

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ BAŞARI
ORANI ve TEDAVİ BAŞARISINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

YAZAR

Dr. Semiha ÇELİK EKİNCİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

İSTANBUL
Ağustos, 2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ BAŞARI
ORANI ve TEDAVİ BAŞARISINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Haluk VAHABOĞLU

YAZAR

Dr. Semiha ÇELİK EKİNCİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

İSTANBUL
Ağustos, 2014

Yazar Bildirimi

"KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ BAŞARI ORANI ve TEDAVİ BAŞARISINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER" isimli uzmanlık tezinde Dr. Semiha ÇELİK EKİNCİ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayımlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayımlanmış veya yayımlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Ağustos, 2014

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Gilead, Abbott, Merck Sharp Dohme ve Bristol-Myers Squibb firmaları ile müteaddit defalar kongrelere katıldım.

Dr. Semiha ÇELİK EKMEÇİ



Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım; Klinik Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Haluk VAHABOĞLU'na, Eğitim Görevlimiz Uzm. Dr. Saadet YAZICI'ya, Emekli Eğitim Görevlimiz Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŞ'e, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zafer ÇETİNKAYA'ya,

Eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli uzmanlarım; Uzm. Dr. Ayşe Canan ÜÇİŞİK'a, Uzm. Dr. Pınar ERGEN'e, Uzm. Dr. Arzu DOĞRU'ya, Uzm. Dr. Özlem AYDIN'a, Uzm. Dr. Fatma SARGIN'a ve baş asistanımız; Uzm. Dr. Fatma YILMAZ KARADAĞ'a,

Birlikte büyük bir keyifle çalıştığım tüm doktor, hemşire ve laborant arkadaşlarıma,

Tezime veri sağlamamda yardımcı olan ve rotasyonum süresince beni kendilerinden ayırmayan başta bölüm başkanı Prof. Dr. İlyas TUNCER olmak üzere tüm gastroenteroloji bölümüne,

Rotasyonlarım süresince eğitimci şefkati ile yardımlarını esirgemeyen, Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a, Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ'ye, Prof. Dr. Erkan CEYLAN'a, Doç. Dr. Nail BAMBUL'a,

Rotasyonlarım boyunca birlikte çalıştığım ve bana katkısı olan tüm uzman abla ve ağabeylerime,

Desteklerini hep yanımda hissettiğim, bugünlere gelirken attığım her adımda katkısı olan aileme, eşimin ailesine ve enerji kaynağım, asıl destekçim, biricik eşim Mehmet Ali EKİNCİ'ye çok teşekkür ederim

Dr. Semiha ÇELİK EKİNCİ



Özet

KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ BAŞARI ORANI ve TEDAVİ BAŞARISINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

AMAÇ: Kronik viral hepatit C tanısı ile takip edilmiş hastaların tedavi başarılarının ve tedavi başarısına etki eden faktörlerin incelenmesi.

YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma; İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerinde kronik viral hepatit C tanısı ile takip edilmiş hastaların dosyaları taranarak yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hepatomegali ya da splenomegali varlığı, eşlik eden hastalıklar, komplikasyonlar, tedavi protokolleri ve tedavi yan etkileri incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 418 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 48.4 (SD:11.3; min:27-max:76) yıl olup, %40.4'ü (n=169) erkek, %59.6'sı (n=249) kadın idi. Toplam 50 hastada (%12) hepatomegali, 45'inde (%10.8) splenomegali saptandı. Hastaların %13.4'ünde (n=56) diyabet, %5.3'ünde (n=22) tiroid fonksiyon bozukluğu, %1.4'ünde (n=6) diyabet ve tiroid fonksiyon bozukluğu mevcut iken, %79.9'unda (n=334) bu hastalıklar saptanmadı. Toplam 4 hastada (%1) hepatoselüler karsinom, 29 hastada (%6.9) siroz, 33'ünde (%7.9) ise ilaç yan etkisi gelişti. Hastaların 4'ü ribavirin, 32'si klasik interferon, 13'ü pegile interferon, 69'u klasik interferon ile ribavirin, 297'si pegile interferon ile ribavirin, 3'ü klasik interferon, ribavirin ve pegile interferon tedavisi aldı. Tedavilerin alan hastaların 12'sinde (%2.9) "tedavi altında alevlenme", 14'ünde (%3.3) "kısmi yanıt", 89'unda (%21.3) "nüks", 124'ünde (%29.7) "tam yanıtsızlık", 179'unda (%42.8) ise "kalıcı viral yanıt" gelişti. Tedaviye en iyi yanıt pegile interferon artı ribavirin ile alındı. Tekli istatistik kıyaslamalarda genç yaş, splenomegali olmaması ve siroz olmaması tedaviye yanıtı anlamlı olarak artırırken, çoklu analizde sadece kombine tedavi kalıcı viral yanıt alınmasında etkili bağımsız değişken olarak bulunmuştur.

SONUÇ: Bu çalışma kombine tedavi almanın kalıcı viral yanıt açısından anlamlı olduğunu göstermektedir. En yüksek kalıcı viral yanıt pegile interferon ile ribavirin kombinasyonu alan hastalar arasında görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C; Ribavirin; Interferon; Pegile-interferon; Siroz; Hepatoselüler karsinom



Abstract

TREATMENT SUCCESS RATE OF THE PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C and THE FACTORS AFFECTING TREATMENT SUCCESS

OBJECTIVE: To examine treatment success of patients with chronic viral hepatitis C and the factors that affect the success of treatment.

METHODS: This retrospective study was made by scanning the files of the patients with chronic hepatitis C who has been followed up in Infectious Diseases and Gastroenterology outpatients clinics in Istanbul Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital. The demographic and clinical characteristics (presence of hepatomegaly or splenomegaly, comorbidities treatment protocols and their side effects) were examined.

RESULTS: A total of 418 patients were examined, the mean age of the patients was 48.4 (SD:11.3; min:27-max:76) years. Of the participants, 40.4% (n=169) were male and 59.6% (n=249) were female. A fifty patients (12%) had hepatomegaly and 45 (10.8%) had splenomegaly. Although 79.9% (n=334) of the patients had no comorbidities, 13.4% of patients (n=56) had diabetes, 5.3% (n=22) of the patients had thyroid dysfunction, 1.4% (n=6) of the patients had both diabetes and thyroid dysfunction. Hepatocellular carcinoma developed in 4 patients (1%) , cirrhosis developed in 29 patients (6.9%) and 33 patients (7.9%) had side effects. Moreover, 4 patients had received ribavirin, 32 patients had received conventional interferon, 13 patients had received pegylated interferon, 69 patients had received conventional interferon and ribavirin, 297 patients had received pegylated interferon and ribavirin, 3 patients had received classic interferon, ribavirin and pegylated interferon. Finally, 12 treatments (2.9%) resulted in "breakthrough", 14 (3.3%) treatments resulted in "partial response", 89 (21.3%) treatments resulted in "relapse", 124 (29,7%) treatments resulted in "null response" and 179 (42.8%) patients resulted in "sustained virological response". Overall, the most successful outcomes were achieved among patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. In univariate comparisons, young age, absence of splenomegaly and absence of cirrhosis

were significant among patients with sustained virologic response. In multivariate analysis treatment with combination regimens were found to be independently significant among patients with sustained virologic response.

CONCLUSION: This study indicated that combined treatment protocols are significant to achieve sustained virologic response. The best outcome results were observed among patients those treated with pegylated interferon and ribavirin.

Keywords: Chronic hepatitis C; Ribavirin; Interferon; Pegylated-interferon; cirrhosis; Hepatocellular carcinoma



İçindekiler

Şekil Listesi	ix
Tablo Listesi	x
Kısaltmalar	xi
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 HCV ÖZELLİKLERİ	2
2.1.1 Viron Yapısı ve Genomik Organizasyon	2
2.1.2 HCV Replikasyonu	4
2.1.3 HCV Genotipleri	6
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	8
2.3 PATOGENEZ	12
2.4 KLİNİK SEYİR	13
2.4.1 Akut Hepatit C	15
2.4.2 Fulminan Hepatit C	16
2.4.3 Kronik Hepatit C	16
2.4.4 Hepatoselüler Karsinom	17
2.5 TANI	17
2.6 TEDAVİ	23
2.6.1 İnterferon alfa	23
2.6.2 Pegile İnterferon	24
2.6.3 Ribavirin	25
2.6.4 Diğer İlaçlar	27
2.6.5 Tedavi Başarısına Etki Eden Faktörler	29
3 YÖNTEM	33
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI	33
3.2 TANIMLAR	33
3.3 ÇALIŞMA	34
3.4 İSTATİSTİK YÖNTEMLER	35
4 BULGULAR	36
5 TARTIŞMA ve SONUÇ	43
5.1 TARTIŞMA	43
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	46
5.3 SONUÇ	47
Kaynaklar	48
Etik Kurul Onay Formu	59

Şekil Listesi

2.1 HCV Elektron Mikroskopi Görüntüleri	2
2.2 HCV'nin yapısı	3
2.3 HCV'nin hücre içine girişi	6
2.4 Hepatit C Virüsü Genotip Dağılımı (ref)	7
4.1 Cinsiyet Dağılımı	36
4.2 Altta Yatan Hastalık	37
4.3 Tedavi protokollerinin kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisi	41

Tablo Listesi

2.1 Kronik HCV'nin Ekstrahepatik Bulguları	14
4.1 Çalışma Dışı Kalan Gruplar	36
4.2 Organomegali	37
4.3 Altta yatan hastalık	37
4.4 Komplikasyon	38
4.5 Tedavi Protokolu	38
4.6 Akıbet	38
4.7 Kalıcı Viral Yanıt Etki Eden Faktörler	39
4.8 Nihai logistik regresyon modeli	41
4.9 Tedavi süresi (gün)	42
4.10 Tedavi protokollerinin KVV oluşan ve oluşmayan hastalar arasında tedavi süreleri açısından kıyaslanması	42

5'UTR	5' Ucundaki Translasyon Olmayan Bölge
CDC	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EIA 1	1. Kuşak ELISA Testleri
EIA 2	2. Kuşak ELISA Testleri
EIA 3	3. Kuşak ELISA Testleri
ER	Endoplazmik Retikulum
HAV	Hepatit A Virüsü
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV.....	Hepatit C Virüsü
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	İnsan Lökosit Antijen
HSK.....	Hepatoselüler Karsinom
HVR-1	Çok Değişken Bölge 1
İRF 3	İnterferon Regüle Edici Faktör 3
KVY	Kalıcı Viral Yanıt
LDL.....	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MHK	Majör Histokompatibilite Kompleksi
NK.....	Doğal Öldürücü Hücreler
NTPaz	Nükleosid Trifosfataz
PEG	Mono-Metoksi-Polietilen Glikol
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT.....	Ters Tanskriptaz
SR-B1	İnsan Scavenger Reseptör Sınıfı tip B
TMA	Transkripsiyon Merkezli Amplifikasyon

GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Nisan 2014'te yayımladığı "hepatit C enfeksiyonu olan kişilerin taranması, bakımı ve tedavisi için hazırlanan kılavuz"una göre, dünya çapında 185 milyondan fazla kişinin hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olduğu ve bunlardan her yıl 350.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (1, 2). Akut HCV enfeksiyonu geçirenlerden %55-85'i HCV ile enfekte kalır. Bunların da %5-20 kadarında 20-25 yılda siroz gelişir. HCV'ye bağlı siroz gelişmiş hastalar da, 10 yılda yaklaşık %30 oranında (yılda %1-2) hepatoselüler karsinom (HSK) gelişme riski altındadır.

Tedavinin amacı HCV enfeksiyonunu komplikasyonlarını önlemek ki, bu da prensip olarak enfeksiyonun eradikasyonu ile ulaşılabilecek bir hedeftir.

Günümüzde halen hepatit C tedavisi için kullanılan ilaçlar: klasik interferon, pegile interferon, ribavirin ve proteaz inhibitörleridir.

Bu çalışmada;

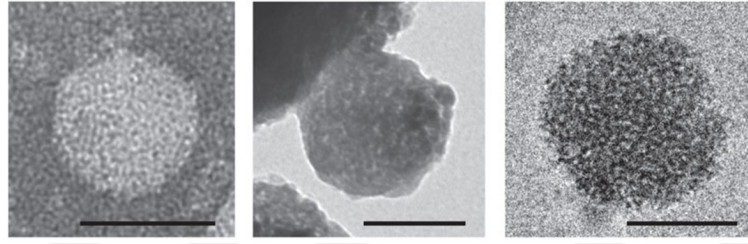
- ① Hastanemiz enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniklerinde kronik viral hepatit C tanısı ile takipli hastaların almış oldukları tedavilerin başarı oranlarının incelenmesi,
- ② Hastaların epidemiyolojik verilerinin tartışılması ve bunların tedavi başarısı üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. HCV ÖZELLİKLERİ

2.1.1 Viron Yapısı ve Genomik Organizasyon

Hepatit C virüsü, yaklaşık 9,6 kb uzunluğunda, küçük, pozitif sarmallı, zarflı bir RNA virüsü olup, *Flaviviridae* ailesi içerisinde ayrı bir cins olarak, *Hepacivirüs* cinsi içinde sınıflandırılmaktadır (3–6) (Figür 2.1(7)).



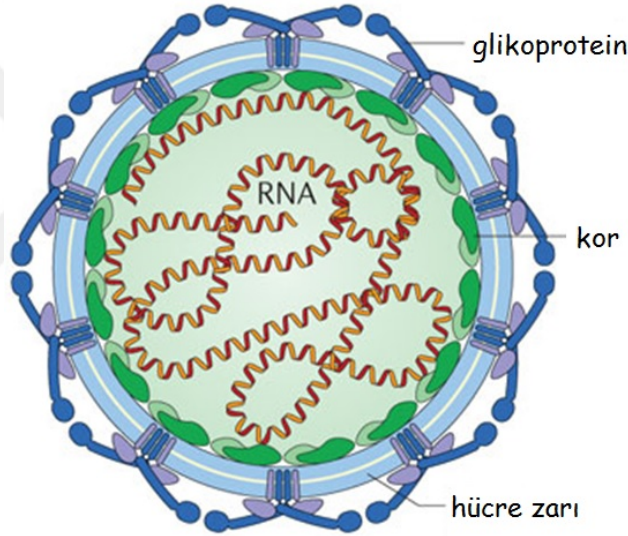
Şekil 2.1: HCV Elektron Mikroskopi Görüntüleri

HCV, lipid çözücüler veya deterjanlar ile sıvı solusyon içinde 60°C'de 10 saatte bekletme ile, 100°C'de 2 dakika ısıtma ile; formaldehit (1:2000) ile 37°C'de 72 saatte; beta propriolaktone maruziyet ile; UV ışınlama ile inaktive olur. Oda ısısında saklama ve dondurup çözme işlemlerine oldukça dayanıksızdır.

Bütün pozitif iplikçikli RNA virüslerinde olduğu gibi, HCV'nin genomik RNA'sı da enfeksiyözdür. HCV enfeksiyonu ileri derecede dinamik bir süreçtir. Virüsün yarı ömrü sadece birkaç saat olup (2,7 saat) enfekte bir bireyde her gün yaklaşık 10^{12} virionun üretildiği ve arındırıldığı tahmin edilmektedir (3). Bu sebeple, HCV genomu hata yapmaya eğilimli bir RNA replikaza sahiptir. HCV, 3020 aminoasidlik büyük tek bir poliprotein kodlayan ve çok iyi korunan açık okuma bölgesi içerir. 5' ve 3' ucunda yer alan iki translasyon olmayan bölge arasında dalgalanır. 5' ucundaki translasyon olmayan bölge (5'UTR), 341 nükleotidden oluşur ve iki adet çakışan fonksiyonel bölge içerir. 5' ucunda, viral replikaz tarafından viral RNA'nın tanınmasını sağlayan, 125

nükleotidlik bölümün bulunması şarttır. Geri kalan bölümün olayda aktif bir rolü bulunmamıştır. Yaklaşık 300 nükleotidden oluşan çakışan bölüm, internal ribozomal giriş bölgesi olarak hareket eder. 3' ucundaki translasyon olmayan bölge ise oldukça değişkenlik gösteren 30-60 nükleotidden oluşur. Bunu çok değişken 50-100 nükleotidden oluşan kısım takip eder.

