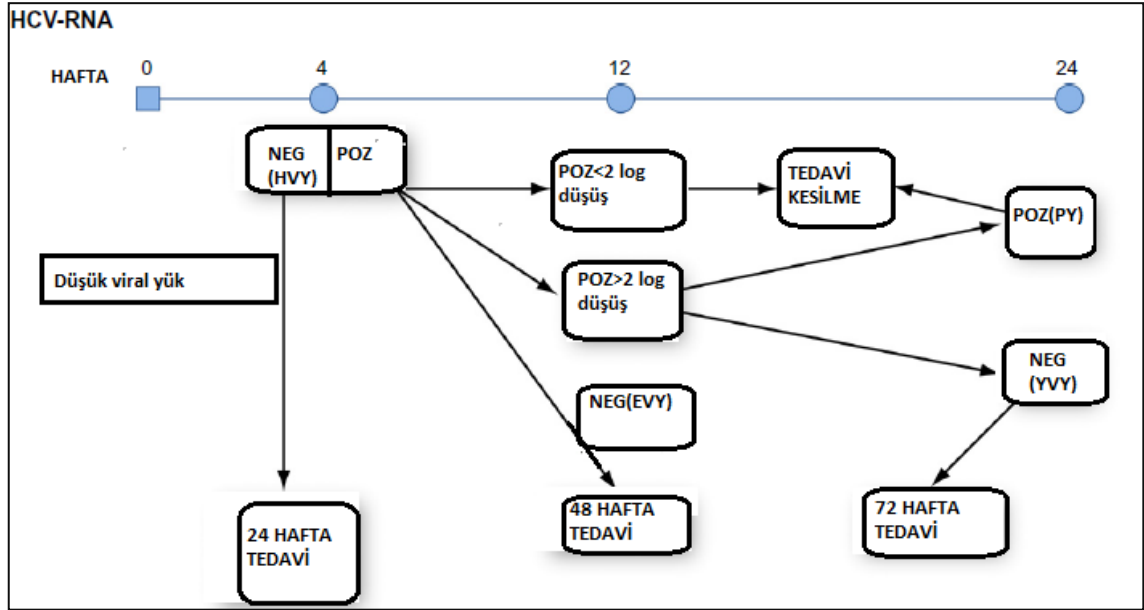
Relaps (nüks): Tedavi sonunda virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCVRNA'nın yeniden pozitifleşmesi olarak tanımlanır.

Parsiyel yanıt (PY): HCV-RNA'nın 2 log azalmasına rağmen 24. haftada HCVRNA pozitifliğinin devam etmesi olarak tanımlanır.

Yavaş virolojik yanıt (YVY): HCV-RNA'nın 12. haftada en az 2 log düşmesi ancak 24. Haftada negatifleşmesi olarak tanımlanır.

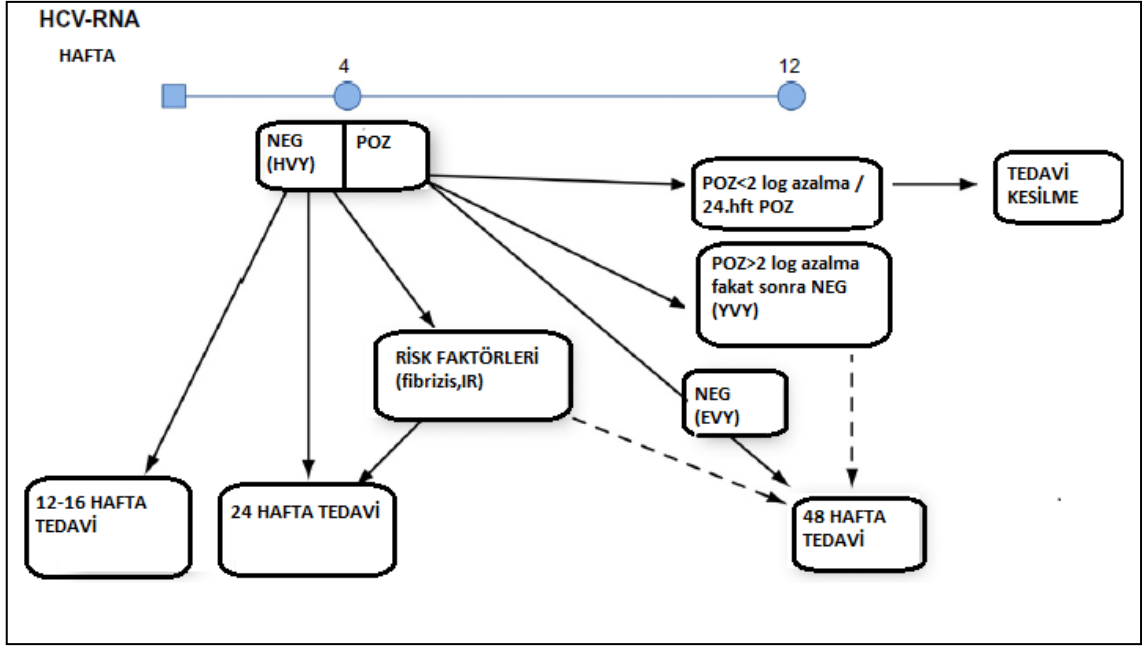
Genotip 1 hastalarda tedavinin 12. haftasında viral yükteki azalma 2 log'dan daha az ise veya tedavinin 24. Haftasında HCV-RNA negatifleşmiyorsa tedavi kesilmelidir. Tedaviye böyle hastalarda devam edilse bile KVY oranı % 3'dür. Tedavinin 4.

haftasında HVY elde edilen veya başlangıç viral yükü düşük olan genotip 1 ve 4'lü hastalarda tedavi süresi 24. haftaya, genotip 2 ve 3'lü hastalarda 12-16 haftaya indirilebilir, ancak böyle vakalarda yaklaşık 1/3 hastada nüks olabilir. Genotip 1 ve geç virolojik yanıt elde edilen hastalarda tedavi süresi 72 haftaya uzatılabilir.³⁴ Genotipe göre hasta takip algoritmaları belirlenmektedir (Şekil 6 ve Şekil 7).



* Düşük viral yük VHSD için <600.000 IU/ml, EASL için 400.000-800.000 IU/ml olarak kabul edilmektedir. Yüksek viral yük olan olgularda tedavinin 72 haftaya tamamlanması mutlak öneriler arasında değildir.

Şekil 6. Genotip 1 ve 4 hastalarında tedavi algoritması³⁴



* VHSD'ye göre algoritma daha EVY olgularda 12-16 hafta tedavi verilebilir diğer tüm hastalarda tedavi 24 haftaya tamamlanır. 48 haftalık tedavi EASL tarafından olabilir gibi gözükse de VHSD önerileri arasında yoktur.

Şekil 7. Genotip 2 ve 3 hastalarında tedavi algoritması³⁴

Hızlı ve erken virolojik yanıt gelişmesi kalıcı virolojik yanıt şansını olumlu etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda ilk 3 ayda HCV RNA'da 2 log düşme veya negatifleşme görülen yani EVY olan genotip 1 hastalarda. KVV yanıt oranı yüksek bulunmuş olup bu nedenle EVY olmayan hastalarda tedaviye devam etmenin faydalı olmayacağı görüşü kabul görmüştür. “Breakthrough” fenomeni en sık tedavinin 4 ve 5. aylarında görülür.⁸

2.8.1. Kronik HCV Tedavisinde Cevabı Belirleyiciler

HCV enfeksiyonunda amaç KVV elde etmektir ve bu yanıtı elde etmede bazı faktörlerin güçlü etkileri görülmüştür (Tablo 5). Bu faktörlerden HCV genotipi, kromozom 19'da lokalize genetik polimorfizm olan IL28B (özellikle genotip 1 hastalarda) ve karaciğerdeki fibrozis oranı tedaviye cevapla güçlü ilişkili bulunmuştur.²⁶

Tablo 5. Tedavi cevabını belirleyiciler³⁴

Viral faktörler HCV genotip(2-3) HCV RNA titres(< 600.000 IU/ml) Hasta ile ilgili faktörler Cinsiyet (kadın) İrk/etnisite(beyaz) Obezite(<75 kg) Yaş(<40) İleri evre hastalık(düşük fibrozis) Gamma Gultamil Transferaz(GGT) düşüklüğü ALT yüksekliği	Genetik IL28B polimorfizm Tedavi sırasındaki faktörler Tedavi seçimi Tedavi süresi Kümülatif doz/uyum Viral cevap
---	---

IL28B polimorfizmlerinin HCV genotip 1 ile enfekte olan hastalarda, PEG-IFN α ve RBV ile kombinasyon tedavisinde KVV ile ilişkili bulunmuştur. IL28B polimorfizm HCV genotip 2 ve 3 enfeksiyonu olan hastalarda daha az kullanışlıdır.^{26,36}

Başlangıç viral yük oranı da tedavi cevabını etkileyen önemli bir faktördür. *Zeuzem ve ark.* çalışmasında, başlangıç viremi düzeyi düşük (≤ 600.000 IU/ml) olan genotip 1 ile enfekte 235 hasta 24 hafta boyunca PEG-IFN- $\alpha 2b$ ve RBV tedavisi verilmiş. EVY yanıt elde edilen hastalarda % 89 KVV elde edilmiş. HCV RNA oranı ≤ 250.000 IU/ml olan hastalarda KVV % 67, ≥ 250.000 olan hastalarda % 25 olarak bulunmuştur.⁸ Genotipe göre KVV oranları değişmektedir. Naif hastalarda genotip 1 ve 4'de % 40-54 arasında bulunurken; bu oran genotip 2, 3, 5 ve 6 % 65-82 arasında değişmektedir. Özellikle genotip 2'de genotip 3, 5, 6'ya göre daha yüksek oranda bulunmuştur.^{26,34}

Obezite ve insülin direnci de tedavi cevabını etkileyen olumsuz faktörlerdir. Kilolu hastalarda kilo vermesi önerilmektedir. Aynı zamanda tedavi verilen hastalarda alkol almaması önerilir. Hastanın tedaviye uyumu ve ilaçlarını doğru doz ve zamanda alması önemlidir.²⁶

Naif hastalarda PEG-IFN α ve RBV kombinasyonu ile relaps oranı % 15-25 olarak bulunmaktadır. Diğer yandan klasik IFN ve RBV kombinasyonu ile tedavi edilen ve relaps olan hastalar PEG-IFN α ve RBV kombinasyonu ile tekrar tedavi edildiğinde relaps oranı % 32-53 bulunmuştur.²⁶

2.8.2. Tedaviye Yanıtsız veya Relaps Gelişen Hastalarda Tedavi

PEG-IFN α ve RBV kombinasyonu ile tedavi edilen KVV elde edildikten sonra relaps gelişen genotip 1 hastalarda tekrar aynı tedavi protokolüne yanıt % 15-25 bulunmuştur. Standart IFN tedavisi sonrası PEG-IFN α ve RBV kombinasyonu tedavisine yanıt % 32-53 bulunmuştur.³⁶

Ülkemizde sağlıkta uygulama tebliğ gereğince genotip 1 relaps hastalar bir defaya mahsus olmak üzere standart IFN+RBV veya PEG-IFN+RBV veya PEG-IFN+ RBV + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler.¹⁶

PEG-IFN α ve RBV kombinasyonu ile tedavi edilen tedaviye yanıtsız genotip 1 hastalarda tekrar aynı kombinasyon tedavisi başarı şansının düşük olması (% 4-6) nedeniyle önerilmez. Bu grup hastalarda yeni tedavi rejimleri denenmelidir ki onlarda başarı şansı daha yüksektir (% 30-60). Genotip 1 dışı hastalarda yeni tedavilerde başarısızlık ihtimali nedeniyle PEG-IFN α ve RBV kombinasyonları ile tekrarlayan tedaviler önerilir.^{26,36} Her iki hasta grubunda da düşük doz PEG-IFN α tedavisi önerilmez.²⁶

2.8.3. Yeni Tedavi Rejimleri

2011 yılından itibaren HCV'nin gerek yapısal gerekse yapısal olmayan proteinlerini parçalayan proteaz enzimini bloke ederek virüsün çoğalmasını durduran proteaz inhibitörleri (Pİ)'nin kullanıma girmeye başlamasıyla HCV tedavisinde yeni bir dönem başlamış ve yeni tedavi standardında genotip 1'li hastalar için Pİ +PEG-IFN+ RBV olmak üzere üçlü tedavi kabul edilmiştir. Pİ ilaçlar arasında FDA, *European Medicines Agency* (EMA) ve Türkiye'de ruhsat almış olan Bocepravir ve Telaprevir bulunmaktadır. Bu ilaçlar genotip 1'de ruhsat almıştır. Genotip 2 ve 3'de kullanım endikasyonu yoktur. Ancak önümüzdeki 10 yılda hızla kullanıma girmesi beklenen 40 civarında ürün bulunmaktadır. Bu ürünler kendi aralarında iki gruba ayrılır (Tablo 6).

Tablo 6. HCV tedavisinde geliştirilmekte olan direk etkili antiviral ajanlar

	PREKLİNİK	FAZ 1	FAZ 2	FAZ 3	LİSANSLI
NS3/NS4A proteaz inhibitörü	ACH-1095 ACH-2684 AVL-192 GNS-227	GSK2336805 IDX320 MK-5172 VX985	ACH-1625 BMS-650032 BMS-791325 Donaprevir/ra (RG7227) GS-9256 GS-9451 ABT-450/ra Vaniprevir (MK-7009)	TMC435 BI201335	Boceprevir Telaprevir
NS5B polimeraz inhibitörleri- Nükleosid analogu	PSI-661	GS-6620 INX-08189 PSI-938	IDX184 Mericitabine (RG7128) PSI-7977 PSI-7851		

NS3/NS4A proteaz inhibitörleri yüksek derecede selektif peptidomimetik inhibitörlerdir. Viral replikasyondaki kritik rolüne ek olarak, hücrel antiviral yanıtın baskılanmasında da rol oynarlar.

Telaprevir ve Boceprevir monoterapi olarak verildiklerinde potent antiviral etki oluştururlar. Ancak Pİ dirençli HCV variantları tarafından hızlıca seçilirler ve direnç gelişmesine yol açarlar. Bu nedenle bu iki ilaç hem dirençli Pİ hem de dominant HCV variantlarına etkili olan PEG-IFN ve beraberinde RBV ile kombine edilir.^{8,34}

Kombinasyon tedavisinde önerilen tedavi süreleri kompleks ve cevaba dayalı bir algoritmaya sahiptir.

