
Hepatit C’de Güncel Yaklaşımlar

Reşat ÖZARAS*

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Akut ve kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler kansere yol açabilen hepatit C virüsü ile dünyada 170 ile 350 milyon arasında insanın enfekte olduğu sanılmaktadır. İlk olarak 1989 yılında tanımlanan bu virüsün tanı, tedavi ve önlenmesine ilişkin çok hızlı gelişmeler yaşanmıştır. Kan yoluyla bulaşın önemi anlaşıldıktan sonra, rutin tarama başlatılmış, kan ve kan ürünleri ile geçişte belirgin bir azalma görülmüştür. Moleküler yöntemlerin gelişmesi ile virüsün saptanması ve kantite edilmesi sağlanmış, böylece enfeksiyonun tanısı ve tedaviye yanıtın izlenmesi kolaylaşmıştır. İnterferon (IFN) uygulaması ile sağlanan kısıtlı yanıt, ribavirin eklenmesi ve uzun etkili pegile IFN molekülünün kullanıma girmesi ile artırılmıştır. Aşı çalışmaları etkin bir sonuca ulaşamamıştır. Mevcut tedaviler hastaların yaklaşık yarısında yetersiz kaldığından, yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, Epidemiyoloji, Tanı, Tedavi, İnterferon

SUMMARY

Hepatitis C Infection: Current Approach

Hepatitis C virus (HCV) associates acute and chronic liver injury, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, and infects an estimated 170 to 350 million people worldwide. After the identification of the virus in 1989, substantial advances occurred over the last years in the fields of diagnosis, treatment, and prevention. After recognizing the role of transmission via infected blood, routine screening for anti-HCV decreased the transmission by this route significantly. Molecular methods improved detection and quantitation of the virus and thus led to easy recognition of the virus and monitoring the response to the treatment. Limited response yielded from interferon (IFN) treatment, improved after combination treatment with ribavirin and giving long acting pegylated IFN. The studies did not result in an effective vaccine. Since the current therapies can not provide a solution in nearly half of the patients, new options are needed.

Key Words: Hepatitis C, Chronic, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Interferon

Akut ve kronik hepatit oluşturup siroz ve hepatoselüler kansere (HSK) yol açabilen hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, küresel bir sağlık sorunudur. Dünyada 170-350 milyon arasında insanın enfekte olduğu tahmin edilmektedir^[1]. Kronik karaciğer hastalığının yaklaşık %40’ından sorumlu olup, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde karaciğer transplantasyonunun en sık endikasyonunu oluşturmaktadır^[2].

1989 yılında tanımlanan bu virüsün tanı, tedavi ve önlenmesine ilişkin çok hızlı gelişmeler yaşanmıştır. Epidemiyolojisinde önemli değişimler gözlenen hastalığın tanısındaki sorunlar azalmış, tedavide önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bunlara rağmen halen hastaların yaklaşık yarısında mevcut tedavilerin yetersizliği nedeniyle yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

HEPATİT C'NİN DEĞİŞEN EPİDEMİYOLOJİSİ

HCV'nin geçişi, başlıca, enjeksiyonlarda kullanılan iğne ile inokülasyon, kontamine kan ürünlerinin transfüzyonu ve perinatal yolla olmaktadır. HCV antikörlerinin rutin olarak taranmasını takiben, kan ve kan ürünleri ile geçişte belirgin bir azalma görülmüştür. ABD'de yıllık olgu sayısı 1996 yılı sonrasında, 1980'li yıllara göre %80'den fazla bir azalma göstermiştir^[2]. Ancak HCV enfeksiyonunun akut enfeksiyondan sonra yıllarca sessiz kalabileceği göz önüne alınarak, önmüzdeki 10 yılda HCV'ye bağlı siroz, HSK ve karaciğer transplantasyonu ihtiyacında belirgin artışlar olacağı tahmin edilmektedir^[3]. 1990 yılı öncesinde, tüm olguların %10'unu oluşturan transfüzyonlar, 1995 yılı sonrasında %1'in altına inmiştir. Buna karşılık intravenöz (IV) ilaç kullanımının yol açtığı olgular, belirtilen dönemlerde %60'tan %68'e çıkmıştır^[4].