Açık okuma bölgesi tarafından kodlanan poliprotein, hem hücresel hem de viral proteazlar tarafından işlendikten sonra en az 10 protein oluşturur. Bunlar; üç yapısal protein [nükleokapsid protein (kor protein), iki zarf proteini (E1 ve E2)], viral replikasyonda, virüsün birleşmesinde rolleri kesin olmayan iki protein (p7 ve NS2) ile viral replikaz kompleksini oluşturan beş yapısal olmayan proteindir (NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B).



Şekil 2.2: HCV'nin yapısı

Şekil (2.2)'de hücre zarı, yüzey glikoproteinleri (E1 ve E2) ve kor proteinini ve viral RNA'yı içeren nükleokapsit görülmektedir (7).

HCV poliproteininin amino ucundan sinyal peptidaz ile ayrılan 191 aminoasidlik bölüm, yüksek oranda bazik olan ve RNA'ya bağlanma özelliği olan kor proteinini oluşturur. Endoplazmik retikulum membranı içinde sinyal peptid peptidaz tarafından yönetilen ek bir ayrılma ile kor proteini olgunlaşmış olur ve sitoplazma içine salınır. Kor proteininin nükleokapsid proteini olarak yaptığı göreve ek olarak, bazı çalışmalar nükleusa translokasyon gösterebileceğine de işaret etmektedir. Kor proteini; hepatit B

virüs (HBV) replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun regülasyonunun değişmesi, hücresel protoonkojenlerin transkripsiyonu, apoptozun indüksiyonu ya da baskılanması gibi birçok biyolojik aktiviteden sorumludur. Kor proteininin; majör histokompatibilite kompleksi (MHK) sınıf 1 ekspresyonunu artırarak, doğal öldürücü hücreleri (NK), kompleman reseptör etkileşim yolu ile T hücre proliferasyonunu ve tümör nekroz faktöre ait çeşitli hücresel reseptörlerin sitoplazmik uçlarını inhibe etmek yolu ile immün cevapta da rolü olduğu düşünülmektedir.

Sinyal peptidaz; poliproteinin 383 ve 746. aminoasidlerinden ayırır. E1 ve E2 ismi verilen iki zarf glikoproteinini oluşturur ve endoplazmik retikuluma sekrete eder. E2 proteinin amino ucuna yakın yaklaşık 30 aminoasidlik bir bölge mevcuttur. Burası yüksek derecede değişkenlik gösterdiği için “çok değişken bölge 1 (HVR-1)” olarak adlandırılır. Bu bölge virionun üzerinde de polipeptid sarmal yaptığı kabul edilen ve zarf proteinlerinin genetik olarak en değişken olan kısmıdır. Enfekte kişilerde enfekte oldukları virüsün bu bölgesini temsil eden sentetik peptidlere karşı antikorlar vardır. Bu antikorların varlığı, daha az reaktif olan bu bölgenin sekanslarıyla seçilmiş varyantları dolayısıyla, türümsü oluşumları değiştirebilir görünmektedir. Bu durum, çok değişken bölgenin nötralizan epitop barındırdığını düşündürmektedir. Böylelikle mutasyon bölgesi olup, immün sistemden kaçıışı sağlayan bir bölge özelliğindedir. Bölgedeki yüksek derecedeki sekans heterojenitesi bu sekansların fonksiyon üzerine fazla etkili olmadığına işaret ettiği için, bu mutasyonların zarar vermediği düşünülmektedir. Sonuçta HVR-1 immünolojik tuzak gibidir, zarfın içinde derinde korunmuş yapıyı maskeler. Bu bölge yok edilip şempanzelere verildiğinde virüsün enfekte edebilme kabiliyeti bozulmamaktadır, virüsün giriş ve çıkışı için kritik bir rolü olmadığını göstermektedir.

2.1.2 HCV Replikasyonu

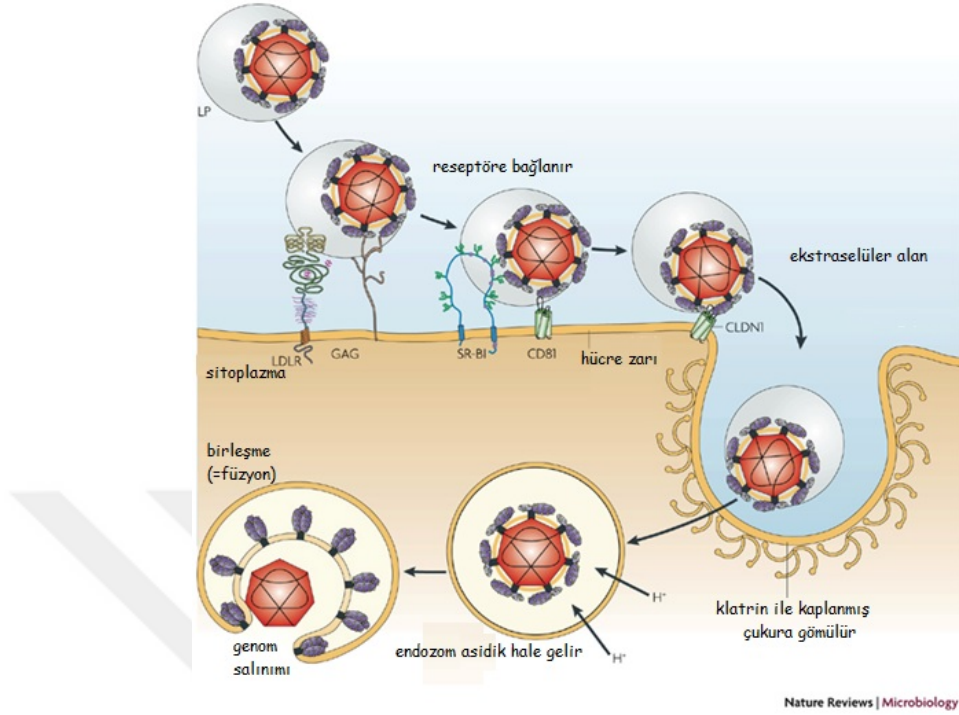
P7 ve NS2 proteinleri RNA replikasyonunda rol almazken, virüsün birleşmesi ve hücreden çıkışında rol alır. E2'nin karboksi ucundan sinyal peptidaz ile ayrılma sonucunda eskiden NS2A diye adlandırılan, şimdiki adı ile “p7 proteini” oluşur. Bu 63 aminoasidlik küçük polipeptid, voltaja bağlı iyon kanalı oluşturan hidrofobik bir viroporindir. Bu aktivitesi amantadin ve uzun

alkil zincir imino şeker derivatlar tarafından inhibe edilebilir (8, 9). Virüsün yaşam siklusundaki rolü bilinmemektedir, ama bu bölge çıkarıldığında virüs enfeksiyöz olma özelliğini kaybetmektedir. Daha önceden NS2B şimdi NS2 olarak isimlendirilen geri kalan poliproteinden ayrılmasının nasıl olduğu tam bilinmemekle beraber, bir metalloproteinaz ile olduğu düşünülmektedir. Virüsün replikasyonundaki rolü de tam olarak bilinmemektedir. p7 proteininin N terminaline hemagglütinin epitop etiketi eklenerek yapılan çalışmada, p7 ile NS2 arasında, enfeksiyöz HCV partiküllerinin üretimi için önemli olan sabit bir etkileşim olduğu, bu etkileşimin p7 ile E2 ya da NS5A arasında tespit edilmediği gözlenmiştir (10). NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B, RNA replikasyonu için önemlidirler. Bu proteinler, enfekte hücrenin sitoplazmasında birleşirler. Membranla ilişkili replikaz kompleksini oluştururlar. NS3 proteini üç ayrı aktiviteye sahiptir. Amino ucu üçte birlik kısım, serin proteinaz aktivitesine sahipken; karboksi ucu, nükleosid trifosfataz (NTPaz) aktivitesine sahiptir. Ayrıca RNA helikaza sahiptir. NS3'ün NS4A ile kovalan olmayan bağı oluşunca olgun tam bir aktif NS3 proteinaz meydana getirerek proteinaz yapısının iç kısmını oluşturur. NS3 serin proteinaz, NS3/NS4A ve takiben NS4A/NS4B, NS4B/NS5A, NS5A/NS5B birleşmesini sağlayarak poliprotein oluşumundan sorumludur.

NS3'ün karboksi ucunda NTPaz ve RNA helikaz aktiviteleri mevcuttur. Böylelikle, viral genomun replikasyonu sırasında aynı noktada meydana gelen çift RNA moleküllerinin açılması sağlanır. İnterferon regüle edici faktör 3 (İRF 3), virüs aktivasyonu ile fosforilasyonu yaparken, NS3 proteaz aktivasyonu ile bu fosforilasyon bloke ederek interferon sinyalini bozar. Bunun sonucunda, virüsün hücresel antiviral savunma mekanizmalarından da kaçışı mümkün olabilmektedir. NS3 proteininin; poliprotein işlenmesi, RNA replikazdaki ve immün sistemden kaçıştaki rolünü kapsayan çok fonksiyonel yapısı, HCV'ye spesifik değildir. HCV gibi pozitif RNA virüsleri için tipiktir. HCV'nin yaşam siklusu çok açık değildir. HCV için bir hücre kültür sistemi geliştirilemediğinden, viral yaşam siklusu, senaryolara dayalıdır.

Virüs, hücreye girerken birçok reseptör ile etkileşime girer. Bu reseptörler, CD81, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), C tipi lektinler DC-SIGN ve L-SIGN ile insan "scavenger" reseptör sınıfı tip B (SR-BI) olarak sayılabilir. Bu

reseptörler aracılığı ile tutunma sağlanır. Daha sonra, hücre içine alınma gerçekleşir (Figür 2.3 (7)).

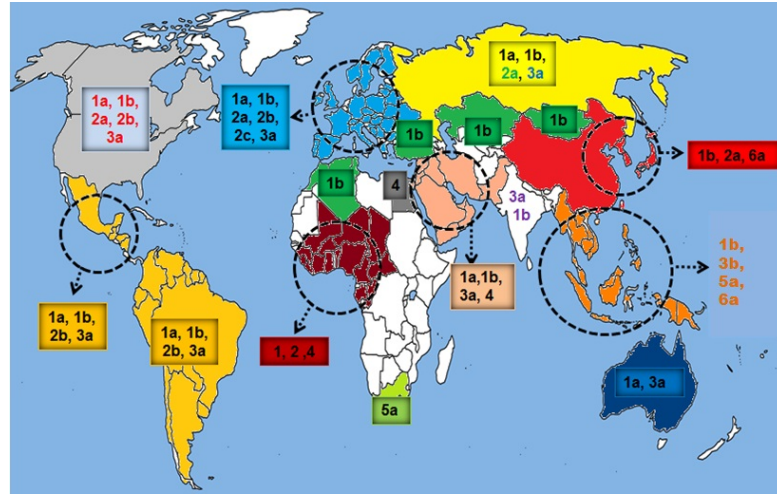


Şekil 2.3: HCV'nin hücre içine girişi

Virüsün hücre içine girmesi için, lokal pH değişiklikleri oluşur. Bu sayede zarf proteinlerinin yapısı değişir ve endozomal membran füzyonu meydana gelir. Viral RNA sitoplazmaya salınır. Sitoplazma içindeki RNA, mRNA olarak görev yaparak poliproteinin translasyonunu gerçekleştirir. Kor proteini; sinyal peptid peptidazla sinyal sekansının ayrılmasından sonra sitoplazmada kalır. Bu sırada E1 ve E2 proteinleri de, endoplazmik retikulum (ER) lümenine sekrete edilir. NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B'den oluşan replikaz kompleksi, ER tarafından oluşturulan sitoplazmik kümeler meydana getirir. Bu replikaz kompleksi genomik RNA'nın 3' ucundaki spesifik yapı ve sekansları tanıyarak genomun negatif kopyasını sentezler. Oluşan çift zincirli RNA'dan çok sayıda pozitif RNA zinciri kopyalanır (11, 12).

2.1.3 HCV Genotipleri

Filogenetik analizler ile HCV'nin 6 genotip ve 80'den fazla altipinin olduğunu gösterilmektedir. Genotipler 1'den 6'ya kadar olan rakamla, alttipler ise a, b, c,... gibi küçük harflerle ifade edilmektedir. Genotip 1b'nin de, ayrıca üç ana alttipti (W:worldwide, J:Japon ve NJ:non-Japon) bulunmaktadır. Her genotip



Şekil 2.4: Hepatit C Virüsü Genotip Dağılımı (ref)

nükleotid seviyesinde en az %20, amino asit seviyesinde ise %15'den fazla farklılık göstermekle birlikte, 5' translasyon olmayan bölge ile kor proteini kodlayan bölgede %90'dan fazla homoloji vardır. Aynı genotip içinde de baz dizi değişiklikleri olmaktadır. Bu değişim nükleotid diziliminde %5-8, amino asit bazında %4-5 kadardır.

Ülkeler arasında HCV genotiplerinin frekansı değişmekle birlikte, 6 genotip (HCV-1a, HCV-1b, HCV-2a, HCV-2b, HCV-3a ve HCV-3b) dünyaya dağılmış durumdadır. HCV genotip ve subgenotiplerinin dağılımı, dünyanın farklı bölgelerinde değişkendir (Şekil 2.4). Bir toplumdaki HCV genotiplerinin relatif sıklığı durağan olmayıp, çalışılan grup, enfeksiyon alındığındaki yaş ve bulaş yoluna bağlı olarak değişmektedir. Bir bölgedeki etnik yapı ve nüfus hareketleri de genotiplerin nispi frekansında değişiklikler yapabilmektedir. Genotip 1b dünyadaki bütün izolatların %40-80'inden sorumludur. Genotip 1a ABD'de en yaygın tip olup, bunu 1b ve 2 izlemektedir. Batı Avrupa ve Güney-Doğu Asya'da en sık genotip 1b görülmektedir. Genotip 2a ve 2b de dünyada geniş bir dağılım göstermektedir. Genotip 2, bütün dünyada; genotip 3, çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da; genotip 4, Ortadoğu ve Afrika'da; genotip 4a Mısır'da; genotip 5 Güney Afrika'da; genotip 6 ise Hong Kong'da yaygındır. Güney Afrika'daki olguların %30-50'sinden genotip 5a, Hong Kong, Vietnam ve Macau'daki olguların 1/3'ünden genotip 6a sorumludur. Japonya'daki HCV ile enfekte hastalarda genotip 1b'nin W alttipi %60, J alttipi %40 oranında görülmektedir.

Ülkemizde predominant genotip 1b'dir (%66.7-100). Bunu daha düşük oranlarla genotip 1a (%3.45-33.3) ve 4 (%3.7) izlemektedir (13-15).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

DSÖ'nün Nisan 2014'te yayımladığı "hepatit C enfeksiyonu olan kişilerin taranması, bakımı ve tedavisi için hazırlanan kılavuz"una göre, dünya çapında 185 milyondan fazla kişinin HCV ile enfekte olduğu ve bunlardan her yıl 350.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir (1, 2). Virüsle enfekte insanların çoğu, hastalıklarının farkında değildirler. Tanı konulan hastaların birçoğu, tedavi için uygun olmayıp (16), tedavi edilenlerinin oranı, oldukça düşüktür. Ancak tedavi edilen hastaların tedavi başarıları yüksektir. Tedavi başarı oranları, düşük-orta gelirli ülkeler ile yüksek gelirli ülkelerde benzerdir (17). Kronik enfeksiyonlu her üç hastadan birinde, karaciğer sirozu veya HSK gelişebildiği tahmin edilmektedir (18).

BULAŞ YOLLARI

HCV'ye parenteral maruziyet, en etkili bulaş yoludur. Avrupa ve Amerika'da HCV ile enfekte kişilerin çoğunluğu bu hastalığı, damar içi uyuşturucu ya da kan transfüzyonu ile kazanır. 1990'ların başından itibaren, HCV için rutin kan taraması kullanılmaya başladığı için, takip eden yıllarda görülme sıklığı azalmıştır. Yeni tanı alan HCV enfeksiyonlu hastaların çoğunda, risk faktörleri net olarak tanımlanamamıştır.