2.8.3.1. Telaprevir

Telaprevir için 12 hafta üçlü tedavi ardından 12-36 hafta PEG-IFN+ RBV verilir. Telaprevirle yapılan genotip 1 kronik C hepatitli 1088 hasta içeren faz 3 çalışma (ADVANCE çalışması) sonuçlarına göre telaprevirin PEG-IFN+RBV ile ilk 12 hafta kombine edildiği gruplar ile 8 haftalık kombinasyonu ve plasebo kombinasyonu başarı oranları sırayla % 75, % 69 ve % 44 bulunmuştur (telaprevirli gruplar kontrol; $p < 0,001$). Genotip 1a hastalarda Genotip1b ye oranla virolojik cevap yetersizliği daha sıktır ve buna paralel olarak KVV daha azdır. Telaprevirli tedavide raş, kaşıntı, gastrointestinal yakınmalar ve anemi PEG-IFN+RBV tedavisine göre % 10 daha sıktır.

Anemiye bağılı tedavinin kesilmesi ve transfüzyon oranları telaprevirli gruplarda % 1-3 ve % 5, PEG-IFN+RBV grubunda ise >% 1 ve % 2 civarındadır.⁴⁶

Telaprevir mutlaka PEG-IFN ve RBV ile birlikte kullanılmalıdır. PEG-IFN ve/veya RBV herhangi bir sebeple kesildiği takdirde derhal telaprevir tedavisi durdurulmalıdır. Doz azaltmalarda telaprevir tedavisine devam edilir. Ancak telaprevir dozunda azaltma yapılamaz. Telaprevir tolere edilemezse tamamen kesilir. Telaprevirli rejimlerde 12. Haftada HCV RNA >1000 IU/ml (HCV RNA'da azalma >2 log olsa bile) ve/veya 24. haftada HCV RNA pozitifliği virolojik cevapsızlık ölçütleridir ve tedavi kesilmelidir.⁴⁶

2.8.3.2. Boceprevir

Boceprevir için 4 hafta öncü tedavi (PEG-IFN+ RBV) ardından 24-44 hafta üçlü tedavi verilir.³⁴ Naif hastalarda yapılan 159'u siyah toplam 1097 hastayı içeren faz III (SPRINT -2) çalışmasına göre HCV genotipi (Genotip 1b diğerlerinden daha iyi yanıtı), yaş (<40 yıl), bazal viral yük (<400,000 IU/ml), “nonblack” etnisite, daha hafif karaciğer hastalığı (F0-2) ve IL28 B olumlu genotipi (C/C) tedaviyi gerek KVV oranları gerekse tedavi süresinin kısaltılması açısından olumlu etkileyen faktörlerdir. Aynı çalışmaya göre Grup 1: İlk 4 hafta PEG-IFN+RBV, sonraki 44 hafta plasebo+PEG-IFN+RBV (kontrol grubu) Grup 2: Yanıta dayalı tedavi grubu İlk 4 hafta PEG-IFN+RBV, sonra Boceprevir + PEG-IFN + RBV ile üçlü tedavi, 8. ve 24. haftada HCV RNA negatif ise (EVY) üçlü tedavi süresi 24 hafta ve toplam tedavi süresi 28 haftadır. 8. haftada HCV RNA pozitif (12. haftada <100 IU/ml) ve 24. haftada HCV RNA negatif ise bu yavaş cevaplı hastadır; 3'lü tedavi 24 hafta sürdürülür ve son 20 haftada PEG-IFN+RBV ile 48 haftaya tamamlanır.

Grup 3: İlk 4 hafta PEG-IFN+RBV, sonraki 44 hafta Boceprevir+PEG-IFN+RBV tedavisi. Grup 1, grup 2 ve grup 3 için beyaz hastalarda KVV oranları sırasıyla % 40, % 67 ve % 68'dir.⁴⁷ Anemi, tat alma bozukluğu olan disgozi yan etkileri arasındadır. Tedavi kesilme endikasyonlarına bakıldığında; IFN ve/veya RBV herhangi bir sebeple kesildiği takdirde derhal boceprevir tedavisi de durdurulmalıdır. Üçlü tedavide eğer 12 haftada HCV RNA >100 IU/ml ise ve/veya 24. haftada HCV RNA hala tayin edilebilir düzeyde ise boceprevir tedavisi kesilmelidir.⁴⁶

NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri iki gruba ayrılır. Bunlar Nükleosid inhibitörleri ve Non nükleosid inhibitörleri olarak adlandırılır. Nükleosid inhibitörleri doğal HCV RNA içerisine girmek için polimerazın aktif yerinde nükleotid trifosfat ile yarışır. Buna karşılık Non nükleosid inhibitörleri RNA bağımlı RNA polimerazda yapısal değişiklik yaparak zincirin uzamasını bloke eder.³⁴ NS5A, NS4B inhibitörleri ve konak ko-faktör inhibitörleri gibi farklı yerleri hedef alan ilaçlarda çalışma aşamalarında. Aşılama, İmmün modülatör ilaçlar ve Matrix metalloproteinaz inhibitörleri konak cevabını değiştirebilecek tedaviler içinde umut vaat etmektedir.

2.8.4. Kronik HCV Tedavisinde Yan Etkiler ve Tedavi Takibi

IFN ve RBV kombinasyon tedavisi alan hastalarda çeşitli yan etkiler ortaya çıkar. PEG-IFN ilişkili yan etkiler; nötropeni, trombositopeni, hipertiroidi ve hipotiroidi, başağrısı, bulantı, kusma, hafif dereceli ateş, kilo kaybı, tinnitus, irritabilite, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları şeklinde sıralanır.

Grip benzeri tablo ve depresyon klasik IFN ve RBV tedavisine göre daha az gelişmektedir. RBV ilişkili yan etkiler; hemolitik anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntüler, sinüzit, gut hastalığı ve teratojenite olarak sayılabilir. Özellikle RBV nedeniyle gelişebilen doğumsal anomaliler nedeniyle tedavi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar gebelikten korunmalıdır. Tedavi toksisitesi açısından hastalar 2. ve 4. hafta ardından 4-8 haftalık aralıklarla takip edilmelidir²⁶. Tedavi verilmesi planlanan olgularda tedavi öncesi dönemde eşlik eden durumlara ilişkin değerlendirme yapılmalıdır. Hepatit A, HIV, HBV serolojileri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikolar bakılmalıdır.

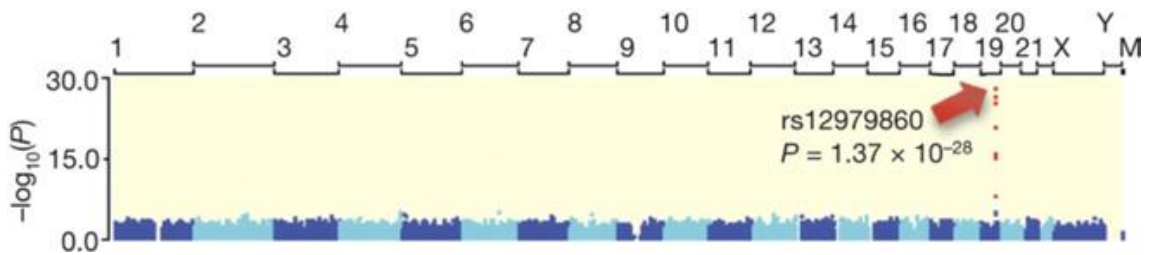
Çeşitli yan etkiler ve tedavi öncesi-sonrası takip amaçlı hastanın Aspartat Aminotransferaz(AST), ALT, GGT, Alkalen fosfataz (ALP), bilirubinler, protrombin zamanı, INR, tam kan sayımı, albumin, gamaglobulin, HCV RNA, abdominal ultrasonografi testleri yapılarak kontrol edilmesi önerilir. Siroz olduğu bilinen hastalarda portal hipertansiyon ve özefagus varisleri için endoskopi önerilir.^{26,34}

2.9. IL28B Polimorfiziminin Klinik Etkileri

Tip III interferonlar IFN- λ 1(lambda), IFN- λ 2 ve IFN- λ 3 şeklinde üç üyeye sahiptir ve bunları kodlayan genler insan kromozomu 19q13 da kümeleşmiştir. IFN- λ 3

sırasıyla IL28A VE IL29 olarak kodlanan IFN- λ 2 VE IFN- λ 1 ile birlikte IFN- λ s ailesine aittir. Son yıllardaki genetik çalışmalarda IFN- λ 3 olarak kodlanan IL28B'nin yakınında ve içinde birkaç SNP saptamıştır. IFN- λ s'ler IFNs'in 3. türü olarak sınıflandırılır ve etkili endojen antiviral sitokinlerdir. IL10 ailesinin yapısal olarak en benzer üyeleri olduğu halde, IFN- λ s'ler IFNs tip 1. ve tip 4. nazaran daha işlevseldir; bunlar sinyal çeviriciler (jak) ve hücre içi yollara etkili transkripsiyon aktivatörleri (STAT) yoluyla etki eder ve viral enfeksiyonu kontrol etmesi beklenen interferon uyarıcı genlerinin up-regüle transkripsiyonunu sağlar. IFN- λ s invitro ortamda HCV replikasyonunu inhibe eder. IFN- λ 1'in HCV hastaları üzerindeki deneyleri umut verici sonuçlar göstermiş. PEG- IFN- λ ve RBV kombinasyonu ile yapılan tedavi çalışmaları sonucu % 86 başarı elde edilen sonuçlar bulunmuş. Bu temele dayandırılarak yapılan geniş çaplı genetik çalışmalarda IL28B değişkenleri ve HCV klirensi arasındaki etkileşim, doğal bağışıklık ve viral klirens arasında uyarıcı mekanik bir bağ sağlar.^{5,48,49}

500.000'den fazla SNP'e bakıldığında araştırmacılar KVV için en güçlü etkiye IFN- λ gen kümesinde 19 kromozomlu uzun kolda yer alan rs12979860 olduğunu tespit etmişlerdir (Şekil 8). Bu pozisyonadaki C/C genotip ve beyaz ırktaki sıklığı ile KVV ilişkilendirilmiştir. C/C genotipli insanlar C/T ve T/T genotipine sahip olanlara göre 2,5 kat daha yüksek KVV oranına sahiptir.^{5,49}



Şekil 8. 19.kromozom kolundaki yer alan SNP rs12979860⁵

Rs12979860 dahil olduğu 6 adet KVV ile ilişkili SNPs interferon gen kümelerinde bulunmuş olup bir sonraki güçlü ilişki SNP rs8099917 ve rs12980275'lerde tespit edilmiştir. IL28B genindeki polimorfizmler (rs12979860 ve rs8099917), HCV genotip 1 hastalarında yüksek KVV oranları ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada C/C allel görülme sıklığı Doğu Asyalılarda % 95, Avrupalılarda % 75, Afrikalılarda % 42 bulunmuştur. Bu bulgular Asyalılarda tedaviye yanıtın yüksek

olmasını açıklayabildiğini düşündürmüştür.^{5,7,49-52} Farklı etnik gruplarda rs12979860 C/C ve C/T allel sıklığı Şekil 9'da gösterilmiştir.⁴⁹



Şekil 9. Etnik gruplara göre Dünya üzerindeki rs12979860 C-T allel dağılımı

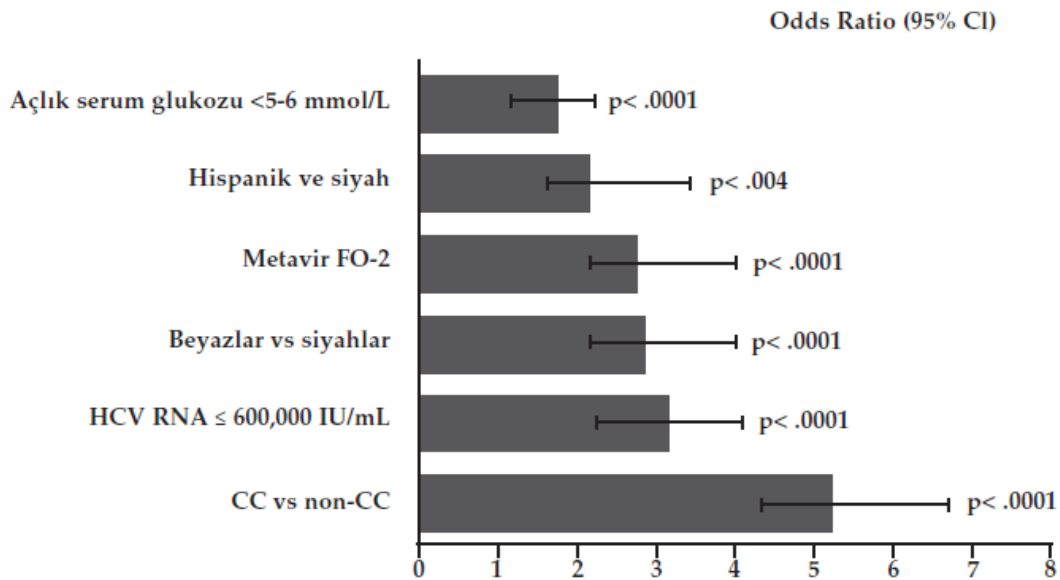
IL28B polimorfizmi yapılan çalışmalarda akut ve kronik viral hepatitin spontan klirensi üzerinde etkili olurken; spontan klirens tespit edilen olgularda C/C allel sıklığı daha yüksek bulunmuştur. C/C allellilerde spontan klirens % 52 iken, C/T allellilerde % 26, T/T allellilerde ise % 22 olarak bulunmuş ve bu güçlü ilişki olarak değerlendirilmiştir.⁴⁹ Daha önce yapılan dikkat çekici bir çalışma ise rs12979860 C/C genotipinin kişinin akut HCV enfeksiyonu mu yoksa kronik HCV'si mi olduğu arasında karar vermek için önemli olduğunu gösterdi. Bu durum kötü huylu IL28B rs12979860 genotipinin hastaların kronik HCV enfeksiyonuna eğiliminin artmasına neden olabildiğini göstermektedir. İyi huylu rs12979860 C/C genotipinin kronik hepatit C'ye karşı koruyucu özelliğinde olduğu görülmektedir ve ilaveten virüsü spontan temizlenmenin olmadığı hastalarda kötü huylu rs12979860 genotipinin zenginleştiği belirtilmiştir.^{7,53}

PEG-IFN ve RBV tedavisi alan hastalarda tedaviye yanıt oranlarına bakıldığında iki olumlu allel taşıyanlarda (C/C genotip), diğer iki alleli taşıyanlara göre (C/T ve T/T

genotip) daha yüksek bulunmuştur. Yapılan farklı çalışmalarda C/C alleli taşıyan genotip 1 hastalarda KVV oranı %70'lere kadar ulaşmaktadır.^{5,6,54}

Konak faktörleri içinde en önemlisi, KVV'nin en iyi belirleyicisi, son yıllarda ortaya konan IL28 B polimorfizmidir (Şekil 10). Bu faktörler KVV ihtimalinin yüksekliği-düşüklüğü konusunda bilgi verir, ancak bunların tedaviyi ertelemek veya tedavi kararını verme konusunda kullanımları tartışmalıdır.⁴⁸ Genotip 1 hastaların aksine genotip 2 ve genotip 3 olan hastalarda tedavi sonrası KVV üzerine IL 28B polimorfizminin etkinliği ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Mevcut çalışmalarda sadece rs12979860 C/C genotipi genotip 2/3 enfekte hastalarda viral yanıtla ilişkili bulunmuştur. Genom kapsamlı çalışmalar HCV genotip 1 hastalarında tedavi sonuçlarında rs12980275 ve rs8099917 genotiplerinin prediktif olduğunu gösterdi. IL28B SNP'leri; rs8099917 ve rs12980275'te viral tedavi yanıtıyla ilgili istatistiksel anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Tedavi sonrası takiplerde HCV sağlanamayan hasta grubunda KVV ile ilişkili bulunmuştur. HCV genotip 2/3 hastalarının rs12979860 C/C genotipi taşıyıcılarında ve HCV genotip 1 enfekte hastaların rs12980275 AA genotip taşıyıcılarında yüksek ALT düzeylerine eğilim gözlenmiştir.