Cinsel yolun HCV bulaşındaki rolü tartışılrsa da, homoseksüel erkeklerde, hayat kadınlarında, birden fazla partneri olan kişilerde HCV prevalansının yüksek olması, cinsel ilişkinin potansiyel bir bulaş yolu olduğunu göstermektedir. Ancak kronik HCV'li hastaların eşlerinde hafif derecede artmış bir bulaş riski söz konusudur^[5]. Monogamik evlilik sürecinde, HCV'nin eşe geçişini engellemek için kondom kullanımını rutinde önerilmemektedir^[6]. Bunun yanında, eşler arası olası perkütan geçişi sınırlamak için tıraş bıçağı, tırnak makası, diş fırçası gibi aletlerin ortak kullanılmaması önerilmektedir.

Aktif HCV'li anneden bebeğine vertikal geçiş, %3-7 oranında bildirilmiştir^[7]. Bebeklerin yaklaşık yarısı, HCV'yi eradike etmektedir. Doğumun sezaryenle yapılması ve immünglobulin uygulamasının yararı yoktur. Hamilelik boyunca HCV'ye yönelik tedavi kontrendikedir^[8].

TÜRKİYE'DE HCV EPİDEMİYOLOJİSİ

ABD'de olguların üçte ikisini oluşturan IV ilaç kullanımının, Türkiye'de olguların çok az bir kısmını oluşturduğu rahatlıkla söylenebilir.

Ülkemizde genel popülasyonda anti-HCV pozitifliği yaklaşık %0.6'dır. Toplam 342.619 kan donörünün verisinin derlendiği bir çalışmada bu oran %0.58'dir^[9]. Kan donörlerinin, seçilmiş, semptomuz, belli yaş aralığında olan insanlardan oluşması nedeniyle, bu oranın genel popülasyondan biraz düşük çıkması beklenebilir.

Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV pozitiflik oranı %14-83 arasında değişmektedir. Binelli genelev kadınında ise bu oran %4.2 olarak bulunmuştur. Bu oran, genel popülasyondan anlamlı derecede yüksektir.

Ülkemizde genotip 1'in belirgin şekilde ön planda olduğu, özellikle genotip 1b'ye, olguların yaklaşık 3/4'ünde rastlandığı gözlenmiştir^[9].

HEPATİT C'NİN DOĞAL ÖYKÜSÜ

HCV'ye maruz kalmadan sonraki bir-üç hafta içerisinde virüs kanda saptanabilir^[10]. Hastaların sadece %25 kadarında ikterik fazı olan tipik bir hepatit tablosu görülürken, geri kalanlarda asemptomatik seyretmektedir^[2]. Bu akut hepatit döneminde tanı koymanın en iyi yolu, HCV-RNA araştırması yapmaktır. Anti-HCV antikörlerinin oluşmasının üç ay kadar gecikebileceği unutulmamalıdır^[10]. Akut hepatit döneminde tanı koymak son derece önemlidir. Çünkü bu dönemde başlanan interferon (IFN)- α tedavisinin kronik enfeksiyonu engelleyebileceği gösterilmiştir^[11]. Akut hepatit C'li 44 hasta, 24 hafta süreyle IFN- α ile tedavi edilmiş ve tedavi sonunda bu olguların 43'ünde HCV-RNA negatif olarak saptanmıştır.