Başlıca bulaş yollarını 5 başlık altında toplamak gerekirse:

1- Sağlık bakımı ilişkili bulaş:

HCV enfeksiyonu sıklığı ülkelerin gelir düzeyine göre değişkenlik göstermektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, HCV enfeksiyonu en sık güvensiz enjeksiyon uygulamaları, renal diyaliz ve taranmamış kan transfüzyonu gibi işlemler ile ilişkilidir (19, 20). Tüm dünyada yılda ortalama 8-12 milyar enjeksiyon yapılmaktadır ve bunların yarısı (özellikle Sahra-altı Afrika ve Asya'da) güvensiz olarak kabul edilir (21). DSÖ'nün kan güvenliği üzerine 2011 yılında yayımladığı son raporuna göre, 39 ülke, rutinde kan yoluyla bulaşan virüsler için kan transfüzyonu taramasını yapmamaktadır. Geçmişte, kan transfüzyonu ya da diğer kan ürünlerinin kullanımı HCV

bulaşı için en önemli risk faktörü olup, kan transfüzyonu yapılan hastaların %10 ve daha fazlası HCV ile enfekte olmaktadır (22). Kan bankalarında HCV antikorlarının rutin taranması ile bu oran 1995 yılı sonrasında %1'in altına inmiştir (11, 12). DSÖ'nün 2010 yılında yayımladığı enjeksiyon güvenliği hakkındaki raporunda, yüksek gelirli ülkelerde, öncesinde HCV kan tarama testleri ile denetlenmemiş kan ürünleri almış kişilerin de risk altında olduğu; damar içi uyuşturucu kullanımı, düşük sosyoekonomik durum, sağlık bakımına ve çevresel faktörlere zor erişim sebebiyle, HCV ile enfekte damar içi uyuşturucu bağımlılarının ölüm risklerinin arttığı belirtilmektedir.

Nozokomiyal HCV bulaşması, genellikle enfeksiyon kontrol uygulamalarında aksaklıklardan kaynaklanmaktadır (23). Yapılan bir çalışmada, kronik HCV enfeksiyonlu bir kalp cerrahının açık kalp ameliyatı uyguladığı beş hastasını enfekte ettiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, İspanya'da bir anesteziistin 1994-1998 yılları arasında 171 hastayı enfekte ettiği bildirilmiştir. Kesin olmamakla beraber, anesteziist bir miktar analjezik maddeyi önce kendisine uygulayıp daha sonra da aynı enjektörü kullanarak hastalara vermiştir (24).

Organ transplantasyonlarında, HCV pozitif donörden organ alanlar HCV enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadırlar. Bu yolla geçiş oranı çeşitli çalışmalarda %30 ile %80 arasında değişmektedir (25). Bu nedenle, çoğu nakil merkezi, anti-HCV pozitif donörlerden alınan organları tarama ve dikkatli kullanımı için belli kurallar geliştirmişlerdir.

2-Damar içi uyuşturucu bağımlıları:

Damar içi uyuşturucu kullanımı, akut HCV enfeksiyonunun en sık tanımlanmış kaynağıdır. Son zamanlarda kazanılan enfeksiyonların, yasa dışı damar içi uyuşturucu kullanan kişiler arasında meydana geldiği tahmin edilmektedir. Damar içi uyuşturucu kullanan gruplarda anti-HCV antikor seroprevalansı bölge, riskli davranış, sosyoekonomik durum ve en önemlisi direk kan teması aracılığı ile oluşan etkiye bağlı olarak önemli değişimlerle birlikte, %70'in üzerindedir (26). DSÖ'nün raporuna göre, aktif uyuşturucu enjeksiyonu yapılan 148 ülkede, yaklaşık 16 milyon insanın uyuşturucu bağımlısı olduğu, bunların 10 milyon kadarının HCV ile enfekte olduğu açıklanmıştır (27). HCV enfeksiyonu, intranazal kokain kullanım öyküsü ile

de ilişkilidir. Muhtemelen paylaşılan pipet ya da diğer koklayıcı aletlerin üzerindeki kana bağlı olarak gelişir ve bu durum, HIV pozitif olan erkek homoseksüellerdeki akut HCV enfeksiyonu vakalarındaki artışı da kısmen açıklayabilir (28, 29).

3-Anneden çocuğa bulaş:

HCV ile enfekte olan kadınların doğumlarının %4-8'inde ve HIV-HCV koenfeksiyonu kadınların doğumlarının %17-25'inde, bebeğe HCV bulaşmaktadır (30, 31). %25-30 oranında spontan klirens oluşmaktadır. Gebelerde HCV prevalansı %1-8, çocuklarda ise %0,05-5 arasında değişmektedir. Henüz HCV'ye karşı bir aşı olmadığı için vertikal geçişe şimdilik engel olunamamaktadır. Perinatal geçiş ile ilgili başlıca faktörler arasında; HIV koenfeksiyonu ve annenin viral yükünün yüksek olması sayılabilir. Perinatal enfeksiyon tanısı, anti-HCV pozitif anneden doğan bebeklerde, doğumdan 12 ay sonra, 6 ay aralıklarla iki kere HCV-RNA'nın pozitifliğinin mevcudiyeti ile konur (32). Anne sütünde HCV-RNA tespit edilmesine rağmen, birçok çalışma anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda artmış risk saptanmamıştır (33). Bazı çalışmalarda sezeryan uygulamasının bulaşmayı azalttığı belirtilmesine rağmen bazılarında da etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Hastalık kontrol ve korunma merkezi (CDC), HCV enfeksiyonunun bir kadının sezeryan ile doğum yapma ve emzirme kararını etkilemesini tavsiye etmemektedir (34).

4-Cinsel yolla bulaş:

HCV'nin cinsel yolla bulaşında heteroseksüel olmak daha az risklidir (35). HCV bulaşı, HIV-pozitif kişilerde ve özellikle homoseksüel erkeklerde, daha sık görülür (36). Avrupa, Avustralya ve ABD'de homoseksüel erkekler arasındaki HCV enfeksiyonunun salgınlarında, damar içinden kullanılmayan keyif verici madde kullanımı ön plana çıkmıştır. Bu maddelerin kullanımı ile cinsel geçiş ilişkilendirilmiştir (37, 38). HCV ile enfekte kişilerin HIV enfekte heteroseksüel partnerlerine HCV geçişi daha kolaydır. Bunun sebepleri arasında, cinsel bulaş ya da kan yoluyla bulaş, bildirilmeyen enjeksiyonlar ya da kokain solumak için kullanılan çubukların paylaşımı gibi damar içi olmayan maddelerin kullanımı da söz konusu olabilir (37).

5-Diğer bulaş yolları:

Burun yoluyla uyuşturucu kullanımı, sağlık-bakım çalışanları aracılığıyla bulaş, dövme-piercing gibi kozmetik işlemler, kazıma ve sünnet işlemleri gibi diğer yolları içerir. Tükürük yolu ile bulaşma, insan ısırmasının olduğu sadece bir vakada bildirilmiştir (39).

HCV pozitif hastaya kullanılan iğne sağlıklı bir kişiye battığında bulaş oranı %3'dür. Bu durumda bölge hemen temizlenmeli ve dekontamine edilmelidir. Eğer şüpheli hastanın kanı kişinin ağız, burun ya da gözüne kaçarsa, su veya irrigasyon sıvısı ile yıkanmalıdır (40).

Hepatit C enfeksiyonu için test yapılması önerilen grup:

HIV, HBV, HDV enfeksiyonu olanlar, açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği olan kişiler, hemodiyaliz hastaları, 1992 tarihinden önce kan transfüzyonu ya da organ transplantasyonu yapılmış kişiler, HCV enfeksiyonu olan anneden doğan çocuklar, iğne batması veya mukoza teması ile HCV pozitif kan ile temas etmiş olan sağlık personeli, doktorlar, hemşireler, uyuşturucu bağımlıları, cinsel partneri HCV pozitif olan kişiler taranmalıdır (11).

2.3. PATOGENEZ

HCV'nin zarf proteinlerinden E2, hepatosit ve lenfositlerin yüzeyindeki CD81 yüzey proteinini, bağlanma reseptörü olarak kullanır. HCV sitopatik bir virüs olmayıp, virüsle enfekte hepatositler konağın hücresel immünite kaskatını başlatır ve enfekte hepatositlerin temizlenmesine kadar devam eder. Hastalığın kronikleşmesi, HCV'e yönelik T hücre cevabının minimal ya da hiç olmaması ile yakın ilişkilidir. HCV proteinlerine karşı geniş hedefli CD4⁺ ve CD8⁺ T hücre cevabı, hastalığın iyileşmesi ile sonuçlanır. Ek olarak; HCV epitoplarına karşı intrahepatik geniş hedefli CD4⁺ ve CD8⁺ T hücre cevabı ile oluşan intrahepatik HCV'ye spesifik gama interferon üreten T hücreleri; viral temizleme ve iyileşme ile ilişkilidir.

HCV-RNA, virüs ile karşılaştıktan birkaç gün içinde plazmada saptanabilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme yaklaşık 1-4 hafta sonra ortaya çıkar. Viremi enfeksiyonun ilk 8-12 haftasında genellikle pik yapar, sonra düşük düzeye inip devam eder. Akut enfeksiyon geçiren kişilerin %50-85'inde viremi sebat eder. Akut enfeksiyonun yakalanması ve deneysel modellerin oluşturulmasındaki zorluklar nedeni ile viral temizlenmenin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Akut enfeksiyonu klinik semptomlarla geçirenlerde HCV'nin temizlenmesi daha mümkün olmaktadır. Bunun nedeni daha güçlü bir immün cevap gelişmesi ile açıklanmaktadır.

İnfeksiyondan sonra aylar içinde HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan birçok proteinine karşı rekombinan antijenlerle saptanabilen antikorlar kanda bulunur. HCV'e spesifik antikorların bulunması viral iyileşme ile korele değildir. İnfeksiyon devam etse de, immünkompetan bütün kişilerde bazı HCV antijenlerine karşı antikor cevabı olmaktadır. Hatta konjenital agammlobulinemisi olan kişilerde bile viral iyileşme tanımlanmıştır. Diğer yandan viral iyileşmede önemli rolü olmasa da, humoral immün cevap, kişinin kendi varyantlarını nötralize edebilmektedir. Örneğin 1990 öncesi taranmadan verilen ve HCV antikorlu içeren immünglobulinlerin karaciğer transplant hastalarına verilmesi ile çok az sayıda HCV enfeksiyonu olmuştur. Viral iyileşme büyük ölçüde geniş hücresel immün yanıt ile ilişkilidir. İyileşen hastalarda saptanabilir ölçüde CD4⁺ T hücre cevabı bulunurken, CD8⁺ hücre cevabı yoktur. Tersine persistan enfeksiyonu olanlarda da periferik

kanda belirgin CD8⁺ T hücre cevabı bulunurken, CD4⁺ hücre cevabı yoktur. Thimme ve arkadaşları, HCV'e reaktif, CD38⁺ CD8⁺ T lenfositlerin karaciğer hücrelerinin parçalanmasına ve hepatite yol açtığını, CD38⁻ CD8⁺ T lenfositlerin ise interferon- γ sekrete ederek enfeksiyonu sitolitik olmayan yollarla temizlediklerini göstermiştir. Karaciğerde ve periferik kanda poliklonal sitotoksik T lenfosit cevabı ne kadar kuvvetli olursa, sirküle eden HCV-RNA düzeyi o kadar düşük olmaktadır (41).

2.4. KLİNİK SEYİR

HCV ile karşılaşmadan sonraki birkaç gün-3 hafta içinde virüs kanda saptanabilir. Hastaların sadece %25 kadarında sarılık görülür. İkterik olmayan %75 hasta, enfeksiyonu asemptomatik geçirdiği için akut dönemde tanı koymak oldukça zordur. İnterferon ve ribavirin tedavisi ile kronikleşme olasılığının azaltılabileceği gösterildiğinden, HCV enfeksiyonunu akut dönemde yakalamak önemlidir. Hastalarda anti-HCV gelişmesi üç aya kadar zaman alabilir. Bu yüzden, iğne batması vs. gibi inokülasyon zamanı biliniyorsa hastalar serum ALT düzeyleri haftalık izlemlerle takip edilip, yükselme olursa HCV-RNA bakılması önerilmektedir.

Akut HCV enfeksiyonundan sonra, hastaların %10-25 kadarında spontan iyileşme beklenir. Bazı hastalarda HCV kendini ekstrahepatik bulgularla gösterebilir (Tablo 2.1 (42)). Kronik hepatit gelişen hastalar izlendiğinde, hepsinin farklı seyir gösterdiği saptanmıştır. Siroza ilerleyen vakalar bile kendi içlerinde farklı hızda seyir gösterir. Bir kısmında hızla hepatoselüler yetmezlik bulguları ve HSK gelişir. O yüzden her hasta yakından takip edilmelidir.

Akut HCV enfeksiyonu geçirdikten sonra kronikleşme oranını artıran faktörler; erkek cinsiyet, ileri yaş, etnik köken (zenciler beyazlara göre daha fazla), klinik olarak hafif, belirsiz, anikterik geçirme olarak belirtilmektedir.

Hastalığın seyrini en iyi, histolojik bulgular göstermektedir. Histolojik olarak hafif nekroinflamatuvar aktivite ve fibroz saptanan hastalar 20 yıllık süreçte seri karaciğer biyopsileri yapılarak izlenmiş ve siroza ilerlemenin çok az olduğu gözlenmiştir. Bu yüzden tedavi öncesi yapılan karaciğer biyopsisi hem karaciğer hasarının derecesini tanımlar, hem de önündeki 10-20 yıllık

Tablo 2.1: Kronik HCV'nin Ekstrahepatik Bulguları

Nonspesifik antikorlar
Esansiyel mikst kriyoglobulinemi
Glomerulonefrit (membranöz, membranoproliferatif, akut proliferatif glomerüler hastalık)
Porfiria kutane tarda
Lökositoklastik vaskülit
Mooren's korneal ülseri
Non-Hodgkin lenfoma
Otoimmün tiroidit
Diabetes mellitus
Sjögren sendromu, Romatoid Artrit, Poliarteritis Nodosa, Antifosfolipid Sendromu, Sistemik Lupus

süreçteki ilerlemenin nasıl olabileceğini öngörür. HCV'ye bağlı kompanse siroz gelişmiş vakalarda, doğal seyrin iyi bir prognoz gösterdiği 10 yıllık izlemde hayatta kalma oranının %80 olduğu bildirilmiştir. Karaciğer steatozu ile ilişkili fibroz; özellikle genotip 3 hastalarında daha sık olmakla beraber, hepatik steatoz ve obesite ile ilişkisi HCV'ye bağlı siroz vakalarında da sıklıkla tanımlanmıştır.

Dekompanzasyon geliştiğinde, hayatta kalma oranı dramatik olarak %50'lere düşmektedir. Sirotik hastalarda, yıllık dekompanzasyon oranı %4-5, mortalite %2-6 ve HSK gelişimi %1-4 olarak bulunmaktadır.

HCV, ne bir DNA virüsüdür ne de retrovirusdur, bu yüzden HBV'nin yaptığı gibi insan genomuna integre olmaz. İn vitro çalışmalar HCV kor proteini ve yapısal olmayan NS3 proteininin, kültürde memeli hücreleri transforme edebildiğini göstermiş olsa da, kronik hepatit C enfeksiyonundaki hepatoselüler karsinogenez mekanizması bilinmemektedir. Diğer siroz ve HSK'ya sebep olan etkenler (hemakromatoz, otoimmün karaciğer hastalığı, α 1 antitripsin, non alkolik hepatosteatoz ve alkolik siroz) gibi HCV'nin karaciğer kanserine yol açması, karaciğer rejenerasyonu ve tamirinin bitmek bilmeyen tekrarlarla devam etmesi ve malign klonlara dönüşmesi ile sonuçlanmaktadır (43).