Çoklu değişkenli analizler meydana çıkarmıştır ki erken yaş, HCV genotip 2 ve rs12979860 C/C genotipi uzamış viral yanıtla anlamlı olarak ilişkilidir.^{7,55}



Şekil 10. IL28B genotipinin KVV üzerindeki prediktif etkisi⁴⁸

IL28B'nin HCVRNA seviyesi ve viral kinetik üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; paradoks olarak HCV RNA seviyesi tedaviye iyi cevap veren rs12979860 C/C allelli hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Yüksek HCV RNA konsantrasyonları rs8099917'nin T/T genotipiyle, rs12979860'ın C/C genotipiyle ve rs12980275'in A/A genotipiyle anlamlı ilişkiye rastlanmıştır. Standart tedavi sırasında HCV RNA seviyesinde en fazla azalma C/C genotiplilerde meydana gelmiştir; özellikle viral yükteki düşüş erken dönemde daha belirgindir. Sonuçta rs12979860 C/C genotiplilerde HVY ve EVY belirgin olarak çok daha yüksek oranda meydana gelmiştir. IL28B HCV'e karşı konağın immün cevabını güçlendirir ve tedavi cevabını artırır. SNP rs8099917'de T/T genotipinde (KVY'la birlikte olan genotip) tedavi öncesi interferonun stimüle ettiği gen (ISG) hepatik ekspresyon seviyelerinin T/G ve G/G den daha düşük bulunmuştur. IL28B genotipi ISG ekspresyon seviyelerini etkileyebilmesi, tedaviye iyi cevap genotipli hastalarda ISG'nin düşük olması nedeniyle ekzojen IFN' a daha hassas olması, bu hastaların yüksek viral yüke rağmen tedaviye iyi cevap vermesini açıklayabilir.^{7,48,56}

Abe H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda karaciğerdeki fibrozis ve inflamasyon aktivitesi ve IL28B homozigot formları arasında güçlü ilişki tespit edilmiştir.

Düşük inflamasyonla neden olan düşük GGT seviyeli hastalarda IL28B major allelerin daha sık olduğu tespit edilmiş. Düşük GGT seviyesinin tedaviye yanıtta pozitif prediktif değer olduğu kanısına varılmıştır.⁵⁷

IL28B, HCV enfeksiyon sonucunu belirleyebilir, ancak HIV, HBV ile IL28B polimorfizmi arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir.⁵

Rallon ve arkadaşları, PEG-IFN+RBV tedavisi almış 650 HIV/HCV koenfekte hastada çalışma yapmışlardır. HIV/HCV ile koenfekte hastaların tedaviye cevabı HCV monoenfekte hastalara göre daha azdır. Rs12979860'nin, genotip 1 HCV monoenfekte hastalarda tedaviye cevabın iyi olduğunu göstermişlerdir.⁵⁸

Costa JM ve arkadaşlarının araştırmalarında üç gen polimorfizmi, IFN-λ3 (IL28B), inozintrifosfataz (ITPA) ve bilirubinüridin difosfat-glukuronoziltransferaz (UGT1A1), IFN+RBV tedavisi alan Kronik Hepatit C' lerde tedavinin etkinliği araştırılmıştır.

Biyopsi olmaksızın bu polimorfizmler tespit edilen hastalarda KVY'yi belirlemede fibrotest ile fibrozis evresi tahmin edilebilir görüşüne varılmıştır.⁵⁹

Rs8099917 T/T genotipi HCV genotip 1 enfekte hastalardaki yüksek fibrozis bölgeleriyle anlamlı ilişkili olarak bulunmuştur.⁷

Lotrich ve arkadaşlarının araştırmasında, standart tedavi alan 133 hastada depresyon skalası (DSM-IV) incelemiş ve T/T genotipinde tedavi süresince iştah azalması, enerji azalması ve uyku bozuklukları gibi yan etkiler C/T ve C/C genotipine göre daha az görülmüştür.⁶⁰

Telaprevir ve boceprevir çalışmalarında da IL28B polimorfizminin pozitif etkisi bulunmuştur. Telaprevirin dahil olduğu kombinasyonlarda IL28B rs12979860 C/C genotipi taşıyan hastalarda KVY % 83, T/T genotipi taşıyanlarda % 32 başarı oranı görülmüştür. Boceprevir çalışmalarında C/C genotipinde KVY % 82, T/T genotipinde % 55 bulunmuştur.^{48,55}

2.9.1. Direk Etkili Antiviral Ajanlarla Tedavi ve IL28B Polimorfizmi

Boceprevir ve telaprevirin içinde olduğu bu ilaçlarla tedavide direnç gelişim riski yüksek olması nedeniyle tek başlarına kullanılmazlar; kombinasyon tedavileri tercih edilir.

4 grup direk etkili antiviral ajanlar(DAA) vardır:

- NS3/NS4 proteaz inhibitörleri
- Siklofilin inhibitörleri
- NS56 polimeraz inhibitörleri
- NS5a inhibitörleri

IL28B genotipi PEG-IFN+RBV tedavisine cevapta çok önemli bir faktördür. Sprint 2 çalışmasındaki kontrol grubunda KVY oranları genotip C/C, C/T ve T/T' de sırasıyla % 78, % 28 ve % 27'dir. Boceprevirli gruplarda ise C/T ve T/T gruplarında KVY oranları belirgin şekilde yüksektir (% 55-70 arası). C/C genotipinde bu katkı görülemez. Ancak boceprevirli üçlü tedavi alan C/C genotipli hastaların % 90'ı kısa süreli (28 hafta) tedaviye uygundur. Yani boceprevir C/C genotipli hastalarda tedavi süresini kısaltmada son derece etkilidir. Benzer veriler telaprevirli tedavilerde de (ADVANCE çalışması) gözlenmiştir. Buna göre telaprevir alan gruplarda C/C genotipli hastaların % 80'i 24 haftalık kısa süreli tedaviye uygundur. Ayrıca IL28B C/C genotipi tedavisi zor hastalarda DAA tedavinin yüksek başarısında rol oynamaktadır. Gerek boceprevirli, gerekse telaprevirli tedavilerde siyahların daha düşük KVY oranlarına

sahip olmasında en önemli faktörlerden birisi, muhtemelen birincisi olumsuz T/T hakim IL28B genotiptir, olumlu C/C genotipi sıklığı % 20 veya altındadır.⁴⁶

2.9.2. Türkiye’ de IL28B Polimorfizmine Bakış

Türkiye’ de IL28B polimorfizminin araştırıldığı sayılı çalışma mevcuttur. Bunlardan birisi Şimşek H. ve arkadaşlarının yaptığı 130 hasta tabanlı çalışmadır; hastaların çoğunluğunun kadın ve yaş ortalamasının 55 olduğu görülmüştür. Hastalarda rs12979860 ve rs8099917 çalışılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre major genotip sekansları olan rs12979860 için C/C % 31 ve rs8099917 için T/T %50 oranında bulunmuş. Spontan remisyon sağlanan bir kısım hastada rs12979860 C/T genotipi (n: 11) ve rs8099917 T/T genotipi (n: 11) bulunmuştur. IL28B ile genotip ve cinsiyet, spontan remisyon, KYY ve relaps arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır (p > 0,05).⁶¹

Türkiye’de yapılmış çeşitli araştırmalarda IL28B polimorfizmleri dağılımı Tablo 7’ de gösterilmiştir.

Tablo 7. Türkiye’deki IL28B gen polimorfizmi rs12979860 ve rs8099917 dağılımı⁶¹

	rs12979860 (%)			rs8099917 (%)		
	C/C	C/T	T/T	T/T	T/G	G/G
Şimşek ve ark.(HCV n=130)	31	54	15	50	45	5
Kandemir ve ark.(HCVn=95)	31	51	18	-	-	-
Kıyıcı ve ark.(HCV n=96)a	31 vs 19	54 vs 67	8 vs 14	-	-	-
Baran ve ark.(HCV n=164)	33	50	17	44	47	9
Yapalı ve ark.(HBV n=54)b	19 vs 37	70 vs 52	11 vs 11	-	-	-
Soyer ve ark. (HBV n=88)c	38vs 47	48vs 37	13vs 16	61vs53	39vs37	vs 10

- KYY olan ve olmayan hastalar
- Spontan HBs Ag kaybı olan ve olmayan taşıyıcılar
- KYY olan ve olmayan INF tedavisi alan hastalar

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen Kronik HCV'li hasta dahil edilmiştir. Çalışmayla ilgili ÇÜTF Etik Kurulu ve yazılı hasta onayı alınmıştır. Çalışmaya kronik HCV tanısı konulan IFN ve RBV tedavisi almış ve tedavisi en az 6 ay önce tamamlanmış 60 hasta alınmıştır. IL28B polimorfizmi belirlenmesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması

Kliniğimize başvuran anti-HCV pozitifliği olan hastalar içinde IFN+RBV tedavisini en az 6 ay önce tamamlamış kalıcı viral yanıt alınan, relaps olan veya yanıtız olarak kabul edilen hastalar çalışmamıza alınmıştır.

Hasta bilgileri alınırken hastalarla görüşüldü ve poliklinik dosyalarından yararlanıldı.

Tam kan sayımı, AST, ALT, HCV-RNA, GGT, ALP, lipid profili, HbsAg, AntiHIV karaciğer biyopsi sonucu, VKİ, HCV genotipi, tedavi süreleri, tedavi yan etkileri, batin ultrasonografi bulguları kaydedilmiştir.

Kriterlere uygun hastalar belirlendikten sonra hastaların onayı alınarak EDTA'lı büyük tüplere en az 4cc olacak şekilde kan alındı ve alınan kanlar biyokimya laboratuvarına IL28B polimorfizmi çalışılması için ulaştırılmıştır.

3.2. IL28B Polimorfizmi ve Tek Nükleotid Polimorfizmlerin Belirlenmesi

Çalışmaya alınan hastalardan alınan kanlar +2-+4°C'de DNA izole edilene kadar saklanmıştır.

High Pure RNA Isolation Kit kullanılarak hastalardan DNA izolasyonu yapılmıştır. İzolasyon sırasında aşağıdaki basamaklar uygulanmıştır;

1. Önce benmari açılarak 72°C'ye getirildi. Elüsyon buffer benmariye konuldu.
2. Bir ependorf tüpüne 250µL tam kan kondu.
3. Üzerine 250µL binding buffer ve 50 µL proteina K eklendi ve karıştırıldı.
4. Hemen 72°C'ye kondu ve 10 dakika(dk) inkübe edildi.

5. İnkübasyon sonrası 150 µL izopropanol eklendi ve karıştırıldı.
6. Karışım *high pure* filtre tüpüne kondu. Toplama tüpüyle birlikte 1 dk 8000g'de santrifüj edildi. Toplama tüpü değiştirildi.
7. Üst kısma (*high pure* filtre tüpüne) 600 µL remove buffer eklendi. 1dk 8000g'de santrifüj edildi. Toplama tüpü yenisi ile değiştirildi.
8. 600 µL wash buffer eklendi. 1dk 8000g'de santrifüj edildi. Toplama tüpü yenisi ile değiştirildi.
9. Alt kısmı atıldı, 10 saniye(sn) 13000 rpm'de boş haldeyken santrifüj edildi. Toplama tüpüne alındı.
10. Artık DNA toplama aşamasına gelinmişti. 1,5mL'lik ependorf tüpüne filtre kondu. 70°C'de elüsyon bufferdan 80µL eklendi. 1dk 8000g'de santrifüf edildi.
11. Alt kısımda pürüfiye DNA elde edildi.
12. Elde ettiğimiz DNA örneklerini -20°C'de uzun süre SNP çalışılana kadar saklanmıştır.

3.2.1. Rs12979860 ve Allelerinin Belirlenmesi

IL28B polimorfizmlerinin belirlenmesi için LC 480 Hepatit C IL28B Mutasyon kiti ve LightCycler® 48 cihazı kullanıldı. Analiz sırasında aşağıdaki basamaklar uygulandı;

1. Öncelikle reaksiyon karışım hazırlandı (Tablo 8). Hazırlanan karışım 15,0 µl olarak elde edildi.

Tablo 8. Rs12979860 reaksiyon karışımında kullanılan malzemeler

KOMPONENT	MİKTAR
su	9,4 µl
Mg ²⁺ solusyonu 25mM	1,6 µl
Çözelti karışımı	2,0 µl (ilgili prob ve primer karışımı)
Roche Master	2,0 µl

2. Mevcut izole DNA' lar 5 µl olacak şekilde numaralandırılmış tabaktaki aznelere yerleştirildi.

3. Aynı tabağa bir adet pozitif kontrol (C/T genotip heterozigot) ve bir adet negatif kontrol (su) yerleştirildi.

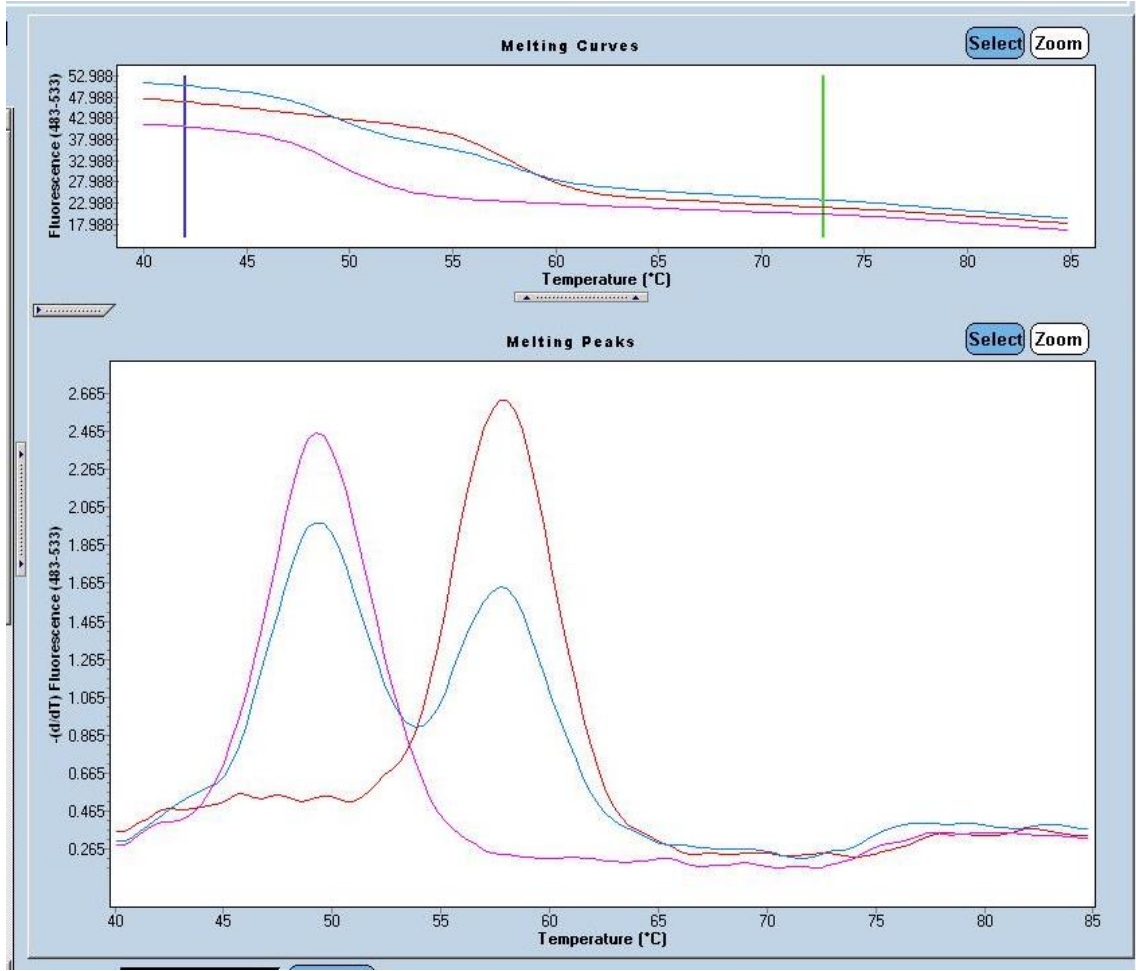
4. Her bir hazneye 15 µl karışımdan eklendi ve üstü şeffaf film ile kaplandı.
5. İzole DNA ve karışımın olduğu tabak 4000 devirde 1 dk santrifüj edildi.
6. LightCycler® 480 cihazına alınan örneklerle real time PCR ile genotipik analiz için yerleştirildi. Analiz sırasında Tablo 9'daki basamaklar uygulandı.

Tablo 9. Rs12979860 LightCycler®PCR analiz aşamaları

Denetürasyon	95°C 10 dk
Amplifikasyon	95°C 5 saniye(sn) 60°C 10 sn 72°C 15 sn
Erime eğrisi	95°C 30 sn 40°C 2 dk 85°C sürekli
Soğutma	40°C 30 sn

7. Hastaların isim-soyisim kayıtları ve pozitif –negatif kontrol kayıtları bilgisayara yapıldı.

8. Data analizi genotiplendirilmesi soft ware tarafından yapıldı. Birinci pik 55°C homozigot T/T, ikinci pik 63°C homozigot C/C, her iki koldaki pik C/T heterozigot olarak değerlendirildi (Şekil 11).



Şekil 11. Rs12979860 allelerinin data analizi

3.2.2. Rs8099917 ve allelerinin belirlenmesi

IL28B polimorfizmlerinin belirlenmesi için LC 480 Hepatit C IL28B Mutasyon kiti ve LightCycler® 48 cihazı kullanıldı. Analiz sırasında aşağıdaki basamaklar uygulandı;

1. Öncelikle reaksiyon karışım hazırlandı (Tablo 10). Hazırlanan karışım 20µl olarak elde edildi.

Tablo 10. Rs8099917 Reaksiyon karışımında kullanılan malzemeler

KOMPONENT	MİKTAR
Su	14,4-10,4 µl
Çözelti karışımı	1.0 µL (ilgili primer ve prob karışımı)
DNA	3 µL
Fast Start DNA Master	2,0 µl
MgCl ₂	1,6 µl

2. Mevcut izole DNA' lar 5 µl olacak şekilde numaralandırılmış tabaktaki haznelere yerleştirildi.

3. Aynı tabağa bir adet pozitif kontrol (G/T genotip heterozigot) ve bir adet negatif kontrol (su) yerleştirildi.

4. Her bir hazneye 15 µl karışımdan eklendi ve üstü şeffaf film ile kaplandı.

5. İzole DNA ve karışımın olduğu tabak 4000 devirde 1 dk santrifüj edildi.

6. LightCycler® 480 cihazına alınan örnekler real time PCR ile genotipik analiz için yerleştirildi. Analiz sırasında Tablo 11'deki basamaklar uygulandı.

Tablo 11. Rs8099917 LightCycler®PCR analiz aşamaları

Denetürasyon	95°C 10 dk
Amplifikasyon	95°C 5 sn 60°C 10 sn 72°C 15 sn
Erime eğrisi	95°C 30 sn 40°C 2 dk 75°C sürekli
Soğutma	40°C 30 sn

7. Hastaların isim-soy isim kayıtları ve pozitif –negatif kontrol kayıtları bilgisayara yapıldı.

8. Data analizi genotiplendirilmesi soft ware tarafından yapıldı.1. pik 51°C homozigot T/T, 2. pik 58°C homozigot G/G, her iki koldaki pik G/T heterozigot olarak değerlendirildi.

3.3. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 16,0 programı ile bilgisayara aktarıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Skapiro Wilks testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren devamlı değişkenlerin analizinde student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi, Kruskall Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare ve Fischer's exact test kullanıldı. Veriler ortalama (ort) ± standart sapma (ss), ortanca, alt değer (AD), üst değer (ÜD), sayı (n) ve

yüzde (%) olarak gösterildi. Verilerin analizinde SPSS 16.0 programı kullanıldı ve p değerini $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedavi Yanıtları

Çalışmaya tedavi almış ve tedavi sonrası en az 6 ay takip edilmiş 60 kronik hepatit C hastası alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması $51,9 \pm 12,5$, ortalanca yaş 53,5 (19-78) yıl idi. Hastaların 28'i (% 47,7) erkek ve 32'si (%53,3) kadındı. Kadın ve erkeklere ait yaş ortalamaları ve ortancaları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Kadın ve erkek hastalara ait yaş ortalama ve ortancaları

Yaş	Erkek (n=28)	Kadın (n=32)
Ortalama $\pm$ SS	$52,1 \pm 14,8$	$51,7 \pm 10,4$
Ortanca (AD-ÜD)	54 (19-78)	53,5 (21-69)

SS: standart sapma, AD: alt değer, ÜD: üst değer

Altta yatan hastalıklarına bakıldığında hastaların 10'unda (% 16,7) hipertansiyon, 8'inde (% 13) diabetes mellitus, 4'ünde (% 6,7) hipotiroidi, 2'sinde (% 3,3) HBV ko-enfeksiyonu, 1'inde (% 1,7) hemofili mevcuttu. Hastaların hiçbirinde HIV ko-enfeksiyonu tespit edilmemiştir. Bulaş yolları açısından değerlendirildiğinde en önemli risk faktörü dış çekimi öyküsü bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. HCV enfeksiyonu bulaş yolları dağılımı

Bulaş yolları	Hasta (%)	Hasta (n)
Dış çekimi öyküsü	81,7	49
Operasyon öyküsü	51,7	31
Transfüzyon öyküsü	23,3	14
Şüpheli cinsel ilişki	8,3	5
İv ilaç kullanımı	0	0

Hastaların 41 (% 68,3)'inin ilk tedavisi olup, 19 (% 31,7)'u daha önce tedavi almıştı. 19 hastanın bir önceki tedavisi, 16 (% 84,2)'sında relaps, 2 (% 10,5)'sinde yanıtızsızlık ile sonuçlanmış ve 1 (% 5,3) hastanın tedavisi yan etki nedeniyle kesilmişti.

Çalışmaya alınan 60 hastaların 57 (% 95)'si tedavisini tamamlamış olup 3 (% 5) hastanın tedavisi yanıtızsızlık (n=2) ve yan etki (n=1) nedeniyle kesilmiştir. 6 hastanın tedavisine yan etki (n=5, % 85,7) ve hastanın kullanmak istememesi (n=1, % 14,3)

nedeniyle ara verilmiştir. Sık görülen yan etkilerden biri anemi olarak belirlenmiş ve bu nedenle 22 (% 36,7) hastada RBV dozu azaltılmıştır.

Hastaların başvuru zamanındaki ALT, AST, ALP, LDL, Trigliserit, HCV-RNA, vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Tedavi öncesi laboratuvar değerleri

	Ortalama ± SS	Ortanca (AD-ÜD)
AST (U/L)	56,5±32,1	43 (20-119)
ALT (U/L)	68,2±51,3	54 (21-186)
ALP (U/L)	161,2±94,2	120 (50-359)
LDL	89,8±46,2	80 (19-186)
Trigliserit	121±81,1	113 (51-385)
VKİ (kg/m ²)	28,2±4,9	28,2 (19-40)
HCVRNA (IU/ml)	9148026,3±28230046	1190000 (75000-125000000)

SS: standart sapma, AD: alt değer, ÜD: üst değer

Hastaların 45 (% 75)'i PEG-IFN- α 2a+RBV tedavisi, 15 (% 25)'i PEG-IFN- α 2b+RBV tedavisi aldı. Hastaların 40 (% 66,7)'ına karaciğer biyopsisi yapılmıştı ve 4 (% 6,7)'ünde siroz tespit edilmiştir. Knodell ve İshak skorlamalarına göre fibrozis sonuçları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda fibrozis skorları

Karaciğer fibrozisi	Knodell % (n)	Ishak %(n)
0	7,5 (3)	0 (0)
1	22,5 (9)	10,5 (2)
2	-	31,6 (6)
3	60 (24)	36,8 (7)
4	10 (4)	15,8 (3)
5		0 (0)
6		5,3 (1)

Hastaların tedavi cevaplarına bakıldığında 4 (% 17,4) hastada HVY, 50 (% 83,3) hastada EVY, 44 (% 73,3) hastada KVY, 48 (% 80) hastada TSC, 10 (% 16,7) hastada relaps, 9 (% 15) hastada yanıtızlık görülmüştür.

Hastalar tedavi sırasında oluşan yan etkiler açısından incelendiğinde; Tablo 16’da dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 16. Kronik HCV tedavisinde izlenen yan etkilerin sıklığı

Yan etki	Hasta % (n)	Yan etki	Hasta % (n)
Halsizlik	80 (48)	Uykusuzluk	30 (18)
Kilo kaybı	80 (48)	Trombositopeni	25 (15)
İştahsızlık	66,7 (40)	Ateş	25 (15)
Anemi	53,3 (32)	Depresyon	25 (15)
Saç dökülmesi	38,3 (23)	Artralji	21,7 (13)
Kaşıntı	36,7 (22)	Döküntü	20 (12)
Myalji	33,3 (20)	Baş ağrısı	16,7 (10)
Lökopeni	31,7 (19)	Hipertiroidi	3,3 (2)
Grip benzeri semptom	31,7 (19)	Hipotiroidi	0 (0)

Çalışmamıza katılan hastaların 4 (% 6,7) tanesi genotip 2 olup, 56 (% 93,3) tanesi genotip 1 olarak tespit edilmiştir. Hastalarda IL28B gen bölgesinde lokalize rs12979860 ve rs8099917 polimorfizmleri araştırılmış, 60 hastanın dahil edildiği gen analizinde rs12979860 varyantları çalışıldığında, C/C 13 (% 22,4), C/T 37 (% 63,8) ve T/T 8 (% 13,8) tespit edilmiştir. 2 hastada tekrarlayan çalışmalar sonucunda varyant analizi yapılamamıştır. Rs8099917 varyantları çalışıldığında ise T/T 29 (% 52,7), T/G 22 (% 40) ve G/G 4 (% 7,3) hastada tespit edilmiştir. 5 hastada tekrarlayan çalışmalar sonucunda varyant analizi yapılamamıştır.

4.2. Rs12979860 Varyantlarının Viral Yanıt Etkisi

İlk 4 hafta ile ilgili 23 hastaya ait veriye ulaşılmıştır ve 4 hastada HVY alınmıştır. C/C hastalarının % 16,7 (1/6)’inden, C/T hastalarının % 15,4 (2/13), T/T hastalarının % 33,3 (1/3)’ünde HVY alınmıştır (p=0,763).

EVY alınan 49 hastadan 13 (% 26,5) hastada C/C, 30 (% 61,2) hastada C/T ve 6 (% 12,2) hastada T/T varyantı tespit edilmiştir (p=0,196).

KVY alınan 43 hastadan 13 (% 30,2) hastada C/C, 24 (% 55,8) hastada C/T ve 6 (% 14,0) hastada T/T varyantı tespit edilmiştir. C/C varyantlarının tümünde kalıcı viral yanıt alınmıştır (p=0,045).

Yanıtsız hastalara bakıldığında 8 hastadan 6 (% 75) hastada C/T ve 2 (% 25) hastada T/T olarak gelmiştir. Yanıtsızlarda C/C varyantı görülmemiştir (p=0,211).