2.4.1 Akut Hepatit C

Sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte, nadiren semptomatik olur. Semptomlar; halsizlik, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda ağrısını takiben idrar renginde koyulaşma ve sarılık'tır. Semptomatik akut viral hepatit vakalarının sadece 1/6'sı HCV'ye bağlıdır. Klinik tablo diğer akut viral hepatit etkenleri ile ortaya çıkan tablodan farklı değildir. İnkübasyon dönemi ortalama yedi hafta kadar olup, hepatit A virüsünün (HAV) inkübasyonundan uzun, HBV için olan süreden kısadır. Bununla beraber, HCV ile karşılaştıktan kısa süre sonra kanda HCV-RNA saptanabilir. Takiben ALT, AST düzeylerinde bazı vakalarda bilirubin düzeylerinde yükselme olur. HAV ya da HBV ile karşılaştırıldığında, klinik semptomlar ve aminotransferaz yükseklikleri açısından daha hafif seyirlidir. Yaklaşık %75'i anikterik seyirlidir ve gözden kaçır. O yüzden herhangi bir şüpheli iğne batması gibi zamanı bilinen bir karşılaşma varsa, mutlaka transaminaz takibi yapılmalıdır. Akut enfeksiyon geçirdiği saptanan olgulara interferon ve ribavirin tedavisi uygulandığında kronikleşme oranları düşmektedir (44). Akut HCV enfeksiyonunda HCV'nin yol açtığı ekstrahepatik bulgular çok ön planda değildir.

Akut hepatit C için, tedaviye ne zaman başlanacağı, tedavinin dozu, süresi, monoterapi ya da kombinasyon tedavisi mi kullanılacağı, interferonun klasik mi pegile interferon mu olacağı hakkında değişik fikirler mevcuttur. "Viral Hepatit Savaşım Derneği"nin hazırladığı Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi'nde, hastaların en az 2-4 ay gözlenmesi, HCV-RNA negatifleşmezse en az 24 hafta süre ile interferon ya da pegile interferon ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Amerikan karaciğer hastalıkları çalışma derneğinin (AASLD) 2004 yılında yayımladığı rehberde, tedavi için 8-12 hafta beklenmesi, tedavide pegile interferon seçilmesi, 12.haftada HCV-RNA seviyesinde 2 log azalma koşulu aranmaksızın en az 6 ay tedavi edilmesi önerilmektedir. Ribavirin kullanımının ise olgu bazında değerlendirilmesi önerilmiştir.

Akut HCV tedavisinde monoterapi ile (interferon ya da pegile interferon ile) tedavi başarı oranı %95-100 bulunmuş ve kombine tedavinin, monoterapiye üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

2.4.2 Fulminan Hepatit C

Fulminan hepatit, daha önce karaciğer hastalığı olmayan veya kompanse olan bir hastada 8 hafta içinde, altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda ise, sarılık başladıktan 2 hafta sonra hepatik ensefalopatinin hızlı gelişimi ile karakterize ciddi akut hepatit durumudur. Daha sonra gelişen hemodinamik bozukluk, beyin ödemi, böbrek yetmezliği, pıhtılaşma bozuklukları, ciddi metabolik bozukluklar ve enfeksiyonlara duyarlılık gibi komponentleri içeren öldürücü bir tablodur.

Fulminan hepatitlerin yaklaşık %20 kadarı HAV ve HBV dışındaki enfeksiyon ajanları ile olmaktadır. HCV'nin fulminan hepatitteki sıklığı tartışmalıdır. Japonya'dan bildirilen yayınlarda daha sık bir etken olarak bildirilirken, batı ülkelerinde nadir bir fulminan hepatit etkenidir. Bu uyumsuzluk tam olarak açıklanamamakla beraber, konak faktörleri ya da suşlar arasındaki farklar etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak altta yatan kronik hepatit C hastalığı olan kişilerde akut HAV enfeksiyonu geçirilirse fulminan gidiş olasılığı artmaktadır. O yüzden kronik hepatit B veya C hastaları geçirmemişlerse, HAV için aşılarmaları önerilmektedir.

2.4.3 Kronik Hepatit C

Akut HCV enfeksiyonu geçiren kişilerin yaklaşık %50-85 kadarında uzun süreli viremi ile giden persistan enfeksiyon gelişir. Kronikleşirse sıklıkla dekadlar boyunca devam eden bir enfeksiyon oluşturur. Bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, dünyada ve ülkemizde HCV enfeksiyon prevalansı ortalama %1'dir. HCV sessiz seyirlidir.

Çoğu kez rutin serolojik ve biyokimyasal taramalarda ortaya çıkmaktadır. Ciddi karaciğer hastalığı ya da siroz gelişmedikçe klinik belirtiler hafiftir veya hiç yoktur. Serum ALT düzeyleri semptomlardan ve HCV-RNA'dan bağımsız dalgalanmalar gösterir. Karaciğerde enflamasyonun derecesi de zaman içinde değişiklik gösterir. Bazı hastalarda tipik olarak portal bölgelerden başlayan santral venlere köprüleşme ile giden ve karaciğer mimarisini bozan fibroz gelişir ve siroza ilerler. Nekroinflamatuvar karaciğer hasarı, serum ALT düzeyleri, serum HCV-RNA ile fibrozun genişliği arasında çok az bir

korelasyon vardır. O yüzden karaciğerin hasarını en iyi gösteren karaciğer biyopsisidir. Bir kez siroz geliştikten sonra HCV ile enfekte kişilerin %10-20'sinde, klinik olarak 5 yıl içinde asit, özofagus varisi, koagülopati, ensefalopati veya HSK ile dekompanse hale gelir. Enfeksiyonun alındığı zaman bilindiğinde karaciğer biyopsisi çok daha fazla yarar sağlar. Örneğin 25 yıldan beri enfekte olan hastalarda karaciğer biyopsisinde çok az enflamasyon ya da hafif portal fibrozdan daha fazla olmayan hasar varsa, önündeki 5 yıl içinde siroz gelişmeyeceği söylenebilir. Bu bilgi tedavi için relatif kontrendikasyon varsa veya tedavi sırasında önemli yan etkiler ortaya çıkmışsa yararlı olabilir. Bununla beraber, çoğu hastada enfeksiyonu ne zaman aldığı bilinemez ve karaciğer biyopsisinde orta düzeyde enflamasyon ve fibroz saptanır. Ekstrahepatik bulgular kronik HCV enfeksiyonunda daha sık görülür.

2.4.4 Hepatoselüler Karsinom

Primer HSK, hepatit C enfeksiyonunun geç bir komplikasyonudur ve siroz olduktan sonra gelişir. HCV'ye bağlı HSK özellikle Japonya ve İtalya'da görülmektedir. Enfeksiyondan, 20 yıl üzerinde zaman geçtikten sonra ortaya çıkar. Klinik bulgular siroza bağlı halsizlik, sarılık, asit gibi semptom ve bulguların aniden kötüleşmesi ve genellikle sağ üst kadranda ağrısının eşlik etmesi ile ortaya çıkar. Bununla beraber küçük, asemptomatik HSK nadir olmayarak karaciğer transplantasyonu sırasında fark edilir. Serum alfa-fetoprotein düzeyleri sıklıkla çok yükselir. Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile intrahepatik kitle saptanır, fakat spesifik tanı için karaciğer biyopsisine gerek vardır.

2.5. TANI

SEROLOJİ

HCV enfeksiyonlarının tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla, başlangıçta FDA tarafından onaylanan, N3 bölgesinin bir kısmı ile NS4 bölgesinin hemen hepsini içeren C100-3 antijenine dayalı birinci kuşak ELISA kitleri (EIA 1) kullanılmıştır. Ancak bu testlerin hem akut hem de kronik enfeksiyonda duyarlılık ve özgüllüğü düşük

olup, serokonversiyonu saptamada yetersiz olmaları nedeni ile kor (c22-3) ve NS3 (c33c) bölgelerinden ek rekombinant proteinler içeren ikinci kuşak ELISA testleri (EIA 2), 1992'de FDA tarafından onaylanıp, EIA 1'in yerini almıştır. EIA 2 testlerinin yalnız düşük prevalansa sahip bölgelerde değil, aynı zamanda yüksek prevalansa sahip bölgelerde de özgüllük ve duyarlılığının hayli yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu testlerle serokonversiyonun süresi daha kısaltmakta, 16 haftadan 10 haftaya düşmektedir. 1997'de, kan donörlerinin araştırılmasında ikinci kuşak ELISA testinin yeni bir versiyonu olarak üçüncü kuşak ELISA (EIA 3) kullanıma girmiştir. Bu testte, kor ve NS3 antijenleri yeniden düzenlenmiş ve NS5 bölgesine ait bir antijen de eklenmiştir. EIA 2 ve EIA 3 testlerinin karşılaştırıldığında, EIA 3 testi ile daha kısa sürede serokonversiyon saptanmış ve duyarlılığın daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca özellikle düşük riskli popülasyonlarda ELISA testleriyle yüksek oranda yanlış pozitiflik saptanan yerleri belirlemek için, HCV spesifik ve nonspesifik reaksiyonları birbirinden ayıran ek bir test olarak "strip immunassay" (RIBA-1) geliştirilmiştir. 1993'te kullanıma giren ve FDA onayı olan RIBA 2 testi, dört antijen ve süperoksid dismutaz enzimi içermektedir. Bu testte, en az iki bölgede, iki ya da daha fazla bant görülüyorsa örnek pozitif olarak değerlendirilmekte, örnek yalnız tek bölgede bant veya bantlar veriyorsa "indetermine" olarak bildirilmektedir. Eğer örnek süperoksid dismutaz bandı ve ek olarak iki ya da daha fazla HCV bandı ile reaksiyon veriyorsa yine "indetermine" olarak bildirilmektedir. RIBA 3 testi, kan bankalarında EIA 3 testine ilaveten kullanılmakta ve RIBA 2'ye göre daha az "indetermine" sonuçlar vermektedir. RIBA 3'te duyarlılığı arttıran NS5 bölgesi değil, modifiye c33 ve c100 antijenlerinin kullanılmasıdır. HCV'ye karşı oluşan IgM tipi antikorlarla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre, IgM tipi antikorların akut enfeksiyon göstergesi olarak bir değeri olmadığı yönündedir. Akut dönemde IgM saptanamayabildiği gibi, enfeksiyonu geçirdikten sonra geç dönemde ortaya çıkabilmekte, kaybolmakta ya da uzun süre boyunca saptanabilmektedir. Yani, HCV'ye özgül IgM tipi antikorlar, HCV enfeksiyonu sırasında herhangi bir zamanda saptanabilmektedirler. Bundan başka, HCV enfeksiyonlarının tanısında kemilüminesans yöntemi de kullanılmaktadır. Anti-HCV için duyarlılık %100 ve özgüllük %98'dir.

Bugün artık birinci kuşak ELISA kitleri ile yaşanan düşük duyarlılık ve

özgüllük, HCV'nin dört ayrı bölgesine yönelmiş antikorları tanıyan üçüncü kuşak kitlerle aşılmıştır. Özgüllüğü çok yüksek, duyarlığı da %97 civarında olan bu yöntem, akut HCV enfeksiyonlarında iki ayda pozitifleşmektedir.

HCV-RNA ÖLÇEN YÖNTEMLER

Kanda HCV-RNA'nın varlığı, aktif enfeksiyonu tanımlar ve karşılaşmadan 1-3 hafta sonra saptanabilir. Birkez negatif saptanması aktif enfeksiyonu ekarte etmez. Viremi düzeyinde geçici bir düşüşler olabilir. Enfekte kişide sınırlı sayıda HCV-RNA bulunduğu için, tanı yönteminde hedef ya da sinyal çoğaltma basamağına ihtiyaç vardır.

1- Kalitatif

HCV-RNA kanda amplifikasyon teknikleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) veya transkripsiyon merkezli amplifikasyon (TMA) yöntemi ile ölçülebilir. Bunların duyarlılık sınırı 50 IU/ml'dir. TMA teknolojisine dayanan daha sonra üretilen bir diğer test ile duyarlılık sınırı 9,6 IU/ml'ye kadar çekilmiştir

2- Kantitatif

Kanda HCV-RNA düzeyi ya sinyal amplifikasyon yöntemleri ya da hedef amplifikasyon yöntemleri (PZR, TMA) kullanılarak, kantitatif olarak ölçülebilmektedir. Dallanmış DNA yönteminde (bDNA), hedef RNA'yı yakalamak için, solid-faz oligonükleotid propları kullanılır. Bu işlemi dallanmış sekonder (bDNA) probunun hibridizasyonu takip eder. Dallanmış bDNA çoğaltma ürünleri, enzimle konjüge edilmiş üçüncü bir proba bağlanır. Ardından substrat eklendikten sonra hedef RNA'nın miktarı ile oluşan kemilüminisens orantılanır.

Birinci kuşak HCV bDNA testinde, HCV genomunun 5'UTR ve kor bölgelerinden hazırlanan proplar kullanılır. Modifiye edilmiş propların kullanıldığı ikinci kuşak testler ise 1995'te kullanılmaya başlanmıştır. Daha duyarlı olan üçüncü kuşak test de ticari olarak bulunmaktadır ve FDA onayını almış tek kantitatif testtir.

HCV-RNA'nın kantitatif olarak ölçülmesinde kullanılan diğer yöntem, RT-PZR (ters transkriptaz-PZR) testidir. RT basamağı, RNA'dan komplementer cDNA'ya dönüşmesini içerir. Sıklıkla 5'UTR bölgesine uyan primerler seçilir,

çünkü burası genomun en çok korunan bölgesidir. Amplifikasyon siklusunu takiben, HCV spesifik oligonükleotid probuna hibridizasyon yöntemi ile yapılan bir test geliştirilmiştir. Takiben yarı otomatize versiyonu geliştirilmiş, bu sayede süre ve iş gücü azaltılmıştır.

TMA; T7 RNA polimeraz ve RT ile izotermal ortamda saptanabilir düzeyde RNA'nın oluşturulabilmesi için çok sayıda kompleks reaksiyon zincirlerinden oluşur. TMA, T7 RNA polimeraz bağlama bölgesi içeren primer kullanır ki; böylelikle RT ile cDNA sentezlenir ve T7 RNA polimeraz için örnek oluşturur. Takiben çok sayıda kopya yapılabilir. RNA'nın bu çoğaltma ürünleri tekrar TMA siklusuna girer ve yeni siklus için örnek oluşturur.

Çeşitli HCV-RNA testlerinin sonuçlarını standardize ederek yapılan bildirimlerde, tüm HCV-RNA testleri için kalibre edilebilen DSÖ uluslararası standart (IU) geliştirmiştir. Kullanılan örnek 105 IU/ml olacak şekilde standardize edildikten sonra, bDNA 2.0 testi kullanılarak ml'de 6.3Eq=1 IU'ye; bDNA 3 testi kullanarak 5 kopya=1 IU'ye eş değer hale getirilmiştir. Kanda HCV-RNA düzeyi ölçümü hem tedavi sırasında yanıtı monitorize edebilmekte, hem de yanıtı öngörmeye çok gereklidir. Yöntemler arasındaki dinamik aralık farklılıklarından dolayı, sonuçların IU olarak bildirilmesi standardizasyon sağlamak ve karşılaştırma yapabilmek için zorunlu hale gelmiştir. Tedavi süresince takiplerin hep aynı yöntemle takibi önerilmektedir

PENCERE DÖNEMİ VE YENİ TESTLER

HCV enfeksiyonunda pencere dönemi oldukça uzundur ve varolan tarama testleri (anti-HCV) her ne kadar geliştirilmiş de olsa, bu dönemde kısımla sağlayamamışlardır. Bu amaçla çabalar iki yönde yoğunlaşmıştır. Birincisi nükleik asit testlerinin kan bankalarında uygulanmasını sağlamak; ikincisi ise HCV antijenini serumda saptayabilmektir (45, 46).