Relaps hastalarına bakıldığında 10 hastadan 1 (% 10) hastada C/C ve 9 (% 90) hastada C/T varyant olarak tespit edilmiştir. T/T varyantı yoktu (p=0,150).

Hastaların rs12979860 varyantlarının viral yanıtı etkisi tablo 17’de özetlenmiştir.

Tablo 17. rs12979860 varyantlarına göre viral yanıt

Tedavi yanıtı	rs12979860 varyantlarına göre viral yanıt				
	C/C, n=13	C/T, n=37	T/T, n=8	Toplam, n=58	p
EVY (%)	13 (100)	30 (81,1)	6 (75)	49 (84,5)	0,196
KVY (%)	13 (100)	24 (64,9)	6 (75)	43 (74,1)	0,045
Yanıtsız (%)	0 (0)	6 (16,2)	2 (25)	8 (13,8)	0,211
Relaps (%)	1 (7,7)	9 (24,3)	0 (0)	10 (17,2)	0,150

Hastaları C/C ve C/C olmayanlar (C/T ve T/T) diye iki gruba ayrılarak viral yanıtı etkisi incelendiğinde:

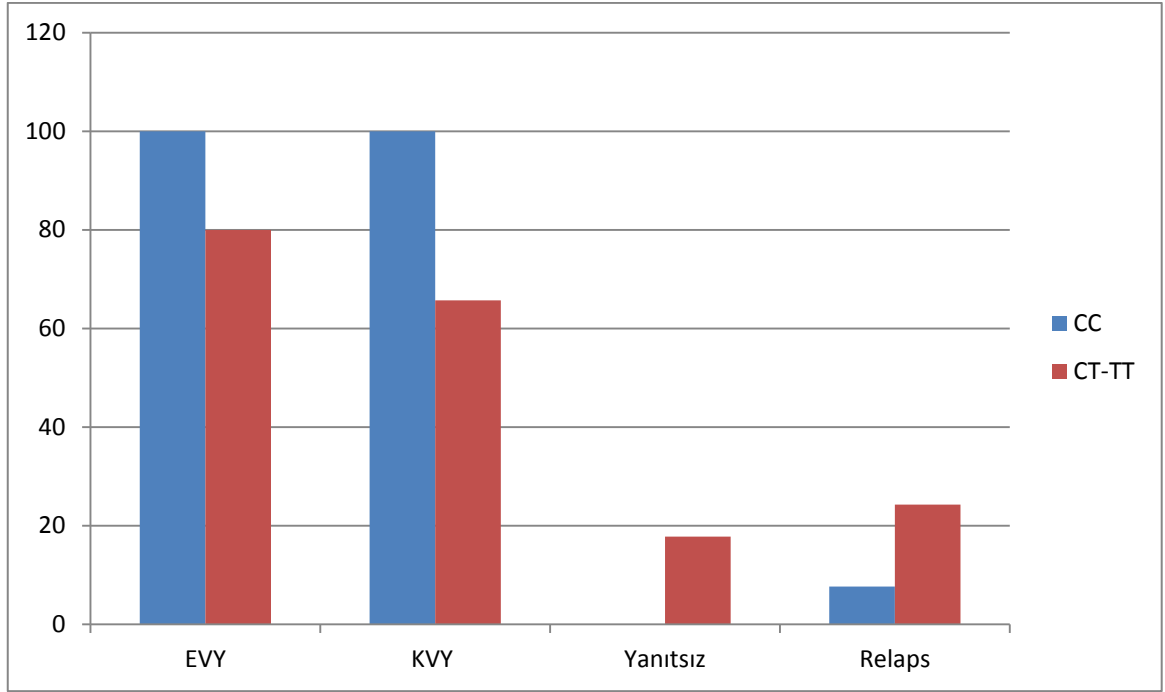
C/C olan grupta %16,7 (n=1) HVY elde edilirken, C/C olmayan grupta % 18,8 (n=3) HVY elde edilmiştir (p=1,000).

C/C olan grupta % 100 (n=13) EVY elde edilirken, C/C olmayan grupta % 80 (n=36) EVY elde edilmiştir (p=0,186).

KVY oranlarına bakıldığında; C/C olan grupta % 100 (n=13), C/C olmayan grupta % 65,7 (n=30) KVY elde edilmiştir (p=0,012).

Yanıtsız hastalar değerlendirildiğinde; C/C olan grupta % 0 (n=0), C/C olmayan grupta % 17,8 (n=8) yanıtsızlık elde edilmiştir (p=0,178).

Relaps oranlarına bakıldığında; C/C grubunda % 7,7 (n=1), C/C olmayan grupta % 24,3 (n=9) relaps elde edilmiştir (p=0,251, OR=0,259 [0,029-2,279] %95 GA) (Şekil 12).



Şekil 12. rs12979860 varyantlarının viral yanıtı etkisi

4.3. Rs8099917 Varyantlarının Viral Yanıtı Etkisi

İlk 4 haftaya ait veriler sınırlı olduğu için 21 hastanın değerlendirilmesi yapılabilmektedir. 3 hastada HVY alınmıştır. T/T olan grupta % 10 (1/9), T/G olan grupta % 22,2 (2/9),

G/G olan grupta % 0 (0/2) HVY elde edilmiştir (p=0,623).

EVY alınan 45 hastadan 25 (% 55,6), hastada T/T (% 40) 18 hastada T/G ve 2 (% 4,4) hastada G/G varyantı tespit edilmiştir (p=0,212).

KVV alınan 40 hastadan 24 (% 60) hastada T/T, 14 (% 35) hastada T/G ve 2 (% 5) hastada G/G varyantı tespit edilmiştir (p=0,180).

Yanıtsız hastalara bakıldığında 4 (% 44,4) hasta T/T, 3 (% 33,3) hasta T/G ve 2 (% 22,2) hasta G/G varyantı tespit edilmiştir (p=0,168).

Relaps hastalarına bakıldığında 2 hasta T/T (% 25) ve 6 hasta T/G (% 75) varyantı tespit edilmiştir. (p= 0,086).

Rs8099917 varyantlarının viral yanıtı etkisi Tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18. Rs8099917 varyantlarına göre viral yanıt

	Rs8099917 varyantlarına göre viral yanıt				
Tedavi yanıtı	T/T, n=29	T/G, n=22	G/G, n=4	Toplam, n=55	p
EVY (%)	25 (86,2)	18 (81,8)	2 (50)	45 (81,8)	0,212
KVY (%)	24 (82,8)	14 (63,6)	2 (50)	40 (72,7)	0,180
Yanıtsız (%)	4 (13,8)	3 (13,6)	2 (50)	9 (16,4)	0,168
Relaps (%)	2 (6,9)	6 (27,3)	0(0)	8 (14,5)	0,086

Hastaları T/T ve T/T olmayanlar(T/G ve G/G) diye iki gruba ayırıp viral yanıt etkisine incelendiğinde:

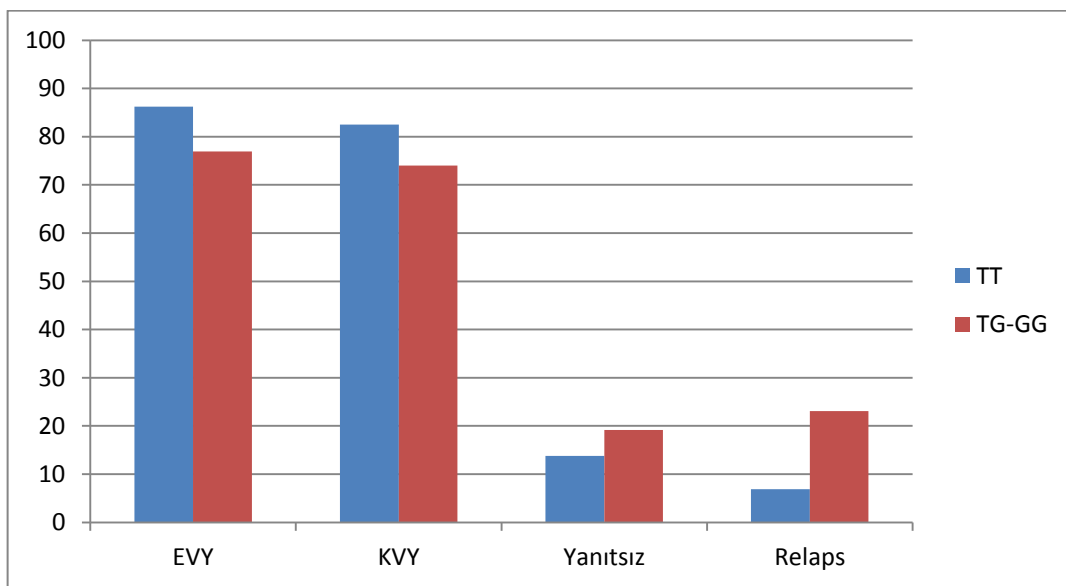
HVY değerlendirildiğinde; T/T olan grupta % 10 (n=1), T/T olmayan grupta % 18,2 (n=2) HVY elde edilmiştir (p=1,000, OR=0,500 [0,038 -6,547] % 95 GA).

EVY değerlendirildiğinde; T/T olan grupta % 86,2 (n=25), T/T olmayan grupta % 76,9 (n=20) EVY elde edilmiştir (p=0,490, OR=1,875 [0,465 -7,566] % 95 GA).

KVY değerlendirildiğinde; T/T olan grupta % 82,5 (n=24), T/T olmayan grupta % 61,5 (n=16) KVY elde edilmiştir (p=0,129, OR=3,000 [0,863-10,430] % 95 GA).

Relaps oranlarına bakıldığında; T/T olan grupta % 6,9 (n=2), T/T olmayan grupta % 23,1 (n=6) relaps izlenmiştir (p=0,089, OR=0,131 [0,045-1,354] % 95 GA).

Yanıtsızlık oranlarına bakıldığında; T/T olan grupta %1 3,8 (n=4), T/T olmayan grupta % 19,2 (n=5) yanıtsızlık izlenmiştir (p=0,721, OR=0,672 [0,160-2,828] % 95 GA) (Şekil 13).



Şekil 13. Rs8099917 varyantlarının viral yanıt etkisi

Bizim çalışmamızda pozitif prediktif değer (PPD) rs12979860 için % 100, Rs8099917 için % 82,7 olarak görülmüştür.

4.4. Diğer Parametrelerin Viral Yanıtı Etkisi

AST, ALT, ALP, GGT, trigliserit, LDL, VKİ, fibrozis skoru (Knodell ve İshak), histolojik aktivite indeksi (HAİ) (Knodell ve Ishak) gibi devamlı değişken olan parametrelerin tedavi cevabına etkisi Tablo 19’da incelenmiştir.

Tablo 19. Devamlı değişken olan parametrelerin EVY ve KVV ile ilişkisi

	EVY		P	KVV		P
	Var	Yok		Var	Yok	
AST, ortalanca (AD-ÜD)	39 (14-128)	45 (27-119)	0,187	39 (14-128)	41 (20-119)	0,847
ALT, ortalanca (AD-ÜD)	41 (14-192)	54 (24-120)	0,341	41 (14-192)	53 (15-186)	0,587
ALP, ortalanca (AD-ÜD)	120 (39-359)	121 (70-312)	0,093	128,1±66,9	154,6±79,9	0,354*
GGT, ortalanca (AD-ÜD)	30 (10-154)	48 (16-100)	0,121	30 (10-154)	45,5 (11-100)	0,090
Trigliserit, ortalanca (AD-ÜD)	117 (31-553)	107 (51-385)	0,721	117 (31-553)	113 (51-385)	0,437
LDL, ortalanca (AD-ÜD)	86 (35-198)	80,5 (19-186)	0,882	86 (35-198)	80,5 (19-186)	0,900
VKİ, ortalama±SS	27,6±5,2	27,2±3,5	0,113	27,6±5,3	27,3±4,1	0,227
Fibrozis skoru, ortalanca (AD-ÜD) (Knodell)	3 (0-4)	3 (1-4)	0,715	3 (0-4)	3 (1-4)	0,675
Fibrozis skoru, ortalanca (AD-ÜD) (İshak)	3 (1-6)	2,5 (1-3)	0,347	2,5 (1-6)	3 (1-4)	0,860
HAİ, ortalama±SS (Knodell)	8,72(±3,18)	9,71 (±2,92)	0,453	8,59 (±3,13)	9,58 (±3,15)	0,368
HAİ, ortalama±SS (İshak)	9,29 (±3,38)	8,75 (±4,79)	0,80	8,73(±3,41)	9,86 (±4,02)	0,531

* ortalama±SS, student-t testi kullanılmıştır. **HAİ**: Histolojik aktivite indeksi, **VKİ**: Vücut kitle indeksi

Cinsiyet, genotip, siroz, hepatosteatoz, ribavirin doz azaltma, önceden tedavi görme, tedaviye ara verme, HCVRNA (<600.000 copy/mL) gibi kategorik değişkenlerin tedavi cevabına etkisi Tablo 20’de incelenmiştir.

Tablo 20. Kategorik değişkenler ile EVY ve KVV arasındaki ilişki

		EVY	P	OR (% 95 GA)	KVV	P	OR (% 95 GA)
Cinsiyet, n (%)	Erkek	23(82,1)	1,000	0,8 (0,2-3,3)	19 (67,9)	0,397	0,6 (0,2-1,9)
	Kadın	27(84,4)			25(78,1)		
Genotip , n (%)	G1	46 (82,1)	1,000	-	41 (73,2)	1,000	0,9 (0,08-9,4)
	G2	4 (100)			3 (75)		
Siroz, n (%)	Var	3(75)	0,552	0,6 (0,05-6,7)	3(75)	1,000	1,3 (0,1-14,1)
	Yok	30(83,3)			25(69,4)		

Tablo 20'nin devamı

Hepatosteatoz,n (%)	Var	25(78,1)	0,312	0,4 (0,09-1,8)	20(62,5)	0,077	0,2 (0,07-0,9)
	Yok	25(89,3)			24(85,7)		
Ribavirin doz azaltma, n (%)	Var	18 (81,8)	1,000	0,8 (0,2-3,3)	13(59,1)	0,074	0,3 (0,1-1,06)
	Yok	32 (84,2)			31(81,6)		
Önceden tedavi görme, n (%)	Var	14 (73,7)	0,263	0,3 (0,09-1,5)	9 (47,4)	0,004	0,1 (0,04-0,5)
	Yok	36 (87,8)			35(85,4)		
Tedaviye ara verme, n (%)	Var	4 (66,7)	0,259	0,3 (0,05-2,2)	4 (66,7)	0,653	0,7 (0,1-4,2)
	Yok	46 (85,2)			40(74,1)		
HCVRNA<600.000 copy/mL, n (%)	Var	16(76,2)	0,298	0,4 (0,1-1,8)	15(71,4)	1,000	0,8 (0,2-2,8)
	Yok	34(87,2)			29(74,4)		

Önceden tedavi almamış hastalarda almış hastalara oranla daha yüksek KVV elde edilmiştir (sırayla % 85,4,% 47,4).