KARACİĞER FİBROZ DERECEŚİNİ BELİRLEMEDE İNVAZİV YÖNTEMLER

Karaciğer biyopsisi

Kronik hepatit C hastalarında tedavi başlamadan önce karaciğer biyopsisi yapılması tedavi ve takipteki en önemli parametrelerden birisidir. Fibroz evresini ve hepatik inflamasyonu derecesini belirlemek, hastalığın doğal seyrini öngörmek ve tedavinin gerekliliğı mümkün olabilmektedir. Üç skorlama sistemi içinden Metavir ve Ishak sistemleri çok ön plana geçmiştir. Metavir sisteminde ≥ 2 ve Ishak sisteminde ≥ 3 skorunda tedavi önerilmektedir. Hafif derecelerde fibrozu olan hastalar, ilerlemiş fibrozu (köprüleşme fibrozu veya siroz) olan hastalara göre genellikle tedaviye daha iyi cevap vermektedir. Karaciğer fibrozu olmayan hastaların tedavi edilmesinin maliyet etkinliği sorgulanmıştır. Bu hastaların normal tedavisiz de prognozlarının çok iyi olması nedeni ile yapılan skorlamanın alt gruplara ihtiyaç duyduğu, karaciğer hasarının çok iyi belirlenmesi gerektiğı vurgulanmaktadır. Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular; hastalarda siroz tanısı koydurur. Daha az düzeydeki fibrozu saptamak ancak karaciğer biyopsisi ile mümkündür. Klinisyenler tarafından HCV enfeksiyonu tedavisinin riskleri, yararları ve maliyeti değerlendirildiğinde, genotip 1 hastaları için karaciğer biyopsisi rutin kullanılan ve kabul görmüş bir durumdadır. Ancak genotip 2 ve 3 için tedaviye cevap olasılığı çok yüksek olması nedeni ile opsiyonel bir özellik taşımaktadır. Az ya da hiç fibrozu olmayan (Metavir sisteminde < 2 ve Ishak sisteminde < 3) ve sıklıkla tedavisiz izlenen hastaların karaciğer hasarının izleminde de karaciğer biyopsisi yer almaktadır. Böyle hastalarda 4-5 yılda bir biyopsi tekrarı uygundur. Karaciğer fibrozu, yüksek ALT düzeylerine sahip hastalarda normal ALT düzeyi olan hastalara göre daha fazla olmasına rağmen, sürekli normal ALT düzeyi olan hastaların da %14-24 kadarında karaciğer biyopsilerinde portal fibrozdan daha ileri hasar saptanmıştır. Kronik HCV enfeksiyonu olan ve ilerlemiş sirozun klinik belirtilerini gösteren hastalarda; karaciğer biyopsisinin, klinik görünümüne katkısı daha az ve yapılması sağlıklı kişiye göre biraz daha riskli olabilmektedir.

Karaciğer biyopsisinin komplikasyonları

Çeşitli geniş serilerde mortalite ortalama %0.01, komplikasyon ise %0.06-0.32 civarındadır. Ciddi komplikasyonlar genellikle ilk 24 saatte görülmektedir. Komplikasyonların % 60'ı ise ilk 2 saatte görülür. Bu olguların %1-3'ü hospitalizasyon gerektirmektedir.

- ① Ağrı (%20-30)
- ② Kanama (%0.35, %0.11'i fatal, %0.24'ü non-fatal)
- ③ Hemobiliya
- ④ Biliyer peritonit (%0,00001)
- ⑤ Organ yaralanmaları
- ⑥ Arteriovenöz fistül
- ⑦ Enfeksiyon
- ⑧ Diğer (karsinoid kriz, anafilaksi, pankreatit, biyopsi iğnesi kırılması..vb) (47).

KARACİĞER FİBROZ DERESESİNİ BELİRLEMEDE İNVAZİF OLMAYAN YÖNTEMLER

Histolojik örnek alınması çok değerli olmasına karşın, hastanın ek hastalıkları veya diğer başka sorunlar nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılamadığında, fibrozu gösteren bazı invazif tetkikler geliştirilmiştir. Fibrozu değerlendirebilmek için kollajen sentez ürünleri ve kollajen III aminoterminal propeptid (PIIINP), tip IV kollajen, ekstraselüler matriks komponentleri, (hyalüronik asid veya laminin), ekstraselüler matriks enzimleri (matriks metalloprotenaz veya metalloproteinaz-1'in doku inhibitörü) gibi kollajen yıkım ürünleri kullanılmıştır. Bununla beraber bu parametrelerin hiçbiri karaciğer fibrozunun değerlendirmek için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Tek başlarına kronik HCV enfeksiyonu değerlendirilmesinde kullanılamaz. FibroTEST ve ActiTEST bu amaçla geliştirilmiş testlerdir. FibroTEST spesifik olarak fibroz skorunu, ActiTEST ise inflamasyon ve nekroz derecesini belirler. Bu testler total bilirübin, ALT, gamaglutamiltransferaz, apolipoprotein A1, haptogloblin ve alfa-2 mikroglobulin gibi 5-6 tane basit serum parametresinden oluşmuştur. Özellikle yüksek karaciğer hasarı olan hastalarda uygundur.

Hepatik elastografi, ilk kez Fransa'da uygulanan bir tekniktir. Karaciğerin elastisitesini, fibrozun bir fonksiyonu gibi ölçen fibroscan adı verilen bir prob geliştirilmiştir. Hem ultrason hem de düşük frekans elastik dalgaları kullanılmaktadır. 106 hasta ile yapılan bir çalışmada sonuçlar METAVIR fibroz dereceleri ile iyi korele bulunmuştur (48).

2.6. TEDAVİ

Akut HCV enfeksiyonu geçirenlerden %55-85'e varan sayıda hastalar HCV ile enfekte kalır. Bunların da %5-20 kadarında 20-25 yılda siroz gelişir. HCV'ye bağlı siroz gelişmiş hastalar da, 10 yılda yaklaşık %30 oranında (yılda %1-2) HSK gelişme riski altındadır.

Tedavinin amacı HCV enfeksiyonunu komplikasyonlarını önlemek ki, bu da prensip olarak enfeksiyonun eradikasyonu ile ulaşılabilecek bir hedeftir.

Hepatit C tedavisinde interferon kullanımı, 1986 yılında Hoofnagle ve ark. tarafından ALT düzeylerini normale gelmesinin gösterilmesi ile gündeme gelmiştir. Henüz o dönemde HCV tanımlanmamış ve non A non B hepatit olarak bilinmekteydi. Daha sonra PZR ile rekombinant interferon tedavisi alan hastaların ALT düzeylerinin normale gelmesi yanında HCV-RNA düzeyinin de negatifleştiği gösterilince, HCV enfeksiyonu tedavisinde 1991 yılında ABD'de ve 1992 yılında Japonya'da klinik kullanım alanına girmiştir. 2011 yılına kadar kronik HCV tedavisinde standart tedavi pegile interferon ve ribavirin kombinasyonundan ibaretti.

2.6.1 İnterferon alfa

İnterferonlar, patojenlerin mevcut olması durumunda konak hücreler tarafından salgılanan sitokinlerdir. İnterferonun etki mekanizmaları üç ana başlıkta toplanabilir.

- Antiviral etki: Virüsün hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe eder.
- İmmünomodülatör etki: Hücre yüzeyindeki majör histokompatibilite antijenlerinin ekspresyonunu artırır. Doğal öldürücü hücre aktivitesi artırır.

- Antiproliferatif etki: Normal hücrede dönüşümlü, neoplazik hücrede dönüşümsüz sitostaz yapar. Onkojen virüslerin transforme edici etkisini inhibe eder.

Herhangi bir virüsün hücreyi enfekte etmesinden sonra saatler içinde yapılmaya başlanan interferon, ATP'den viral mRNA'yı parçalayan endoribonükleazları aktive eden oligoadenilat bileşiği oluşturur. Viral protein sentezi için gerekli elongasyon faktörünü etkisiz kılan bir protein kinazı indükleyerek virüs replikasyonunu keser ve diğer virüslerin de hücreleri enfekte etmesini önler. interferon- α ayrıca, makrofajları ve NK hücrelerini güçlü biçimde aktive eder.

İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları:

- Dekompanse siroz
- Ciddi kardiyovasküler hastalıklar
- Böbrek yetmezliği
- İntihar eğilimi olan hastalar
- Ciddi lökopeni veya trombositopeni
- Gebelik veya laktasyon
- Otoimmün hastalıklar (Otoimmün hepatit, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı)
- Reprodüktif dönemdeki bir kadının tedavi süresince efektif kontrasepsiyon kullanmayı kabul etmemesi

2.6.2 Pegile İnterferon

Pegilasyon işlemi bir protein molekülünün mono-metoksi-polietilen glikol (PEG) molekülüne kovalen bağlanması işlemidir. Bu işlem proteinin molekül ağırlığını ve Stokes yarıçapını artırır. Böylelikle proteinin serum yarı ömrü uzar, proteolize dayanıklı hale gelir ve antijenitesi azalır.

Klinik kullanımda pegile edilmiş iki interferon molekülü bulunmaktadır:

- Pegile İnterferon α -2a: İnterferon α -2a'nın 4 majör pozisyonel izomer (Lys31, Lys121, Lys131, Lys134) içeren 40 kDa ağırlığında dallı mono-metoksi-poliyetilen glikol molekülü konjugasyonu ile oluşturulmuştur.
- Pegile İnterferon α -2b: İnterferon α -2b'nin 34.pozisyonundaki histidin aminoasidine 12 kDa ağırlığında tek zincirli bir mono-metoksi-poliyetilen glikol molekülü konjugasyonu ile oluşturulmuştur.

2.6.3 Ribavirin

Sentetik bir guanozin analogu olan ribavirin, 1972 yılında sentezlenmiştir. İn vitro antiviral aktivite çok sayıda RNA ve DNA virüslerine karşı gösterilmiştir. Ribavirin; Japonya hariç, Avrupa ve ABD'de, örneğin çocuklarda ağır respiratuvar sinsisyal virüs enfeksiyonu gibi, birçok viral enfeksiyon için monoterapi olarak onay almıştır. Oral kullanılan bir ajan olan ribavirinin HCV'ye karşı etkinliği monoterapi olarak yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. 1998 yılında, interferon monoterapisine göre ribavirin ile kombine kullanıldığında anlamlı derecede yüksek oranda kalıcı viral yanıt (KVY) elde edildiğinin gösterilmesi üzerine interferon monoterapisi, yerini kombine tedaviye bırakmıştır. Kombinasyon tedavisi içinde de, genotip 1 hastalarında 48 haftalık tedavide, 24 haftaya göre çok daha yüksek oranda KVY elde edildiği gösterilmiştir. Genotip 1 dışındaki hastalarda 24 hafta ile 48 haftalık tedavi arasında önemli fark saptanmadığı için bu grup için tedavi 24 hafta olarak önerilmektedir.

Optimal ribavirin dozu genotipe göre de değişir. Genotip 2 veya 3 için günde 800 mg ribavirin yeterli olurken, genotip 1'de kiloya göre değişmek üzere günde 1000 veya 1200mg ribavirin gereklidir. Ribavirinin çocuklarda 15mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir.

Değişik mekanizmalarla HCV'yi baskı altına almaya yardım eder. Bu mekanizmalar kısaca şöyle özetlenebilir (49).

- Ribavirin immünomodülatör etkili olup Th1 CD4 cevapları arttırarak, sitotoksik T lenfositlerin aktivitesini arttırır ve interferon alfa ve TNF-alfa gibi antiviral sitokinlerin sekresyonunu arttırır.

- İnterferon alfa reseptörlerini uyararak virüsün baskı altında alınmasında rol oynayan konak interferon-stimulated genlerini uyarır. Ayrıca interferonları azaltıcı yolları engeller.
- İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek, guanozin nükleosid teşekkülünü engeller ve viral replikasyonu durdurur.
- NS5B RNA bağımlı RNA polimerazı engeller
- E2, NS5A ve NS5B'nin taklit edilmesi sırasında öldürücü mutagenezi özendirir.

Yan Etkileri:

- Hemolitik anemi
- Hipotansiyon, bradikardi
- Teratojenite
- Öksürük ve dispne
- Döküntü ve kaşıntı
- İnsomnia, depresyon
- Anoreksi

Tedavinin Kontrendikasyonları:

- İnterferona aşırı duyarlılık öyküsü
- Gebelik, emzirme
- Tedavi başlanacak erkek hastaların eşlerinin de tedavi süresince gebe kalması (50)

Pegile interferon + ribavirin tedavisi:

Kronik HCV tedavisinde kullanılan pegile interferon + ribavirin kombinasyonu ile genotip 1'li hastalarda tedavi süresi 48 hafta olup KVV oranları çeşitli çalışmalarda %40-54 olup, genotip 2 ve 3'te bu oran %60-82 olarak bulunmuştur. Genotip 2 ve 3'te tedavi süresi 6 ay, ribavirin dozu 800

mg/gündür. Genotip 1'li hastalarda tedavinin 12. haftasında viral yükteki azalma 2 log'dan daha az ise veya tedavinin 24. haftasında HCV-RNA negatifleşmiyorsa tedavi kesilmelidir.

2.6.4 Diğer İlaçlar

Proteaz inhibitörleri:

2011 yılından itibaren HCV'nin gerek yapısal gerekse yapısal olmayan proteinlerini parçalayan proteaz enzimini bloke ederek virüsün çoğalmasını engelleyen proteaz inhibitörlerinin kullanıma girmeye başlaması ile yeni bir dönem başlamıştır. Genotip 1 hastalar için proteaz inhibitörü + pegile interferon + ribavirin üçlü tedavisi kabul edilmiştir (51)

Peptidomimetik, yapısal olmayan NS3/4 proteaz inhibitörleri iki gruba ayrılmaktadır (52)

Linear (kovalent) ya da ketoamid derivelere

- Telepravir*
- Bocepravir*
- BI 201335*

Makrosiklik (non-kovalent) proteaz inhibitörleri

- TMC 435350 (Simeprevir)*
- Danoprevir / RG 7227 / ITMN191*
- MK 7009*
- GS 9256* yer almaktadır.

Telaprevir ve *Bocepravir* monoterapi olarak verildiğinde potent antiviral etki oluştururlar, ancak proteaz inhibitörlerine dirençli HCV suşları tarafından hızla seçilip direnç gelişmesine yol açarlar. Bu nedenle klinik uygulamada, *Telepravir* ve *Bocepravir*, interferon ve ribavirin ile kombine edilir.

TMC 435350, HCV replikasyonunun güçlü ve spesifik inhibitörüdür. Yan etki olarak geri dönüşümlü direk ve hiperbilirubinemi görülür.

Danopravir (ITMN-191 / RG7227), 2.kuşak monosiklik proteaz inhibitörüdür. Genotip 1 için güçlü ve spesifik antiviral etki oluşturur.

NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri:

HCV NS5B proteini, viral replikasyona katılan RNA bağımlı RNA polimeraz olup, anahtar bir enzimdir. HCV-RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri iki gruba ayrılmaktadırlar.

Nükleosid inhibitörleri: HCV-RNA içerisine girmek için, polimerazın aktif yerinde nükleotid trifosfat ile yarışır. Viral direnç gelişiminde yüksek genetik bariyere sahiptirler. Bunlar; *Sofosbuvir*, *RG-7128*, *PSI-7977/PSI-938* dir.

Non-nükleosid inhibitörleri: RNA bağımlı RNA polimerazın yapısal değişikliklerinin meydana gelmesinde, zincir uzamasını bloke ederek etkili olurlar. Düşük veya orta derecede antiviral güce ve direnç için düşük genetik bariyere sahiptirler. Bunlar: grup-1: *BI-207127* ve *MK-3281*; grup-2: *filibuvir* ve *VCH-759*; grup-3: *ANA-598*, *GS-9190*, *ABT-333*

NS5A ve NS4B inhibitörleri:

BMS-790-052

Konak kofaktör inhibitörleri:

Siklofilin antagonistleri: *DEB025* ve *SCY635*

miRNA122 inhibitörleri: *Miravirsen (SPC3649)*

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

2.6.5 Tedavi Başarısına Etki Eden Faktörler

Kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörler, hem viral hem de hasta ile ilişkili olabilir.

VİRAL FAKTÖRLER: İnterferon bazlı tedaviler süresince KVY sağlayan en önemli iki faktör, önem sırasına göre, HCV genotipi ve tedavi başındaki viral yüküdür. Yüksek cevap oranları, genotip 2 ve 3'te, genotip 1'e oranla daha yüksektir. Bazı çalışmalar, genotipe göre KVY oranlarını tahmin etmiştir (53–63).

Genotip 1: %40-50

Genotip 2: %80

Genotip 3: %80

Genotip 4: %50-70

Genotip 5: %60

Genotip 6: %60-80

Başlangıç viral yükü düşük olanlarda (≤ 600.000 - 800.000 IU/ml) daha yüksek cevap oranları saptanmıştır (U19). Cut-off değeri olarak 600.000 IU/ml kabul edilen bir çalışmada, düşük viral yüklülerde KVY elde etmek için kullanılan odds oranı 3,1 idi (64).

HASTA İLE İLGİLİ FAKTÖRLER: KVY oluşmasını etkileyen hasta ile ilgili faktörler; ırk, IL28B polimorfizmi ve yaştır

İrk: İnterferon bazlı tedaviye yanıtta en önemli faktör ırktır. En yüksek cevap oranları Asyalılardadır (65). Afrikalı Amerikalılar, beyazlara oranla daha az ve Latin beyazlar da, Latin olmayan beyazlara oranlara daha az yanıt verirler (64). Bu farklılık, IL28B genine yakın bölgedeki değişiklikler ile açıklanabilir.

IL28B polimorfizmi: IL28B geni, viral direnç yol açan, interferon lambda'yı kodlar ve sayısı interferonlar ile artar. IL28B polimorfizmi, interferon bazlı tedaviye virolojik yanıtta güçlü, bağımsız bir faktördür (64, 66–73). Birçok çalışmada, rs12979860 polimorfik bölgesinde CC genotipi olan hastaların, genotipi CT ya da TT olana oranla daha yüksek oranda kalıcı viral yanıt

sağladıklarını göstermiştir (64, 66, 69, 71, 72, 74, 75). Benzer şekilde, rs8099917 polimorfik bölgesinde TT genotipi olanlar, GT veya GG genotipi olanlara oranla daha yüksek oranda kalıcı viral yanıt oluşturlar (76–80).

HCV genotipi 1 veya 4 olan hastalar arasında da, CC genotipi CT veya TT genotiplerine oranla ve TT genotipi, GT veya GG genotiplerine oranla daha iyi cevap verirler (81).

IL28B polimorfizmi, tedavi öncesi düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve karaciğer yağlanması ile ilişkilidir (82). CC genotipli hastaların tedavi öncesi LDL seviyelerinin daha fazla, karaciğer yağlanmasının ise daha az olduğu saptanmış.

İnsülin direnci: İnsülin direnci tespit edilen HCV'li hastaların kalıcı viral yanıt verme ihtimali daha düşüktür. 17 çalışmanın bir meta analizinde, insülin direnci olmayanlar, insülin direnci olanlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek kalıcı viral yanıt oranlarına sahip olduğu bulunmuş (odds oranı:2.9) (83).

İnsülin direnci ile düşük tedavi başarı oranı ilişkisi, insülin duyarlılığını arttıran ajanlar ile yapılan kontrollü çalışma ile açıklanmıştır (84). Kronik HCV-genotip 1 ve insülin direnci olan 123 hasta, rastlantısal olarak pegile interferona metformin tedavisi eklenen veya eklenmeyen iki grup olarak ayrılmış. Subgrup analizinde yanıt oranları, metformin alan kadınlarda daha fazla çıksa da, genel çalışmaya bakıldığında, kalıcı viral yanıt oranlarında anlamlı bir fark saptanmamış. Benzer şekilde, 150 HCV-genotip a ve insülin direnci olan hasta, pegile interferon + ribavirin ya da pegile interferon + ribavirin + pioglitazon tedavisi olarak iki grupta incelenmiş (85). Tedavinin 12.haftasında viral yükte azalma açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında fark görülmemiş.

Kilolu ve viral yükü fazla olan hastalar: Genotip 1'li, başlangıç viral yükü fazla (≥ 400.000 IU/ml) ve 85 kg ve üzerindeki hastalar, standart pegile interferon ve ribavirin tedavisine düşük cevap vermişler (86). Pegile interferon ya da ribavirin dozunun arttırılması da, KVV oranlarında herhangi bir artış sağlamamış.

Hepatoselüler karsinom: HSK tedavisi başarılı olan hastalar, diğer HCV'li hastalar ile kıyaslandığında, daha düşük oranda kalıcı viral yanıt oluşturlar. Bir vaka-kontrol çalışmasında, başarılı hepatoselüler karsinom tedavisi alan 82 HCV'li hasta, HCV'ye bağlı siroz gelişen 87 hasta ile kıyaslanmış (87). Her iki grup da, pegile interferon ve kiloya göre dozu ayarlanmış ribavirin ile tedavi edilmiş. Geçirilmiş HSK öyküsü olan grup, sirozlu grup ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde düşük tedavi başarısı görülmüş.

Portal hipertansiyon: Portal hipertansiyon varlığı, antiviral tedaviye daha düşük yanıt oluşturabilir. 90 hastalık bir çalışmada, hepatik venöz basınç değeri 10mmHg veya daha düşük olmasının, pegile interferon ve ribavirin tedavisi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuş (88).

Diğer faktörler: KVY oranlarını arttıran diğer etmenler aşağıda sıralanmıştır (84, 89–100).

- Genç yaşta olmak
- Köprüleşme fibrozu ya da sirozun yokluğu
- Önemli karaciğer yağlanması (%33'ten fazla) yokluğu
- Tedavi öncesi trigliserid seviyesinin düşük olması
- Tedavi öncesi düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyesinin yüksek olması
- Tedavi öncesi yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesinin düşük olması
- Statin kullanımı
- Serum vitamin A ve D seviyeleri
- Fazla miktarda kahve tüketimi
- HLA DQB1*0301 allel taşıyıcısı olmak
- Vitamin B12 eklenmesi

Ayrıca, kadınlarda erken menopoz da yüksek KVY oranı ile ilişkilendirilmiştir (101).

TEDAVİ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER: KVV'ı etkileyen tedavi ilişkili faktörler, kiloya ayarlanmış dozda ribavirin kullanmak, tedavi süresince en yüksek dozda tedavi almak ve tedaviye uyum olarak sayılabilir. Ayrıca, tedavi süresince viral yükteki değişim, kalıcı viral yanıt ile ilgilidir. Son olarak, genotip 1'li hastalarda, proteaz inhibitörü eklemek de artan KVV oranları ile ilgilidir.



YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu retrospektif çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği ve Gastroenteroloji Kronik Hepatit Polikliniği tarafından dosya ile takipli kronik viral hepatit C tanılı hastaların dosya verileri Microsoft Office Access Database programına yüklenerek ve bu sistem üzerinden hastalar taranarak yapılmıştır. Bu tarama sonucunda hastaların tedavi başarı oranı ve tedavi başarısına etki eden faktörler incelenmiştir.

3.2. TANIMLAR

Kalıcı Viral Yanıt: Tedavi bittikten sonra 24.haftada ölçülen HCV-RNA'nın negatif olması

Tam Yanıtsız: Tedavinin 12.haftasında, HCV-RNA seviyesinin, ilk değere göre $2 \log_{10}$ 'dan daha az düşmesi.

Kısmi Yanıt: Tedavinin 12.haftasında, HCV-RNA seviyesinin, ilk değere göre $2 \log_{10}$ 'dan fazla düşmesi, ancak 12 ile 24.haftalar arasında HCV-RNA'nın saptanır seviyede kalması

Tedavi Altında Alevlenme: Tedavi ile virolojik yanıt sağlandıktan sonra, tedavi süresince herhangi bir zamanda HCV-RNA'nın tekrar ölçülebilir seviyeye çıkması

Nüks: Tedavi bittikten sonra HCV-RNA'nın negatif olması, ancak tedavi bittikten sonra 24.haftada HCV-RNA'nın tekrar ölçülebilir seviyeye çıkması.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

- ① 18 yaşın üzerindeki olgular
- ② Kronik viral hepatit C tanısı almış olgular
- ③ Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği ve Gastroenteroloji Kronik Hepatit Polikliniği tarafından dosya ile takipli olgular
- ④ Tarafımızca klasik interferon monoterapisi, klasik interferon ve ribavirin kombine tedavisi, pegile interferon monoterapisi veya pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisi başlanan olgular

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- ① Tedavisiz takipli olgular
- ② Yan etki sebebiyle veya hasta tolere edemediği için tedavisi yarıda kesilen olgular
- ③ Çalışma yapıldığı sırada tedavisi devam eden olgular
- ④ Tedavi başlanıp, takiplerine gelmediği için akıbeti bilinmeyen olgular
- ⑤ Tedavi bitiş tarihinde HCV-RNA sonucu negatif olan ancak 24.hafta sonucu bilinmediği için kalıcı viral yanıt oluşturup oluşturmadığı bilinmeyen olgular

3.3. ÇALIŞMA

Hastaların tedavi yanıtları, yanıt oranları ve buna etki eden faktörler araştırıldı. Bu amaçla hastaların tedavi aldığı andaki yaşı, cinsiyeti, ultrasonografi ve/veya fizik muayene ile saptanmış olan hepatomegali ya da splenomegali varlığı, eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluğu ve/veya diyabet varlığı, hepatoselüler karsinom ya da siroz gibi komplikasyonların varlığı, tedavi yan etkileri, aldıkları tedaviler ve tedavi süreleri incelendi.

Bu çalışma için Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan izin alınmış ve çalışma Helsinki kriterlerine uygun olarak yürütülmüştür.

3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Çalışmanın verileri veritabanından çapraz sorgulamalar ile istatistik programına alındı. Bu çalışmada Stata 12.1 (Stata corp., Texas, USA) kullanıldı. Sürekli değişkenler için Student's t testi ve ikili değişkenler için Pearson ki-kare testi veya Fisher's exact test kullanıldı. Kalıcı viral yanıt oluşumunda etkili olabilecek bağımsız değişkenler logistik regresyon modelinde tahmin edildi.



BULGULAR

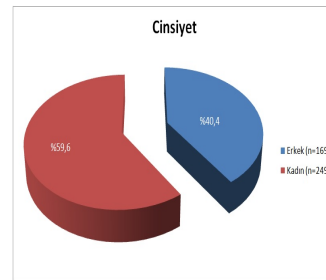
Tedavisini planlanan süre boyunca alabilen, tedavi süresince ve tedavi sonrasında kontrollerine gelen hastalar incelendi. Toplam 252 hasta Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde, 181 hasta Gastroenteroloji Kronik Hepatit Polikliniğinde kayıtlı idi. 15 hastanın ise her iki poliklinikten de dosya ile takipli olduğu saptandı. Tekrarlayan kayıtlar çıkarıldıktan sonra çalışmaya 418 hasta dahil edildi.

Toplam 472 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu hastaların çalışma dışı kalma sebepleri ve dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Çalışma Dışı Kalan Gruplar

	Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği	Gastroente- roloji Polikliniği
Spontan Remisyonlu Olgular	30	18
Tedavisi Devam Eden Olgular	5	3
Tedavi Sonu Yanıtlı, KVY Bilinmeyen Olgular	22	8
Tedavisiz Takip Edilen Olgular	226	108
Yan Etki Sebebiyle Tedavisi Kesilen Olgular	21	20
Tedavi Sonucu Bilinmeyen Olgular	10	0
Tedavi Alırken Ex Olan Hastalar	1	0
TOPLAM	315	157

Bu hastaların yaşları 27 ile 76 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 48.4 (± 11.3) yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan hastaların %40.4’ü (n=169) erkek, %59.6’sı (n=249) ise kadındı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Cinsiyet Dağılımı

Bu hastaların 50'sinde (%12) hepatomegali saptanırken, 45'inde (%10.8) de splenomegali mevcuttu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Organomegali

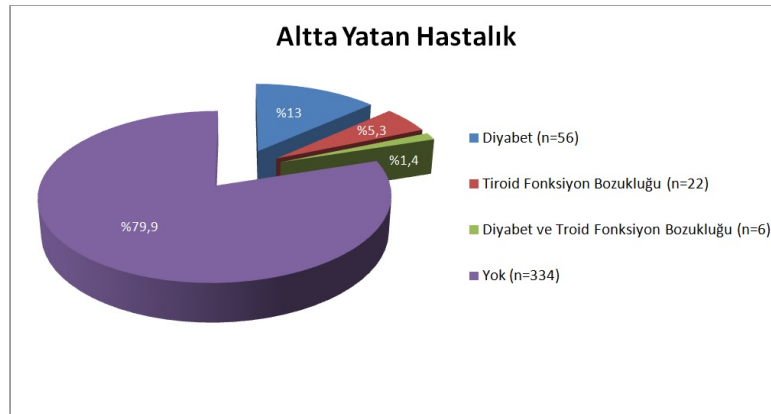
	n	%
Hepatomegali	50	12
Splenomegali	45	10.8

Altta yatan hastalıklar içinde diyabet ve/veya tiroid fonksiyon bozukluğu olup olmadığı incelendi. Hastaların %13.4'ünde (n=56) diyabet, %5.3'ünde (n=22) tiroid fonksiyon bozukluğu, %1.4'ünde (n=6) diyabet ve eşlik eden tiroid fonksiyon bozukluğu mevcut iken; hastaların %79.9'unda (n=334) bu hastalıklar mevcut değildi (Tablo 4.3), (Şekil 4.2).

Tablo 4.3: Altta yatan hastalık

	n	%
Diyabet	56	13.4
Tiroid Fonksiyon Bozukluğu	22	5.3
Diyabet ve Tiroid Fonksiyon Bozukluğu	6	1.4
Yok	334	79

Hastalar komplikasyonlar açısından irdelendiğinde 4 hastada (%1) hepatoselüler karsinom, 29 hastada (%6.9) ise siroz geliştiği saptandı (Tablo 4.4). Hastaların 33'ünde (%7.9) ilaca bağlı yan etki gelişti.



Şekil 4.2: Altta Yatan Hastalık

Hastaların tedavi protokolleri incelendiğinde; 4 hastanın ribavirin monoterapisi, 32 hastanın klasik interferon monoterapisi, 13 hastanın ise pegile interferon monoterapisi aldığı saptandı. 69 hasta klasik interferon +

Tablo 4.4: Komplikasyon

	n	%
Hepatoselüler Karsinom	4	1
Siroz	29	6.9

ribavirin, 297 hasta pegile interferon + ribavirin tedavisi almışken, 3 hasta klasik interferon + ribavirin tedavisine, pegile interferonun piyasaya çıkması ile pegile interferon + ribavirin kombine tedavisi ile devam etmişti (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Tedavi Protokolu

	n	%
Ribavirin	4	1
İnterferon	32	7.7
İnterferon + Pegile İnterferon + Ribavirin	3	0.7
İnterferon + Ribavirin	69	16.5
Pegile İnterferon	13	3.1
Pegile İnterferon + Ribavirin	297	71

Hastaların tedavi sonrası akıbetleri incelendiğinde; tedavilerin 12'sinin (%2.9) "tedavi altında alevlenme" ile, 14'ünün (%3.3) "kısmi yanıt" olarak, 89'unun (%21.3) "nüks" ile, 124'ünün (%29.7) "tam yanıt" olarak, 179'unun ise (%42.8) ise "kalıcı viral yanıt" ile sonuçlandığı görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Akıbet

	n	(%)
Tedavi Altında Alevlenme	12	(2.9%)
Kalıcı Viral Yanıt	179	(42.8%)
Kısmi Yanıt	14	(3.3%)
Nüks	89	(21.3%)
Tam Yanıt	124	(29.7%)

KVY oluşumuna etki eden faktörler (Tablo 4.7)'de gösterilmiştir.