HVV ve KVV arasındaki ilişkiye bakacak olursak HVV alınan hastaların % 100 (4/4)'sında KVV alınırken; HVV alınamayan hastaların % 57,9 (11/15)'unda KVV alınmıştır (p=0,257).

EVV ve KVV arasındaki ilişkiye bakacak olursak EVV alınan hastaların % 86 (43/50)'sında KVV alınırken; EVV alınamayan hastaların % 10 (1/10)'unda KVV alınmıştır (p<0,0001; OR=55.28, [6.034-506.515] % 95 GA).

5. TARTIŞMA

Günümüze kadar virüs eradikasyonu için en çok tercih edilen tedavi PEG-IFN+RBV tedavisidir. En sık karşımıza çıkan genotip 1 olup bu tedavi ile KVY oranları % 50'yi bulmaktadır.^{62,63} Kronik HCV tedavisindeki IFN temel alınarak yapılan çalışmalarda konak immün cevabının tedaviye yanıtta büyük önem taşıdığı görülmüştür.⁶⁴ HCV'nin persistansının ve tedaviye cevabının nedenleri araştırılırken konakçı genetik belirleyicileri ile ilgili olarak yapılan “*Genome-wide association*” (GWAS) çalışmaları sonucunda 19. kromozom üzerinde IL28B genine yakın SNP'ler ile KVY arasında güçlü ilişki olduğunu göstermişlerdir.^{48,53,65,66}

KVY ile ilişkisi gösterilen 6 adet SNP mevcuttur. IL28B'nin tedaviye cevapla en güçlü ilişki gösteren SNP varyantları rs12979860 C/C ve rs8099917 T/T'dir. Avrupa ve Asya temelli çalışmalarda rs12979860'ın spontan temizlenme ve KVY güçlü bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^{48,49,67} Avrupa ve Amerika'da yapılan çalışmaların genişletilmesi sonucu rs12979860 C/C genotipi, C/C olmayanlarla karşılaştırıldığında KVY ile güçlü ilişkiye sahip olduğu tanımlanmıştır.^{68,69} C/C genotipi KVY için HCV-RNA düzeyi, fibrozis evresi ve etnisiteden bağımsız olarak en güçlü belirteç olarak saptanmıştır. KVY'la ikinci güçlü ilişki gösteren diğer varyant rs8099917'dir.^{48,65} Bizim çalışmamızda da rs12979860 C/C varyantı ile KVY arasında güçlü bir ilişki bulunurken ($p=0,012$), diğer çalışmalardan farklı olarak rs8099917 ile KVY arasında güçlü ilişki gösterilememiştir ($p=0,129$). Bu durum hasta sayısının az olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Darling ve arkadaşlarının yaptığı 210 kronik hepatit C hastasının IL28B rs12979860 allellerinin belirlendiği çalışmada hastaların % 30'unda C/C, % 49'unda C/T, % 21'inde T/T genotipi bulmuşlardır.⁷⁰ Honda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PEG-IFN+RBV tedavisi almış 168 kronik HCV araştırılmış, 91 hastada, IL28B rs8099917 genetik varyasyonunu tanımlamışlardır. Bu 91 hastanın IL28B polimorfizmini, % 66 majör homozigot (T/T), % 30 heterozigot (T/G) ve % 4 minör homozigot (G/G) olarak tespit etmişlerdir.⁵⁶ Türkiye' de IL28B polimorfizminin araştırıldığı sayılı çalışma mevcuttur. Bunlardan birisi Şimşek H. ve arkadaşlarının yaptığı 130 hasta tabanlı çalışmadır. Hastalarda rs12979860 ve rs8099917 çalışılmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre major genotip sekansları olan rs12979860 için C/C % 31 ve rs8099917 için T/T %50 oranında bulunmuştur.⁶¹ Bizim çalışmamızda da

benzer olarak, rs12979860 varyantları C/C % 22,4 oranında, Rs8099917 varyantları çalışıldığında ise T/T % 52,7 oranında bulunmuştur.

PEG-IFN+RBV tedavisine iyi cevap verdiği düşünülen Rs12979860 C allel sıklığı, ırksal farklılık göstermektedir. Multi-etnik popülasyonlu çalışmada C allel sıklığı Doğu Asyalılarda % 90, Avrupalılarda % 55, Afrikalılarda sadece % 25 bulunmuştur. Bu bulgu Asyalılarda PEG-IFN+RBV tedavi başarı oranlarının daha yüksek olmasını açıklayabilir.⁵² C/C alleli taşıyan beyazlarda % 69 KVV sağlarken, siyahlarda % 48, hispaniklerde % 56 oranında KVV sağlamıştır.⁵¹ Ge ve arkadaşları siyah ırk ile beyazlar arasında KVV oranları arasında gözlenen iki kata yakın farkın C allel sıklığından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir.⁶⁵ Bizim çalışmamızda tedavi cevaplarına bakıldığında 4 (% 17,4) hastada HVV, 50 (% 83,3) hastada EVV, 44 (% 73,3) hastada KVV, 48 (% 80) hastada TSC, 10 (% 16,7) hastada relaps, 9 (% 15) hastada yanıtızlık görülmüştür. Rs12979860 varyantları çalışıldığında, C allel sıklığının T allel sıklığına göre fazla olduğu görülmüştür. KVV oranımızın yüksekliği ve C allel sıklığımızın yüksek olması; yakın olduğumuz Asya popülasyonlu çalışmalarla korele bir çalışma yaptığımızı göstermiştir.

GWAS platformunda çalışan Ge ve ark. en iyi bilinen rs12979860 (C/C genotipi) SNP'nin KVV'la en güçlü birliktelik gösteren varyant olduğunu ortaya koymuşlardır.⁶⁵ Suppiah ve arkadaşları KVV'la en güçlü birliktelik gösteren varyant olarak rs8099917 (T/T genotipi)'ni saptamışlardır.⁶⁶ Rauch ve arkadaşları ise tedavi cevabı ile rs12979860 ve rs8099917'nin güçlü ilişkisini ortaya koymuşlardır.⁷¹ Bir başka araştırmacı Tanaka ve arkadaşlarının rs12979860'nin dahil edilmediği araştırmalarında KVV'la en güçlü ilişki gösteren SNP'nin rs8099917 ve rs12980275 olduğu belirlenmişlerdir.⁵³ Akuta ve ark. genotip 1b hastalarında yaptığı çalışmada ise rs8099917 T/T genotipinde % 84 KVV elde edilmiş ve hafif- orta derecede hastalığı olanlarda tedavinin erken kesilebileceğini önermiştir.⁷²

Ge ve ark.'nın HCV'li hastaların değerlendirildiği çalışmada rs12979860'da C/C % 69 oranında KVV elde edilirken, C/T genotiplilerde % 33, T/T genotiplilerde % 27 KVV elde edilebilmiştir.⁶⁵

Stättermayer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genotip 1 HCV'li hastalarda rs12979860 C/C genotiplilerde KVV % 85, C/T genotiplilerde % 45, T/T'lilerde % 41 olmuştur. rs8099917 G alleli taşıyanlarda tedaviye cevap oranları düşük, T alleli

taşıyanlarda tedaviye cevap oranları yüksek bulunmuştur. Genotip 4'le infekte hastalarda da PEG-IFN+RBV tedavisine KVV'ı genotip 1 hastalardakine benzer şekilde olup IL28B'nin prediktör etkisi mevcuttur denilmiştir. Genotip 4 hastalarda tedavisiyle sağlanan KVV rs12979860 C/C genotiplilerde % 88, C/T'de % 32, T/T'de % 25 bulunmuştur. KVV'ın güçlü prediktörü olarak IL28B polimorfizmi rs12979860 C/C'yi bulunmuşlardır. Pozitif prediktif değeri (PPD) bakıldığında rs12979860'nin PPD'i % 80,5, rs8099917'nin PPD'i % 71,6 olarak görülmüştür.⁶⁸

Kandemir. ve ark.; kronik HCV enfeksiyonlu genotip 1 olan 95 hastanın (55 hasta KVV elde edilen, 40 hasta KVV elde edilmeyen) IL28B geni rs12979860 SNP'lerinin genotiplerini analiz etmişlerdir. KVV olan hastalarda C/C % 47,2, C/T % 45,4, TT % 32,5 oranında bulmuşlardır. C/C genotipi olan hastalarda EVY oranını % 67,7, KVV oranını % 86,7 olarak bulmuşlardır. T/T genotipi hastalarda EVY oranını % 23,5, KVV oranını % 23,5 olarak saptamışlardır. Hastaların yanıt ve yanıtızlıkla ilişkili risk oranlarını değerlendirdiklerinde C/C genotipi olan 30 hastanın 26'sında KVV elde edildiğini göstermişlerdir ($p<0.001$). Sonuç olarak, C/C genotipine sahip olmanın yanıt üzerine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. T/T genotipi olan 17 hastanın ise 13'ünde KVV saptanmadığını bildirmişlerdir ($p=0.002$).⁷³

Bizim çalışmamıza bakacak olursak rs12979860 çalışıldığında KVV alınan hastalarda C/C % 30,2, C/T % 55,8, T/T % 14 oranında bulunurken C/C genotipi olan hastalarda EVY oranını ve KVV oranını % 100 olarak bulunmuştur. T/T genotipi hastalarda EVY oranını % 12,2, KVV oranını % 14 olarak saptanmıştır ($p=0,045$). Sonuç olarak, C/C genotipine sahip olmanın KVV açısından anlamlı olduğu görüşüne varılmıştır. Rs8099917 varyantları çalışıldığında; EVY alınan hastalarada T/T % 55,6, T/G % 40 ve G/G % 4,4 olarak geldi. KVV alınan hastalarda ise T/T % 65, T/G % 35 ve G/G % 5 olarak elde edildi.

Yabancı literatür ile benzer şekilde, istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da T allel sıklığı arttıkça tedaviye alınan cevabın yükseldiği görülmektedir ($p=0,212$ ve $p=180$, sırayla). Bizim PPD değerlerimize bakacak olursak rs12979860 için % 100, Rs8099917 için % 82,7 olarak görülmüştür.

Bu zamana kadar genotip 1 hastalarındaki tedavi cevabı ve rs12979860 arasındaki güçlü ilişkiyi açıklayan pek çok çalışma yapılmıştır. Chun-Yen Li ve arkadaşlarının genotip 1 hastalarında yaptığı çalışmada; HVY alınamayan hastalarda KVV için tek

prediktör rs12979860 C/C genotip bulunmuştur.⁵⁴ McCarthy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet, genotip, tedavi öyküsü ve rs12979860 gibi birçok faktörün KVY ile ilişkisini araştırmış ve rs12979860 C/C genotipinin KVY üzerine 6 kat OR ile daha etkili olduğu görmüştür. Genotip 2/3 genotip 1 arasında rs12979860 ile KVY ilişkisine bakıldığında fark görülmemiştir.⁶⁹ Chen ve arkadaşlarının genotip 1 hastalarda yaptığı çalışmada IL28B rs8099917 T/T KVY için prediktif olduğu görülmüştür ($p=0,0048$).⁷⁴ Kawaoka ve arkadaşlarının genotip 2a ve 2b (530 genotip 2a ve 189 genotip 2b) hastalarında retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, rs8099917 ve düşük viral yükün genotip 2b hastalarda KVY için bağımsız tedavi yanıtında belirleyici faktör olarak belirlenmiştir.⁵⁰

Benzer şekilde Huang ve ark., HCV enfeksiyonunun endemik olduğu ve % 40'dan fazla hastanın HCV genotip 2 ile enfekte olduğu Tayvan'ın kuzeyinde yapmış oldukları geniş bir kohort analiz çalışması mevcuttur. Bu çalışmaya göre rs8099917 T/T allellerinde genotip 1 olma ve düşük viral yük tedavi cevabı açısından iyi prediktif değerler olarak belirlenmiştir ($p=0,002$ ve $p=0,004$, sırayla).⁷⁵ Mısır'da Genotip 4 hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada Ragheb ve arkadaşları KVY için rs12979860 C/C ($p=0,001$), rs8099917 T/T ($p=0,027$) ve bazal ALT ($p=0,014$)'nin güçlü prediktörler olduğunu göstermişlerdir.⁷⁶ Antaki ve arkadaşlarının genotip 5 hastalarındaki IL28B ve tedavi yanıtını araştırdığı küçük hasta gruplu ($n=49$) çalışmasında IL28B'nin tedaviye yanıtla ilişkisi bulunamamıştır.⁷⁷ Seto ve arkadaşlarının 60 genotip 6 hastasında yaptığı çalışmada IL28B rs8099917 T/T ile T/G karşılaştırılmış ve KVY açısından anlamlı fark bulunmuştur (% 96,2 ve % 62,5, sırayla $p = 0.014$).⁷⁸

Mangia ve ark. genotip 2 ve 3 hastalarında yaptığı çalışmada sadece HVY alınamayan hastalarda IL28B polimorfizmi ve KVY arasında ilişki bulunmuştur (C/C % 87, C/T % 67, T/T % 29, $p=0,0002$).^{55,79} Yu ve ark. IL28B polimorfizminin Asya kökenli ve genotip 2 HCV hastalarındaki etkisini araştırmışlardır ve rs8099917 T/T genotipinin HVY için önemli bir prediktör olduğunu, KVY için en iyi tek prediktör olduğunu görmüşlerdir.⁸⁰

Chen ve arkadaşlarının genotip 1 hastalarda yaptığı çalışmada KVY üzerindeki yaş, cinsiyet, VKİ, viral yük, ALT, HVY ve IL28B rs8099917 gibi birçok faktörün etkisi araştırmışlardır. HVY'nin KVY için prediktif değeri olduğu ($p<0,001$) ve IL28B

rs8099917 T/T'nin hem HVY hem de KVV için prediktif olduğu kanısına varılmıştır (p<0,0001 ve p=0,0048 sırayla).⁷⁴ Chun-Yen Li ve arkadaşlarının genotip 1 hastalarında yaptığı çalışmada; HVY alınamayan hastalarda KVV için tek prediktör rs12979860 C/C genotip bulunurken (OR=15,42; 4,62-51,18; p<0,001), HVY alınan hastalarda KVV için tek prediktör düşük viral yük (OR=3,9; 1,57-9,68; p=0,003) olarak belirlenmiştir.⁵⁴ Stättermayer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KVV'nin en güçlü prediktörü IL28B polimorfizmi rs12979860 C/C değil, tedavi sırasında oluşan HVY olduğu ortaya konulmuştur.⁶⁸ Costa JM. ve arkadaşlarının viral, karaciğer ve genomik biyomarkerları araştırdığı çalışmasında; IL28B C/C genotipi Avrupa populasyonunda KVV güçlü prediktör bulunurken; ITPA ve UGT1A1 KVV ile ilişkilendirilememiştir.⁵⁹

Bizim çalışmamızda Rs12979860 incelendiğinde 23 hastaya ait veriye ulaşılmıştır ve 4 hastada HVY alınmıştır. C/C hastalarının % 16,7'inden, C/T hastalarının % 15,4, T/T hastalarının % 33'ünde HVY alınmıştır (p=0,763) Rs8099917 için 21 hastanın değerlendirilmesi yapılabilmektedir. 3 hastada HVY alınmıştır. T/T olan grupta % 10, T/G olan grupta % 22,2, G/G olan grupta % 0 HVY elde edilmiştir (p=0,623). Her iki SNP ile HVY arasında anlamlı ilişki bulunamamış olması yaptığımız çalışmadaki retrospektif veri yetersizliğinden kaynaklanmıştır. HVY ve KVV arasındaki ilişkiye bakacak olursak olursak HVY alınan hastaların % 100'sında KVV alınırken; HVY alınamayan hastaların % 57,9 KVV alınmıştır (p=0,257). HVY alınan hastaların tümünde KVV olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamaması hastaların ilk 4 hafta verilerinin yetersiz olduğuna bağlanabilir.

Nouredin ve arkadaşları 246 kronik HCV hastasını aldığı çalışmaya göre ise IL28B C/C olan ve C/C olmayan grup arasında HCVRNA yükleri açısından fark görülmemiş (p=0,52) aynı zamanda HCVRNA düzeyi ile fibrozis derecesi ve klinik düzelme arasında ilişki bulunamamıştır.⁸¹ Grebely ve arkadaşlarının 108 hastanın alındığı çalışmasında ise IL28 C/C genotiplilerde C/C olmayanlara oranla HCVRNA düzeyleri yüksek bulunmasına rağmen (p<0,0001); fibrozis derecesi ve klinik düzelme arasında ilişki bulunamamıştır.⁸²

Kawaoka ve ark. yaptığı çalışmada genotip 2a ve genotip 2b hastalarında retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, rs8099917 ve düşük viral yükün genotip 2b hastalarda KVV için bağımsız belirleyici faktör olarak belirlenmiştir.⁵⁰ Bizim çalışmamızda HCVRNA düzeyi düşük (HCVRNA<600.000 copy/mL) olanlarda KVV

% 71,4 bulunurken, HCVRNA düzeyi yüksek olan grupta KVV oranı % 74,4 olarak bulunmuştur ($p=1,000$). HCVRNA düzeyi ile KVV arasında ilişki bulunamamıştır.

Abe H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL28B rs8099917 majör allele sahip homozigot hastalarda, HCV çekirdek aminoasitleri 70 ve 91'in belirgin büyük, GGT seviyelerinin ise belirgin düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca IL28B majör alleleline sahip homozigot hastalarda karaciğerin enflamasyon aktivitesinin ve fibrozisinin daha ciddi boyutta olduğu görülmüş. Yüksek GGT seviyelerinin, yüksek enflamatuvar aktivite ve fibrozis ile ilişkili olmasına rağmen çok çeşitli analizler, IL28B allel polimorfizminin, cinsiyetin, alkol maruziyetinin ve karaciğer fibrozisinin bağımsız olarak GGT seviyeleri ile ilişkisini göstermiştir ($p=0,001$, $p=0,0003$, $p=0,0013$ ve $p=0,0348$, sırayla).⁵⁷ Montes- Cano ve arkadaşlarının yaptığı 166 kronik HCV hastasını aldığı çalışmada rs12979860 major genotip ile yüksek ALT seviyesi ve düşük GGT arasında güçlü ilişki bulunmuştur.⁸³ Thompson ve arkadaşlarının genotip 1 hastaları üzerinde yaptığı İDEAL çalışmasında düşük karaciğer fibrozisi ve IL28B genotiplendirilmesi arasında korele ilişki bulunmuş buna bağlı olarak karaciğer fibrozisi tedavi yanıtında etkili bir prediktördür denilmiştir.⁵¹ Çalışmamızda GGT, fibrozisi (knodell ve ishak) ALT, fibrozis değerleri ve IL28B SNP gibi faktörlerin özellikli olarak tedavi cevabı üzerine etkilerini karşılaştırılmıştır. KVV aldığımız hastalarda GGT, ALT ve fibrozis (knodell ve ishak) ile istatistiksel olarak ilişki saptanamamıştır (sırayla, $p=0,587$, $p=0,090$, $p=0,675$ ve $p=0,860$).

McCarthy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş, cinsiyet, genotip, tedavi öyküsü ve rs12979860 gibi birçok faktörün KVV ile ilişkisini araştırmış ve rs12979860 C/C genotipinin KVV üzerine 6 kat OR ile daha etkili olduğu görülmüş.⁶⁹ Chen ve arkadaşlarının ilk 24 hafta PEG-IFN+RBV tedavi sonrası başarısızlığı olan ve ardından 48 hafta PEG-IFN+RBV tedavi alan genotip 1 hastalarda yaptığı çalışmada KVV üzerindeki yaş, cinsiyet, VKİ, viral yük, ALT, HVY ve IL28B rs8099917 gibi birçok faktörün etkisi araştırılmıştır. HVY'nin KVV için prediktif değeri olduğu ($p<0,001$) ve IL28B rs8099917 T/T'nin hem HVY hem de KVV için prediktif olduğu kanısına varılmıştır ($p<0,0001$ ve $p=0,0048$, sırayla).⁷⁴

Şimşek H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IL28B ile genotip, cinsiyet, spontan remisyon, KVV ve relaps arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).⁶¹ Bizim çalışmamızda KVV için prediktif değeri olan diğer parametrelerde

araştırılmıştır. Bu 2 önemli SNP'nin yanında AST, ALT, GGT, ALP, LDL, Trigliserit, VKİ, fibrozis düzeyi, HAI, cinsiyet, genotip, viral yük, siroz varlığı, hepatosteatoz, ribavirin doz azaltılması, tedavi öyküsünün olması, EVY olması, tedaviye ara verme gibi birçok faktörden oluşturulmuştur. Analizler sonucunda KVV için; en çok EVY ($p<0,0001$) prediktif bulunurken ardından önceden tedavi görmemiş olmak, rs12979860 C/C, prediktif değerler olarak görülmüştür ($p=0,004$, $p=0,012$). Ribavirin doz azaltılmayan grupta KVV oranı yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,074$). Hepatosteatoz olmayan grupta KVV elde etmenin oranı daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,077$). Diğer parametrelerin prediktif değeri olmadığı görülmüştür. Hasta sayısının artması durumunda daha farklı sonuçlara ulaşılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Scherzer TM. ve arkadaşlarının 71 kronik HCV genotip 3 hastalarında rs12979860, rs8099917 polimorfizmlerinde RBV 400 mg ve 800 mg'ın HVY ve KVV üzerine etkilerini araştırmışlardır. Hastalardan C/C taşıyıcısı olanlarda, HVY elde edilmesine rağmen, KVV oranlarında T allel taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır. rs12979860 ile rs8099917 sonuçlarında fark görülmemiştir. Ribavirin dozunun HVY veya KVV üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. C/C allele sahip HCV hastalarının KVV oranları ve spontan viral klirensleri T allel taşıyıcılarına göre daha yüksek bulunmuştur.⁸⁴

Biz çalışmamızda RBV doz azaltma EVY ve KVV arasındaki ilişkiyi araştırdık. RBV azaltılan grupta % 81,8 EVY, azaltılmayan grupta % 84,2 EVY elde ettik ($p=1,000$). KVV oranlarına baktığımızda; RBV azaltılan grupta % 59,1, azaltılmayan grupta % 81,6 olduğunu gördük ($p=0,074$). İstatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamasak da RBV doz azaltılmayan grupta KVV oranının yüksek olması çalışmanın genişletilmesiyle daha farklı sonuçlar alabileceğimiz düşüncesini doğurmuştur.

Li JH. ve arkadaşları ise çalışmalarında kronik HCV enfeksiyonlu 746 hastanın serum lipid ve apolipoprotein seviyeleri ile rs12979860 polimorfizminin genotipini karşılaştırmışlardır.

Tedaviye cevaplı rs12979860 C/C genotipli hastalarda, total kolesterol, apolipoprotein B ve LDL seviyelerinin C/T veya T/T genotipine göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Trigliserid, apolipoprotein A-1 ve apolipoprotein E seviyelerinin, rs12979860 C/C genotipli grupta daha düşük olduğunu bulmuşlardır.⁸⁵

Tillmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatosteatoz ve rs12979860 arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. İyi belirteç olan C/C' de hepatosteatoz % 47,6 (n=50/105) bulunurken C/C olmayan grupta % 22,5 (n=9/40) olarak bulunmuştur (p=0,008). Çalışma sonunda IL28B C/C genotipi lipid metabolizasına etkisi ve düşük hepatosteatoz ile ilişkilendirilmiştir.^{79,86} Bizim çalışmamızdaki hepatosteatoz ile EVY ve KVV ilişkisine baktık. Hepatosteatoz olanlarda EVY % 78,1, olmayanlarda % 89,1 olarak görülmüştür (p=0,312). KVV ile ilişkisi değerlendirildiğinde; hepatosteatoz olanlarda % 62,5, olmayanlarda % 85,7 KVV elde edilmiştir (p=0,077). İstatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamasa da hepatosteatoz olmayan grupta tedavi yanıtı daha iyi görülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. 4 (% 17,4) hastada HVY, 50 (% 83,3) hastada EVY, 44 (% 73,3) hastada KVY, 48 (% 80) hastada TSC, 10 (% 16,7) hastada relaps, 9 (% 15) hastada yanıtızlık görölmüştür.

2. Hastaların 4 (% 6,7) tanesi genotip 2 olup, 56 (% 93,3) tanesi genotip 1 olarak tespit edilmiştir.

3. Rs12979860 varyantları çalışıldığında, C/C 13 (% 22,4), C/T 37 (% 63,8) ve T/T 8 (% 13,8) hastada tespit edilmiştir.

4. Rs8099917 varyantları çalışıldığında ise T/T 29 (% 52,7), T/G 22 (% 40) ve G/G 4 (% 7,3) hastada tespit edilmiştir.

5. KVY oranlarına bakıldığında; C/C olan grupta % 100 (n=13), C/C olmayan grupta % 65,7 (n=30) KVY elde edilmiştir. Rs12979860 C/C genotipinin KVY elde etmekte güçlü bir prediktör olduğu görölmüştür (p=0,012).

6. KVY değeriendirildiğinde; T/T olan grupta % 82,5 (n=24), T/T olmayan grupta % 61,5 (n=16) KVY elde edilmiştir (p=0,129). Bu durumun hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceğı görüşüne varılmıştır.

7. EVY alınması ve tedavi öyküsü olmaması ile KVY arasında ilişki saptanmıştır (p<0,0001, p=0.004).

8. Rs12979860 ve Rs8099917 varyantları cevabın prediktif göstergesi olarak kullanılabilir ancak klinikte dikkatli kullanılmalıdır.

9. IL28B ve SNP'lerinin ve altta yatan mekanizmalarının araştırılması yeni ilaçların bulunmasına ve yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesine imkan sağlayabilir.

10. Rs12979860 ve Rs8099917 varyantları gibi genetik incelemelerin tedavi öncesinde kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sünbül M, Akıncı E, Bodur H, Türkoğlu S, Tahan V, Kalaycı C. *Viral Hepatit*, Ed. Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E., Viral Hepatitle Savaşım Derneği **2007**; 203-246.
2. Özgüneş N, Saltoğlu N, Esen Ş, Yılmaz, H. *Viral Hepatit*, Ed. Tabak F. Balık İ. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler Dizisi, 1. baskı; **2009**; 125-163.
3. Imazeki F. *Impact of IL28B SNPs on Control of Hepatitis C Virus Infection: A Genome-Wide Association Study*, Expert Reviews **2010**;8; 497-499.
4. Ahlenstiel G, Booth DR, George J. IL28B In Hepatitis C Virus Infection: Translating Pharmacogenomics into Clinical Practice, *Journal of Gastroenterology* **2010**; 45;903-910.
5. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the Control of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* **2010**; 139:1865-76.
6. Halfon P, Bourliere M, Ouzan D, Maor Y. A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2011**; 23:931-5.
7. Sarrazin C, Susser S, Doehring A. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *Journal of Hepatology* **2011**; 54:415-421.
8. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Etkenlere Göre Enfeksiyonlar*, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2008**: 1911-1941.
9. Koziel MR, Thio CL. *Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus, Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Edition (Eds: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R), USA, Churchill-Livingstone **2010**:2059-2087.
10. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome, *Science* **1989**; 244: 359-62.
11. Aygen B, Saltoğlu N, Baykam N. *Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*, (Ed.) Köksal, İ., Leblebicioğlu, H., Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, **2007**.
12. Bowden DS, Berzsenyi MD. Chronic Hepatitis C Virus Infection: genotyping and it's Clinical Role. *Future Microbiol.* **2006**; 1:103-12.
13. Pradat P, Trépo C. HCV. epidemiology modes of transmission and prevention of spread. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* **2000**; 14:201-10.