KVY oluşan hastaların yaş ortancası 51 iken, KVY oluşanların yaş ortancası 47 bulundu. Tek değişkenli değerlendirmede genç yaşta olmak kalıcı viral yanıt oluşması için ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Kalıcı Viral Yanıt Etki Eden Faktörler

	KALICI VİRAL YANIT		<i>p</i> -value
	YOK (n=239)	VAR (n=179)	
YAŞ, median (IQR)	51 (45, 58)	47 (37, 54)	<0.001
Cinsiyet (ERKEK)	88 (36.8%)	81 (45.3%)	0.082
Hepatomegali	34 (14.2%)	16 (8.9%)	0.099
Splenomegali	33 (13.8%)	12 (6.7%)	0.02
Altta yatan hastalık			0.12
YOK	183 (76.6%)	151 (84.4%)	
Diyabet	40 (16.7%)	16 (8.9%)	
Tiroid fonksiyon bozukluğu	12 (5.0%)	10 (5.6%)	
Diyabet + tfb [†]	4 (1.7%)	2 (1.1%)	
HSK	4 (1.7%)	0 (0.0%)	0.14
Siroz	24 (10.0%)	5 (2.8%)	0.003
Yan etki	21 (8.8%)	12 (6.7%)	0.43
TEDAVİ *			0.054
Ribavirin	4 (1.7%)	0 (0.0%)	
İnterferon	21 (8.8%)	11 (6.1%)	
IFN + PegIFN + Rib	0 (0.0%)	3 (1.7%)	
IFN + Rib	45 (18.8%)	24 (13.4%)	
PegIFN	8 (3.3%)	5 (2.8%)	
PegIFN + Rib	161 (67.4%)	136 (76.0%)	
Kombine tedavi			0.069
Mono T *	33 (13.8%)	16 (8.9%)	
IFN Rib	45 (18.8%)	24 (13.4%)	
PegIFN Rib	161 (67.4%)	139 (77.7%)	

* Mono T, monotherapy; IFN, interferon; Rib, ribavirin; PegIFN, pegile interferon;

[†] tiroid fonksiyon bozukluğu ;

KVY oluşan ile oluşmayan hastaların cinsiyetleri incelendiğinde ise, KVY oluşanların %45.3'ü (n=81), KVY oluşmayanların %36.8'i (n=88) erkek cinsiyette idi. Cinsiyetin KVY oluşmada istatistiksel olarak anlamlı bir farkı görülme de, kadın olmak, cevap üzerine daha olumlu bulunmuştur (Tablo 4.7).

KVY oluşmayan %14.2'sinde (n=34) hepatomegali, %13.8'inde (n=33) splenomegali saptanırken; KVY oluşanlarda bu oranlar sırası ile %8.9 (n=16) ve %6.7 (n=12) idi. KVY oluşanlarda hepatomegali ve splenomegali varlığı daha az saptandı. Splenomegalinin olmamasının KVY oluşmasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.02) (Tablo 4.7). Ancak bu bulgunun sebep mi yoksa sonuç mu olduğu kayıtlardan ayırt edilemedi.

Altta yatan hastalıklar incelendiğinde; KVY oluşmayan grupta diyabeti olanlar %16.7 (n=40), tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar %5.0 (n=12), hem diyabeti hem de tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar %1.7 (n=4), iki hastalığa da sahip olmayanlar %76.6 (n=183) olarak saptanırken; KVY oluşan grupta bu oranlar sırası ile, %8.9 (n=16), %5.6 (n=10), %1.1 (n=2) ve %84.4 (n=151) idi.

KVY oluşan grupta hiç HSK saptanmazken KVY oluşmayan grupta 4 hastada (%1.7) HSK gelişmiştir. KVY oluşan grupta 5 (%2.8), oluşmayan grupta ise 24 (%10) hastada siroz gelişimi gözlenmiştir. KVY oluşan grupta 12 hastada (%6.7), oluşmayan grupta ise 21 hastada (%8.8) yan etki saptanmıştır.

KVY oluşumunda tedavi protokolleri incelendiğinde, KVY oluşan grupta ribavirin monoterapisi alan hasta yokken, 11 hasta (%6.1) klasik interferon monoterapisi ile, 5 hasta (%2.8) pegile interferon monoterapisi ile, 3 hasta (%1.7) klasik interferon + pegile interferon + ribavirin tedavisi ile, 24 hasta (%13.4) klasik interferon + ribavirin tedavisi ile, 136 hasta ise (%76) pegile interferon + ribavirin tedavisi ile KVY oluşturdu. KVY oluşmayan hastalar incelendiğinde ise bu oranlar sırası ile; 4 (%1.7), 21 (%8.8), 8 (53.3), 0 (%0), 45(%18.8) ve 8 (%3.3) olarak saptandı. Ribavirin monoterapisi alanların hiçbirinde KVY oluşmaz iken, klasik interferon ile başlayıp, pegileinterferon ile devam eden interferon + ribavirin kombinasyonu kullanan 3 hastanın üçü de KVY oluşturdu. Pegile interferon + ribavirin kombinasyonunun KVY oranının daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4.7).

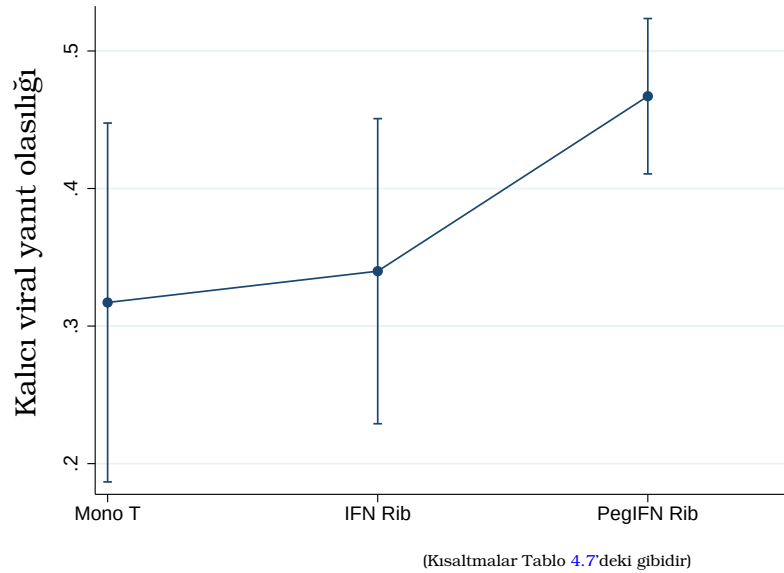
Çoklu istatistik analizine (logistic regression) alınan değişkenler Tablo 4.8’de görülmektedir. Buna göre kısaca yaş, erkek cinsiyet ve altta yatan hastalık olması anlamlı öngören değişken olarak bulunmamıştır. Kombine tedavi ise oldukça sınırlı (OR,1.45) olarak etkili ancak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 4.8: Nihai logistik regresyon modeli

	OR *	Güven Aralığı		p-val
		Alt	Üst	
Yaş	0.99	0.97	1.01	0.213
Erkek cinsiyet	1.36	0.90	2.04	0.140
Altta yatan hastalık †	0.95	0.72	1.24	0.685
Kombine tedavi	1.45	1.07	1.96	0.017
sabit	0.61	0.25	1.51	0.289

* OR, odds ratio; † Değişkenlerin açıklaması Tablo 4.7’deki gibidir ;

Kombine tedavi seçenekleri olan monoterapi, interferon (+) ribavirin ve pegile-interferon (+) ribavirin ile kalıcı viral yanıt arasındaki ilişki Şekil 4.3 de görülmektedir. Buna göre en yüksek etkiye pegile-interferon (+) ribavirin sahiptir.



Şekil 4.3: Tedavi protokollerinin kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisi

Tedavi süreleri incelendiğinde, pegile interferon + ribavirin ile tedavi gören grupta tedavi sürelerinin KVV üzerine olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 4.10), (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Tedavi süresi (gün)

	ortalama	SD
Monoterapi	319,33	114,14
İnterferon + Ribavirin	319,99	132
Pegile İnterferon + Ribavirin	296,14	100,29
Toplam	302	108,1

Tablo 4.10: Tedavi protokollerinin KVV oluşan ve oluşmayan hastalar arasında tedavi süreleri açısından kıyaslanması

	kalıcı viral yanıt var/yok ortalama farkı [t-test]		
	Monoterapi	Ribavirin (artı)	
		İnterferon	Pegile İnterferon
Tedavi süresi	-50 [-1.45]	-7 [-0.20]	-54[-4.82]*
Hasta sayısı	49	69	300

* p<0.001;

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Kronik hepatit C virüs ile enfekte hastanın tedavisindeki amacımız, KVY elde etmektir. KVY, tedavi sonu HCV-RNA'nın negatif olması ve tedavi sonrası 6.ayda HCV-RNA'nın negatif kalması ile ilişkilidir (102). KVY'nın elde edilmesi ile, HCV'ye bağlı karaciğer ilişkili ölümler, karaciğer nakli ihtiyacı, HSK gelişme oranı ve karaciğer ilişkili komplikasyonların tümünde azalma gözlenmektedir (103–107).

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada, KVY oranlarında genotiplere göre farklılık olduğu gösterilmiştir. Genotip 1 için %40-50, genotip 2 ve 3 için %80, genotip 4 için %50-70, genotip 5 için %60 ve genotip 6 için %60-80 olarak tespit edilmiştir (53–63). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, %90'ı beyaz ırk, %68'i genotip 1 ve %68 HCV-RNA>2.000.000 kopya/ml olan toplam 1530 hastaya farklı tedavi protokolleri uygulanarak KVY oranları karşılaştırılmış. KVY oranları sırasıyla; klasik interferon + ribavirin kombinasyonu ile %47, pegile interferon alfa 2b (ilk 4 hafta 1,5mcg/kg/hafta, devamında 0,5mcg/kg/hafta) + ribavirin ile %47, pegile interferon alfa 2b (1,5mcg/kg/hafta) + ribavirin kombinasyonu ile de %54 olarak hesaplanmış. (56). Bu çalışmada ise, ribavirin alanların %0'ında, klasik interferon monoterapisi alanların %34'ünde, klasik interferon + ribavirin alanların %35'inde, pegile interferon monoterapisi alanların %38'inde, pegile interferon + ribavirin alanların %46'sında KVY tespit edilmiştir.

Pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen genotip 1 ile enfekte hastalarda KVY oranı yaklaşık %50 iken; genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda bu oran %70-90 olarak bulunmuştur (108). Bu çalışmada, toplamda KVY oranımız %42,8 olarak tespit edilmiş olup literatür ile uyumludur.

45 yaş altındaki hastalarda KVY oranları yüksek saptanırken, 65 yaş üzerinde olanlarda ise düşüktür (109). Bu çalışmada da genç yaş ile KVY arasında istatistiksel olarak belirgin ilişki saptanmıştır($p<0,001$) (Tablo 4.7).

Hepatit C virüsü ile ilişkili komplikasyonlar daha çok erkeklerde gözlenmektedir. HCV enfeksiyonu gelişen kadınlarda spontan remisyon daha sık gelişmektedir. Eğer kronik enfeksiyon gelişirse, kadınların karaciğer hastalığının ilerlemesi erkeklerden daha yavaştır. Kadınlarda HCV enfeksiyonunun progresyonu yıllara göre değişiklik göstermektedir. Reprodüktif yaştaki kadınlarda fibrozis daha az görülür. Bunun sebebi, karaciğerdeki östradiol ve östrojen reseptörlerinin, hepatositleri, fibrozis oluşmasına katkıda bulunan oksidatif strese, enflamatuvar hasar ve hücre ölümünden korumasıdır. Ancak postmenapozal dönemdeki kadınlarda östrojenin koruyucu etkisini kaybetmesinden dolayı fibrozis gelişme riski daha yüksektir. Tüm bunların sonucu olarak, kadınlardaki karaciğer hastalığı daha yavaş ilerler ve viral temizlenme daha fazladır (110). Bu çalışmada, cinsiyet ile KVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, kadın olmanın, tedavi üzerine olumlu etki ettiği tespit edildi (Tablo 4.7).

Portal hipertansiyon varlığı, pegile interferon ve ribavirin tedavisi için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (88). Tedaviye yanıtı kötü olarak etkileyen hem portal hipertansiyonda hem de sirozda, ultrasonografik olarak splenomegalinin görülmesi bizim için yol göstericidir. Bu çalışmada, hastaların büyük bir kısmının ultrasonografi sonuçlarına ulaşamadığı için, portal hipertansiyon açısından hastalar değerlendirilemedi. Ancak, KVY oluşturanlarda siroz ve splenomegali varlığının daha az olduğu gözlemlendi (Tablo 4.7).

Yayınlanmış literatürde tedavi protokolleri incelendiğinde; pegile interferon + ribavirin tedavisi, klasik interferon + ribavirin tedavisine göre üstündür. Ayrıca, 48 haftalık tedavi, 24 haftalık tedaviden; standart doz ribavirinli tedavi, düşük doz ribavirinli tedaviden üstündür (56, 111). Bu çalışmada, KVY oluşumunda tedavi protokolleri incelendiğinde, ribavirin monoterapisi alanların hiçbirinde KVY oluşmaz iken, klasik interferon ile başlayıp, pegile interferon ile devam eden interferon + ribavirin kombinasyonu kullanan 3

hastanın üçü de KVY oluşturdu. Pegile interferon + ribavirin kombinasyonunun KVY oranının daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4.7). Bu da literatür verileri ile uyumludur.

Bu çalışmada, tedavi süreleri incelendiğinde, pegile interferon + ribavirin ile tedavi gören grupta KVY olan hastalarda tedavi sürelerinin anlamlı olarak uzun olduğu saptandı. Hastaların tedavilerinin 12.haftasında, HCV-RNA seviyesi, ilk değere göre 2 log₁₀'dan daha az düşmesi durumunda, hastalar tedaviye yanıtı kabul edilerek tarafımızca tedavileri 12.haftada kesildi. Tedavilerinin 12.haftasında, HCV-RNA seviyesi, ilk değere göre 2 log₁₀'dan fazla düşmesi ancak negatif olmaması durumunda, 12 ile 24.haftalar arasında HCV-RNA değeri tekrar ölçüldü ve HCV-RNA'nın saptanır seviyede kalması ile hastalar kısmi yanıt kabul edilerek tedavileri 24.haftada kesildi. Bu sebeple, tam yanıtı olan grup 12 hafta, kısmi yanıtı olan grup ise 24 hafta tedavi gördüğü için, uzun süre tedavi görenlerde tam yanıtı ve kısmi yanıtı olarak bir akıbet karşımıza çıkmadı ve KVY oranı uzun süre tedavi görenlerde anlamlı olarak arttı.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda, hasta verilerinin önceden işlendiği hasta dosyaları taranmıştır. Geriye dönük bu taramada, birçok hastaya geri dönüş yapılamaması sonucunda veri eksikliklerinin olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azalmasına yol açmıştır. Ayrıca tedavi dozlarındaki değişimler olması ve bu dozların dosyada belirtilmemesi sebebiyle tedaviye dozun etkisi çalışmaya dahil edilememiştir.

Çalışmaya alınan hastaların tedaviye başlama tarihi ile ilgili bir kısıtlama yapılmadığı için, çeşitli tedavi protokolleri karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca testlerde standizasyon yapılamadığı için, başlangıç viral yük, genotip ve karaciğer biyopsileri çalışmaya dahil edilememiştir.

Ayrıca çalışmaya başlandığı süreçte, direk etkili antiviral ajanlar ile tedavi yeni uygulamaya girdiği ve bu tedaviyi sonuçlandıran hasta olmadığı için, çalışmamıza direk etkili ajanlar dahil edilmemiştir.

5.3. SONUÇ

Literatürde, HCV genotip 1 hastaların interferon bazlı tedaviye yanıt oranı yaklaşık %50'dir. Bu çalışmada da yanıt oranı %42,8 olarak saptandı.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre tedavi olma yaşının genç olması, splenomegali yokluğu ve siroz yokluğu KVV üzerine olumlu etkili olarak bulundu. Ancak çoklu analiz kombine tedavi verilmesinin tek başına bağımsız olarak KVV üzerine etkili olduğunu göstermiştir.



Kaynaklar

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–1342.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29(s1):74–81.
3. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- α therapy. *Science*. 1998;282(5386):103–107.
4. 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(4902):359–362.
5. Simmonds P, Smith D, McOmish F, Yap P, Kolberg J, Urdea M, et al. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. *J Gen Virol*. 1994;75(5):1053–1062.
6. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436(7053):933–938.
7. Lindenbach BD, Rice CM. The ins and outs of hepatitis C virus entry and assembly. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(10):688–700.
8. Pavlović D, Neville DC, Argaud O, Blumberg B, Dwek RA, Fischer WB, et al. The hepatitis C virus p7 protein forms an ion channel that is inhibited by long-alkyl-chain iminosugar derivatives. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(10):6104–6108.
9. Griffin SD, Beales LP, Clarke DS, Worsfold O, Evans SD, Jaeger J, et al. The p7 protein of hepatitis C virus forms an ion channel that is blocked by the antiviral drug, Amantadine. *FEBS Lett*. 2003;535(1):34–38.
10. Vieyres G, Brohm C, Friesland M, Gentzsch J, Wölk B, Roingeard P, et al. Subcellular localization and function of an epitope-tagged p7 viroporin in hepatitis C virus-producing cells. *J Virol*. 2013;87(3):1664–1678.
11. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39(4):1147–1171.

12. Dienstag J. Chronic viral hepatitis. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*,. 2005;1:1441–1464.
13. Antonishyn NA, Ast VM, McDonald RR, Chaudhary RK, Lin L, Andonov AP, et al. Rapid genotyping of hepatitis C virus by primer-specific extension analysis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(10):5158–5163.
14. Lindh M, Hannoun C. Genotyping of hepatitis C virus by Taqman real-time PCR. *J Clin Virol*. 2005;34(2):108–114.
15. Rolfe KJ, Alexander GJ, Wreghitt TG, Parmar S, Jalal H, Curran MD. A real-time Taqman method for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Virol*. 2005;34(2):115–121.
16. Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: current and future challenges. *Future virology*. 2013;8(4):371–380.
17. Ford N, Kirby C, Singh K, Mills EJ, Cooke G, Kamarulzaman A, et al. Chronic hepatitis C treatment outcomes in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2012;90(7):540–550.
18. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med*. 2012;156(4):271–278.
19. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol*. 2001;113(1):37–39.
20. de Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Cassol S, Ciccozzi M, et al. Molecular epidemiology: HIV-1 and HCV sequences from Libyan outbreak. *Nature*. 2006;444(7121):836–837.
21. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ*. 1999;77(10):801–807.
22. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*. 1989;321(22):1494–1500.
23. Akkız HE. Korunma. *Eds: Tekeli E, Balık i Viral Hepatit*. 2003;p. 199–221.

24. Bosch X. Newspaper apports blame in Spanish hepatitis C scanda. *The Lancet*. 2000;355(9206):818.
25. Roth D, Zucker K, Cirocco R, DeMattos A, Burke GW, Nery J, et al. The impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int*. 1994;45(1):238–244.
26. Sutton A, Hope V, Matheï C, Mravcik V, Sebakova H, Vallejo F, et al. A comparison between the force of infection estimates for blood-borne viruses in injecting drug user populations across the European Union: a modelling study. *J Viral Hepat*. 2008;15(11):809–816.
27. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet*. 2011;378(9791):571–583.
28. Rockstroh J, Grint D, Boesecke C, Soriano V, Lundgren J, Monforte Ad, et al. Increases in acute hepatitis C (HCV) incidence across Europe: which regions and patient groups are affected? In: Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2012. .
29. Schmidt AJ, Rockstroh JK, Vogel M, der Heiden MA, Baillot A, Krznaric I, et al. Trouble with bleeding: risk factors for acute hepatitis C among HIV-positive gay men from Germany—a case-control study. *PloS one*. 2011;6(3):e17781.
30. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis*. 1998;177(6):1480–1488.
31. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1880–1889.
32. Arshad M, El-Kamary S, Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period—are they opportunities for treatment? *J Viral Hepat*. 2011;18(4):229–236.
33. Gibb D, Goodall R, Dunn D, Healy M, Neave P, Cafferkey M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *The Lancet*. 2000;356(9233):904–907.

34. Jaeckel E, Cornberg M, Mayer J, Koerbel J, Wedemeyer H, Schöler A, et al. Early treatment of acute hepatitis C infection with interferon-ALFA 2B monotherapy prevents development of chronic HCV infection. In: *Hepatology*. vol. 32. WB SAUNDERS CO Independence Square West Curtis Center, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106-3399 USA; 2000. p. 318A-318A.
35. Marincovich B, Castilla J, Del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect*. 2003;79(2):160-162.
36. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007;21(8):983-991.
37. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1609-1617.
38. Fierer DS, Uriel AJ, Carrierio DC, Klepper A, Dieterich DT, Mullen MP, et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis*. 2008;198(5):683-686.
39. Dusheiko G, Smith M, Scheuer P. Hepatitis C virus transmitted by human bite. *The Lancet*. 1990;336(8713):503-504.
40. Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):546-568.
41. Kanto T, Hayashi N. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2005;45(4):183-191.
42. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology*. 2003;42(7):818-828.
43. Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, Gruskin L, Nelson KE, Vlahov D, et al. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology*. 1999;29(2):590-596.

44. Akhan S, Kanalı E, Vahaboğlu H. Pegile INF-tedavi edilen akut hepatit C: Olgu sunumu. *Viral Hepatit Dergisi*. 2005;120(10):119.
45. Etiz N, Türkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon. *Viral Hepatit*. 2005;1:128–150.
46. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol*. 2002;40(12):4407–4412.
47. Altıparmak E. Karaciğer Biyopsisi. *Viral Hepatitis Ed: Tabak F, Balık I, Tekeli E Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını*. 2005;p. 176–179.
48. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. In: *Seminars in liver disease*. vol. 23. Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.; 2003. p. 023–028.
49. Lee L, Tong C, Wong T, Wilkinson M. New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2012;66(4):342–355.
50. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34(2):395–403.
51. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433–1444.
52. Dore GJ, Matthews GV, Rockstroh J. Future of hepatitis C therapy: development of direct-acting antivirals. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2011;6(6):508–513.
53. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med*. 2004;140(5):370–381.
54. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975–982.
55. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- α 2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis CA Randomized Study of Treatment Duration and Ribavirin Dose. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):346–355.

56. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*. 2001;358(9286):958–965.
57. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol*. 2004;40(6):993–999.
58. El-Zayadi AR, Attia M, Barakat EM, Badran HM, Hamdy H, El-Tawil A, et al. Response of Hepatitis C Genotype-4 Naïve Patients to 24 Weeks of Peg-Interferon- α 2b/Ribavirin or Induction-Dose Interferon- α 2b/Ribavirin/Amantadine: A Non-Randomized Controlled Study. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(11):2447–2452.
59. Kamal S, El Tawil A, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam S, et al. Peginterferon α -2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut*. 2005;54(6):858–866.
60. Legrand-Abravanel F, Sandres-Saune K, Barange K, Alric L, Moreau J, Desmorat P, et al. Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon- α plus ribavirin. *J Infect Dis*. 2004;189(8):1397–1400.
61. Hui CK, Yuen MF, Sablon E, Chan AOO, Wong BCY, Lai CL. Interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 6: a comparison with genotype 1. *J Infect Dis*. 2003;187(7):1071–1074.
62. Nguyen MH, Keeffe EB. Prevalence and treatment of hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:S97–S101.
63. Lam KD, Trinh HN, Do ST, Nguyen TT, Garcia RT, Nguyen T, et al. Randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 6. *Hepatology*. 2010;52(5):1573–1580.
64. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139(1):120–129.
65. Yan KK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, et al. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(21):3416.

66. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2307–2314.
67. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41(10):1100–1104.
68. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105–1109.
69. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399–401.
70. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic Variation in IL28B Is Associated With Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: A Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1338–1345.
71. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. An IL28B Polymorphism Determines Treatment Response of Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Patients Who Do Not Achieve a Rapid Virologic Response. *Gastroenterology*. 2010;139(3):821–827.
72. Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, et al. Interleukin-28B genetic variants and hepatitis virus infection by different viral genotypes. *Hepatology*. 2010;52(1):33–37.
73. Moghaddam A, Melum E, Reinton N, Ring-Larsen H, Verbaan H, Bjørø K, et al. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection. *Hepatology*. 2011;53(3):746–754.
74. De Nicola S, Aghemo A, Grazia Rumi M, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology*. 2012;55(2):336–342.
75. Asselah T, De Muynck S, Broët P, Masliah-Planchon J, Blanluet M, Bièche I, et al. IL28B polymorphism is associated with treatment response in patients with genotype 4 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2012;56(3):527–532.

76. Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H, Rutter K, Beinhardt S, Scherzer TM, et al. Impact of IL28B Genotype on the Early and Sustained Virologic Response in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(4):344–350.
77. Sakamoto N, Nakagawa M, Tanaka Y, Sekine-Osajima Y, Ueyama M, Kurosaki M, et al. Association of IL28B variants with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a and 2b. *J Med Virol*. 2011;83(5):871–878.
78. Doebling A, Hofmann WP, Schlecker C, Zeuzem S, Susser S, Geisslinger G, et al. Screening for IL28B gene variants identifies predictors of hepatitis C therapy success. *Antivir Ther*. 2010;15(8):1099.
79. Aparicio E, Parera M, Franco S, Perez-Alvarez N, Tural C, Clotet B, et al. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon- α and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-1 coinfecting patients. *PLoS one*. 2010;5(10):e13771.
80. Huang CF, Huang JF, Yang JF, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, et al. Interleukin-28B genetic variants in identification of hepatitis C virus genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon/ribavirin. *J Hepatol*. 2012;56(1):34–40.
81. Chen Y, Xu HX, Wang LJ, Liu XX, Mahato R, Zhao YR. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon- α and ribavirin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(2):91–103.
82. Clark PJ, Thompson AJ, Zhu M, Zhu Q, Ge D, Sulkowski MS, et al. IL28B genetic polymorphism has genome wide significant associations with serum low density lipoprotein levels and hepatic steatosis in patients with genotype 1 chronic hepatitis c (CHC). In: *Hepatology*. vol. 52. Wiley-Blackwell Commerce Place, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA; 2010. p. 439A–440A.
83. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khattab MA, et al. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(3):297–305.
84. Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with

- metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology*. 2009;50(6):1702–1708.
85. Harrison SA, Hamzeh FM, Han J, Pandya PK, Sheikh MY, Vierling JM. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology*. 2012;56(2):464–473.
 86. Reddy KR, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Cheinquer H, Abdurakhmanov D, Bakulin I, et al. Induction pegylated interferon alfa-2a and high dose ribavirin do not increase SVR in heavy patients with HCV genotype 1 and high viral loads. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1972–1983.
 87. Huang JF, Yu ML, Huang CF, Chiu CF, Dai CY, Huang CI, et al. The efficacy and safety of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis c patients with hepatocellular carcinoma post curative therapies–A multicenter prospective trial. *J Hepatol*. 2011;54(2):219–226.
 88. Reiberger T, Rutter K, Ferlitsch A, Payer BA, Hofer H, Beinhardt S, et al. Portal pressure predicts outcome and safety of antiviral therapy in cirrhotic patients with hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):602–608.
 89. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128(3):636–641.
 90. Poustchi H, Negro F, Hui J, Cua IHY, Brandt LR, Kench JG, et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol*. 2008;48(1):28–34.
 91. Khattab M, Eslam M, Sharwae MA, Shatat M, Ali A, Hamdy L. Insulin resistance predicts rapid virologic response to peginterferon/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(9):1970–1977.
 92. Ramcharran D, Wahed AS, Conjeevaram HS, Evans RW, Wang T, Belle SH, et al. Associations between serum lipids and hepatitis C antiviral treatment efficacy. *Hepatology*. 2010;52(3):854–863.
 93. Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, Patel K, Tillmann H, Dhaliwal S, et al. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology*. 2010;52(3):864–874.

94. Rao GA, Pandya PK. Statin therapy improves sustained virologic response among diabetic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(1):144–152.
95. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, Ceriani E, Falletti E, Fornasiere E, et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;53(4):1118–1126.
96. Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, Wright EC, Sinha R, Everhart JE. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1961–1969.
97. de Rueda PM, López-Nevot MÁ, Sáenz-López P, Casado J, Martín-Casares A, Palomares P, et al. Importance of host genetic factors HLA and IL28B as predictors of response to pegylated interferon and ribavirin. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(7):1246–1254.
98. Hu CC, Lin CL, Kuo YL, Chien CH, Chen SW, Yen CL, et al. Efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon alfa in geriatric patients with chronic hepatitis C. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(1):81–90.
99. Bitetto D, Bortolotti N, Falletti E, Vescovo S, Fabris C, Fattovich G, et al. Vitamin A deficiency is associated with hepatitis C virus chronic infection and with unresponsiveness to interferon-based antiviral therapy. *Hepatology*. 2013;57(3):925–933.
100. Rocco A, Compare D, Coccoli P, Esposito C, Di Spirito A, Barbato A, et al. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. *Gut*. 2012;.
101. Villa E, Karampatou A, Cammà C, Di Leo A, Luongo M, Ferrari A, et al. Early menopause is associated with lack of response to antiviral therapy in women with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140(3):818–829.
102. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593–1601.
103. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):509–516.

104. Russo MW. Antiviral therapy for hepatitis C is associated with improved clinical outcomes in patients with advanced fibrosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2010;4(5):553–559.
 105. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52(3):833–844.
 106. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2010;52(5):652–657.
 107. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677–684.
 108. Zeuzem S, Berg T, Moeller B, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Expert opinion on the treatment of patients with chronic hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2009;16(2):75–90.
 109. Lin CY, Sheen IS, Chen JY, Huang CW, Huang CH, Jeng WJ, et al. Various Predictors of Sustained Virologic Response in Different Age Groups of Patients With Genotype-1 Chronic Hepatitis C. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(9):794–799.
 110. Baden R, Rockstroh JK, Buti M. Natural history and management of hepatitis C: does sex play a role? *Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(suppl 3):S81–S85.
 111. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1061–1069.
-

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI :

Tarih: 20.11.2013

KONU : Etik Kurulu Kararı

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hastanemiz enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniklerinde kronik viral hepatit C tanılarını ile takipli hastaların tedavi başarı oranı ve tedavi başarısına etki eden faktörler			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. M. Haluk Vahaboğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Retrospektif araştırma	☒		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	-	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-	-	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DiĞER:	☒	Sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacılara ait özgeçmişler			
			Araştırma ile ilgili yayınlar			
			Araştırma akış şeması			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2013/0088	Tarih: 20.11.2013				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üyelerinin, salt çoğunluğunun oybirliğiyle karar verilmiştir.					

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU**

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Mustafa IRAZ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Mustafa IRAZ	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[İmza]
Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ	Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[İmza]
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[İmza]
Prof. Dr. Zafer ÇETİNKAYA	Tıbbi Mikrobiyoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[İmza]
Doç. Dr. Hasan Hüseyin EKER	Halk Sağlığı	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	[İmza]
Doç. Dr. Fatih YAĞMUR	Adli Tıp Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	[İmza]
Doç. Dr. Kaya Hüsnü AKAN	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[İmza]
Yrd. Doç. Dr. Aişe Seda ARTIŞ	Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[İmza]
Avukat Hüseyin YÜRÜK	İstanbul İl Genel Meclisi Hukuk Komisyonu Başkanı	Bilge Danışmanlık Hukuk Müşaviri	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[İmza]
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	[İmza]

* :Toplantıda Bulunma

Çalışmanın Açık Adı: Hastanemiz enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniklerinde kronik viral hepatit C tanılarını ile takipli hastaların tedavi başarı oranı ve tedavi başarısına etki eden faktörler

Karar No: 2013/0088

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ BAŞLIĞI: KRONİK VİRAL HEPATİT C HASTALARINDA TEDAVİ BAŞARI ORANI ve
TEDAVİ BAŞARISINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER
YAZAR: Dr. Semiha ÇELİK EKİNCİ
DANIŞMAN: Prof. Dr. M. Haluk VAHABOĞLU

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

Patent Alma Potansiyeli

KARAR

YORUMLAR

Tarih

İsim Soyad

İmza

Temizle Gönder **Yazdır**