14. **Chevaliez S, Pawlotsky JM.** Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* **2006**; 3:35-40.
15. **Ghany MC, Strader DB, Thomas DL, Seef LB.** American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* **2009**; 49:1335-74.
16. **Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı.** Sosyal Güvenlik Kurulu Sağlıkta Uygulama Tebliği, **2013**.
17. **Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L.** Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* **2001**; 357:1069-75.
18. **Poynard T, McHutchison J, Manns M.** Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* **2003**; 38:481-92.
19. **Özen Alahdab Y, Yılmaz Y.** Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk. *Güncel Gastroenteroloji* **2013**; 17-21.
20. **Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A.** Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **2004**; 41:48-54.
21. **Barut HŞ, Gunal O.** Dünyada ve Ülkemizde Hepatit Epidemiyolojisi, *Klinik Dergisi* **2009**; 22:38-43.
22. **Yildirim B, Barut S, Bulut Y.** Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Turk J Gastroenterol* **2009**; 20: 27-30.
23. **Karaca C, Cakaloglu Y, Demir K.** Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci* **2006**; 51:365-9.
24. **Aygen B.** Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlar. Doğanay M, Ünal S, (ed' ler). Hastane Enfeksiyonları Kitabı. 1. baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara **2003**; 855-74.
25. Hepatit C Enfeksiyonunda Tanı ve Tedavi, *Viral Hepatit Dergisi* **2008**; 2:57-65.
26. **EASL Clinical Practice Guidelines:** Management of hepatitis C virus infection European Association for the Study of the Liver *Journal of Hepatology* **2011**; 245-264.
27. **Günel Ö, Barut HŞ, Göral A.** Aktif ve Pasif İmmunoprofilaksiye Rağmen Hepatit B Virus Perinatal Bulaşı: Bir Olgu Sunumu *Viral Hepatit Dergisi* **2011**; 17:12-15.
28. **Terrault NA.** Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* **2002**; 36:99-105.

29. **Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL.** Host Genetic Factors Influence Disease Progression In Chronic Hepatitis C, *Hepatology* **2000**; 31:828-833.
30. **Lai ME, Mazzoleni AP, Argioli F, De Virgilis S.** Hepatitis C virus in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassaemic children. *Lancet* **1994**; 343:388-390.
31. **Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, Han JH.** HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science* **2003**; 302:659.
32. **Gremion C, Cerny A.** Hepatitis C virus and the immun system: a concise review. *Rev Med Virol* **2005**; 15:235-68.
33. **Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M.** Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* **2002**; 169:3447-58.
34. **Tabak F, Tosun S.** *Viral Hepatit 2013 Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 1. Baskı İstanbul Tıp Kitabevi **2013**: 317-393.
35. **Chen SL, Morgan TR.** The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *S Int J Med Sci* **2006**; 3:47-52.
36. **Calvaruso V, Craxi A.** *2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines Liver International*, John Wiley & Sons A/S, **2012**.
37. **Glenn JS.** Molecular virology of the hepatitis C virus: implication for novel therapies. *Clin Liver Dis* **2005**; 9:353-69.
38. **Marcus EL, Tur-Kaspa R.** Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1606-1612.
39. **Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL.** Viral Hepatitis C. *Lancet* **2003**; 362:2095-100.
40. **Marc GG, Doris BS, David LT, Leonard B.** Seeff4 Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update AASLD, *Practice Guidelines Hepatology* **2009**.
41. **Koike K.** Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. *J Infect Chemother* **2006**; 12:227-32.
42. **Melian EB, Plosker GL.** Interferon alfacon-1: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Drugs* **2001**; 61:1661-91.
43. **Leblebicioğlu H.** Kronik Hepatit C’de güncel tedavi; *ANKEM Derg* **2006**; 20:208-212.

44. **Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J.** Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* **2004**; 8: 1-125.
45. **Thomas DL, Ray SC, Lemon SM.** Hepatitis C. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th Ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, **2005**: 1950-8.
46. **Çakaloğlu Y.** Kronik C Hepatiti Tedavisi 2012 Direk Etkili Antiviral Ajanlarla Sağlananlar, *Ankem Derg* **2012**; 26:135-143.
47. **Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR.** Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection (SPRINT-2 trial), *N Engl J Med* **2011**; 364:1195-206.
48. **Ersöz G.** Hepatit C İnfeksiyonu Tedavisinde Konakla İlgili Faktörler, IL28B Polimorfizmi, *Ankem Derg* **2012**; 26:144-149.
49. **David LT, Chloe LT, Maureen P.** Martin Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus *LETTERS* **2009**.
50. **Kawaoka T, Hayes CN, Ohishi W, Ochi H.** Predictive Value of the IL28B Polymorphism on the Effect of Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Patients with Genotypes 2a and 2b, *Journal of Hepatology* **2011**; 54:408-414.
51. **Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS.** Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* **2010**; 139:120-9.
52. **Yu ML, Dai CY, Huang JF.** Rapid Virological Response and Treatment Duration for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients: A Randomized Trial. *Hepatology* **2008**; 47:1884-93.
53. **Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M.** Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* **2009**; 41:1105-1109.
54. **Lin CY, Chen JY, Lin TN, Jeng WJ.** IL28B SNP rs12979860 Is a Critical Predictor for On-Treatment and Sustained Virologic Response in Patients with Hepatitis C Virus Genotype-1 Infection. *PLoS One* **2011**; 6:183-22.
55. **Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V.** IL28B polymorphism determines treatment response of patients with hepatitis C genotypes 2 or 3 who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*. **2010**; 139:821-827.
56. **Honda M, Sakai A, Yamashita T.** Hokuriku Liver Study Group. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C, *Gastroenterology* **2010**; 139:499-509.

57. **Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN.** Common Variation of IL28B Affects Gamma-GTP Levels and Inflammation of the Liver in Chronically Infected Hepatitis C Virus Patients, *Journal of Hepatology* **2010**; 53:439-443.
58. **Rallon NI, Naggie S, Benito JM, Medrano J.** Association of A Single Nucleotide Polymorphism Near the Interleukin-28B Gene with Response to Hepatitis C Therapy in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients, *AIDS* **2010**; 24.
59. **Costa JM, Telehin D, Munteanu M, Ngo Y.** HCV-GenoFibrotest: A Combination of Viral, Liver and Genomic (IL28B, ITPA, UGT1A1) Biomarkers for Predicting Treatment Response in Patients with Chronic Hepatitis C, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* **2011**; 35:204-213.
60. **Lotrich FE, Loftis JM, Ferrell RE.** IL28B Polymorphism is Associated with Both Side Effects and Clearance of Hepatitis C During Interferon-alpha Therapy, *Journal of Interferon & Cytokine Research* **2010**.
61. **Şimşek H, Alp A, Yilmaz B.** The genotype frequencies of IL28B polymorphisms (rs12979860, rs8099917) among Turkish patients with hepatitis C *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* **2012**.
62. **Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P.** 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.
63. **Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R.** 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.
64. **Dill MT, Duong F, Vogt JE, Bibert S, Bochud PY, Terracciano L, Papassotiropoulos A, Roth V, Heim MH.** Interferon-Induced Gene Expression is a Stronger Predictor of Treatment Response Than IL28B Genotype in Patients with Hepatitis C, *Gastroenterology* **2011**; 1-11.
65. **Ge D, Fellay J, Thompson AJ.** Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance, *Nature* **2009**; 461:399-401.
66. **Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G.** IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy, *Nat Genet* **2009**; 41:1100-4.
67. **Kau A, Vermehren J, Sarrazin C.** Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol* **2008**; 49:634-651.
68. **Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H.** Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2011**; 9:344-350.

69. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* **2010**; 138:2307-2314.
70. Darling JM, Aerssens J, Fanning G, McHutchison JG. Quantitation of Pretreatment Serum Interferon-lambda Inducible Protein-10 Improves the Predictive Value of an IL28B Gene Polymorphism for Hepatitis C Treatment Response, *Hepatology* **2011**; 53; 15-22.
71. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* **2010**; 138:1338-45.
72. Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin, *Hepatology* **2010**; 52:421-9.
73. Kandemir A, Arabul M, Alper E, Çelik M. *Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda İnterlökin 28B Genetik Polimorfizminin Kalıcı Virolojik Yanıt Üzerine Etkisi*, 8. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Bildiri Özetleri Kitabı, Ankara, **2011**.
74. Chen MY, Liu CH, Chen TC. Value of interleukin-28B genetic polymorphism on retreatment outcomes of chronic hepatitis C genotype 1 relapsers by peginterferon alfa plus ribavirin *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **2014**; 29;102-109.
75. Huang CF, Dai CY, Huang JF, Chuang WL, Yu ML. Linkage of the Hepatitis C Virus Genotype and Interleukin-28B Genetic Polymorphisms in Asian Patients, *Hepatology Correspondence* **2011**; 367-368.
76. Ragheb MM, Nemr NA, Kishk RM. *Strong prediction of virological response to combination therapy by IL28B gene variants rs12979860 and rs8099917 in chronic hepatitis C genotype 4* *Liver International*, John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd, **2013**.
77. Antaki N, Bibert S, Kebbewar K. IL28B polymorphisms do not predict response to therapy in chronic hepatitis C with HCV genotype 5. *Gut* **2012**; 61:1640-1.
78. Seto WK, Tsang OT, Liu K. Role of IL28B and inosine triphosphatase polymorphisms in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 6 infection. *J. Viral Hepat* **2013**; 20:470-7.
79. Muir AJ, Gong L, Johnson SG. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for IFNL3 (IL28B) Genotype and PEG Interferon- α -Based Regimens, *Clinical pharmacology & Therapeutics* **2014**; 95:2.
80. Yu ML, Huang CF, Huang JF, Chang NC, Yang, JF, Lin, ZY. Role of Interleukin-28B Polymorphisms in the Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection in Asian Patients, *Hepatology* **2011**; 53;7-13.

- 81. Nouredin M, Wright EC, Alter H.** Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C: A longitudinal analysis. *Hepatology* **2013**.
- 82. Grebely J, Morris MD, Rice TM.** Cohort Profile: The International Collaboration of Incident HIV and Hepatitis C in Injecting Cohorts (InC3) Study. *International journal of epidemiology* **2012**.
- 83. Montes-Cano MA, Garcí'a-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero- Go´mez M, Barroso N, Aguilar-Reina J.** IL28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology* **2010**; 52:33-7.
- 84. Scherzer TM, Hofer H, Staettermayer AF.** Early virologic response and IL28B polymorphisms in patients with chronic hepatitis C genotype 3 treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *J Hepatol* **2011**; 54:866-71.
- 85. Li JH, Lao XQ, Tillmann HL, Rowell J.** Interferon-lambda Genotype and Low Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Patients with Chronic Hepatitis C Infection, *Hepatology* **2010**; 51:1904-1911.
- 86. Tillmann HL.** Beneficial IL28B genotype associated with lower frequency of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* **2011**; 55:1195-1200.

EKLER

Ek 1. Kronik HCV Enfeksiyonunda IL28B ve kodonlarının araştırılması ve

tedaviye etkisi - Olgu Bilgi Formu

Ad-Soyad:	Yaş:
Protokol no:	Cinsiyet:
Tanı tarihi:	Bize başvuru tarihi:
Eşlik eden hastalık:	Aile öyküsü:
Alkol:1. Var 2. Yok	Cinsi: Miktarı: ml/gün
IV ilaç kullanımı: 1. Var 2. Yok	
Kan-kan ürünleri transfüzyonu: 1. Var 2. Yok	
Operasyon: 1. Var 2. Yok	
Diş çekimi: 1. Var 2. Yok	
Şüpheli cinsel öykü: 1. Var 2. Yok	Tarihi:
AntiHIV:	
Geliş: WBC: Hb: Hct: Plt: ALT: AST: GGT: ALP:	
Kolesterol: HDL: VLDL:	
Trigliserit: LDL:	
HbsAg: HbeAg:	
HBV DNA: 1. (+) 2. (-) (+) ise HBV DNA Düzeyi:	
25OHDVİT:	
Tedavi öncesi ağırlık: kg	Tedavi sonrası ağırlık: kg
Hastanın boyu:	
Vücut kitle indeksi (BMI):	
Kliniğimizde başlanan tedavi hastanın kaçınıcı tedavi protokolüdür?:	
Önceden Tedavi Alma Öyküsü: 1. Var 2. Yok	
Önceki tedavi türü:	Süresi
Önceki Tedavi Sonucu:1. Yanıtsız 2. Relaps	
Kliniğimizde aldığı tedavi protokolü:	1. Peg INF 2a + ribavirin 2. Peg INF 2b+ ribavirin 3.Diğer(.....)

Ribavirin dozu: Başlangıç:

İdame:

Toplam tedavi süresi: hafta

Tedaviye ara verme: 1. Var 2. Yok

Kesilme zamanı: Kesilme süresi:

Kesilme nedeni: 1. Yan etki:

2. Hastanın kullanmak istememesi

3. Ekonomik nedenler

HCV Genotipi:

Geliş HCV-RNA düzeyi :

HCV-RNA (düzeyi): Tedavinin 4. haftasında :

Tedavinin 12. haftasında :

Tedavinin 24. haftasında :

Tedavinin 48. haftasında:

Tedavi bitiminden sonraki 6. ayda :

Tedavi bitiminden sonraki 12. ayda:

En son (-) geçen süre:

Fibrozis düzeyi:

Histolojik aktivite indeksi:

Siroz 1. Var 2. Yok Hepatosteatoz: 1. Var 2. Yok

Sonuç: 1. Kalıcı viral yanıt

2. Relaps

3. Cevapsız

Yan etkiler: Lökopeni: Anemi: Trombositopeni:

Halsizlik: İştahsızlık: Ateş: Selülit:

Artralji: Miyalji: Flu-like sendrom: Saç dökülmesi:

Uykusuzluk: Depresyon: Kaşıntı: Döküntü:

Hipotiroidi: Hipertiroidi: Baş ağrısı: Kilo kaybı:

IL28B:

rs12979860 : C/C C/T T/T

rs8099917 : T/T T/G G/G

Ek 2. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

(Hekimin Açıklaması)

Kr.hepatit C hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi Kronik hepatit c hastalarında ıl28b çalışılması ve tedavideki etkinliğinin ölçülmesi dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, hepatit C hastalarındaki tedavi cevabı ve genetic yatkınlık arasındaki ilişkiden yola çıkarak yeni tedavi rejimlerine öncülük etmektir. Çukurova Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji beraberinde Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Deniz Tekin veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda IL28B ve bazı biyokimyasal testler çalışılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Deniz Tekin tarafından Çukurova Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji beraberinde Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Deniz Tekin'i 03223386060-3132/3131 (iş) veya 0505 7058096. (cep) no'lu telefonlardan ve ÇÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Deniz Tekin
Doğum Tarih ve Yeri : 18.03.1982-Ceyhan
Medeni Durumu : Evli
Adres : Gürselpaşa Mh. Akgül 14 Sitesi B Blok 10 /19
Seyhan/Adana
Telefon : (0505) 705 80 96
Faks :
E. posta : drdeniztekin @gmail.com
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi :
Görev Yerleri : Adana 2 Nolu Ana Çocuk Sağlığı ve Aile planlaması
Merkezi
Dernek Üyelikleri : EKMUD, Febrilnötropeni, Çukurova Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği
Alınan Burslar :
Yabancı Dil(ler) : İngilizce