Akut HCV enfeksiyonunu takiben, hastaların %10-25 kadarında spontan iyileşme görülebilenken, geriye kalan %75 kadarı viremik kalacak yani kronik hepatit tablosu geliştirecektir^[12,13]. Bu kronik hepatit gelişen çoğunluğun doğal seyri izlendiğinde, tüm olguların sabit bir sürede siroza gitmediği, farklı alt grupların olduğu görülür: Bir grup hastada biyokimyasal bozulma olmadan viremi devam ederken diğer bir grupta belirgin bir semptom olmadan ve hastalık ciddi progresyon göstermeden yüksek transaminazlarla giden statik bir hastalık söz konusudur. Bir diğer grup hastada ise hastalık belli bir sürede siroza doğru ilerler. Hatta siroz gelişen olguların bile, stabil seyreden siroz ve hızlı ilerleyen, karaciğer yetersizliği ve HSK gelişimine yol açan siroz şeklinde ayrıştığı görülür^[2,14]. Kısaca kronik hepatit C hastaları doğal seyri açısından heterojen bir gruptur; her hastanın seyri yakından izlenerek belirlenmeye çalışılmalıdır.

PATOGENEZ

HCV'ye karşı gelişen yoğun immün cevaba karşılık enfeksiyonun neden kronikleştiği tam olarak açıklanamamıştır. Kritik epitoplardaki aminoasit sakanlarındaki mutasyonlar sayesinde virüsün, geliştirilen humoral ve hücresele immüniteden kaçabildiği düşünülmektedir^[15,16].

Sitotoksik T lenfositleri (STL) yoluyla HCV proteinlerindeki değişik epitoplara karşı yönelen güçlü bir immün yanıt, konakta vireminin daha düşük düzeyde olmasını sağlar^[17,18]. Ancak HCV'ye özgü STL'ye rağmen viremi devam edebilir ve böylece, hücresele immün yanıtın, viremiyi ortadan kaldırmaya yetmediği düşünülür. Hücresele immünite yanında

değişik epitoplara karşı oluşan antikor yanıtının da yine viremiyi ortadan kaldırmaya yetmediği görülmüştür. Ancak zarf proteini E2'nin, immüniteden kurtulmada rolü olduğu düşünülen çok değişken bölgesine (hyper-variable region) karşı erken dönemde geliştirilen antikorların viral klirens e eşlik ettiği gözlenmiştir^[19].

HCV'nin immüniteden kaçışında, diğer RNA virüslerinde olduğu gibi, eş zamanlı olarak, birbirine yakın ancak genetik olarak farklı sekanslardan oluşan viral yapılarla (quasispecies) enfeksiyon tablosunu oluşturması da etkili olabilir^[20].

İnfeksiyonun kronikleşmesinde ayrıca, HCV proteinlerinin, konağın immünitesini inhibe etmesi, enfeksiyona genetik duyarlılık, dendritik hücre fonksiyonlarında bozukluklar ve doğal öldürücü (NK) hücrelerindeki bozukluklar sayılabilir^[21].

PATOLOJİ

HCV enfeksiyonu; karaciğerde inflamasyon ve steatoz yapabilir. Ancak önemli sonuçlara yol açan patoloji fibrozis gelişimidir. Siroz ve HSK'ya yol açabilen fibrozisin, univaryant ve multivaryant analizlerde, şu faktörlerle ilişkili olarak arttığı ortaya konmuştur: Erkek cinsiyet, virüsü ileri yaşta alma, hastalığın saptandığı sırada ileri evre fibroz olması, günde 50 gramdan fazla alkol kullanımı, HIV ile koinfeksiyon, CD4 sayısının < 200/mm³ olması, biyopside nekroz gözlenmesi, vücut kitle indeksinin yüksek olması ve/veya diyabet ve/veya steatoz^[22]. Karaciğer biyopsisi örneği Knodell sistemi ile değerlendirilirken, fibroz için 0-4 arası bir değer; periportal nekroz, intralobüler ve portal inflamasyonun toplamı için ise 0 ile 18 arası bir değer verilir^[23]. METAVIR skorlama sistemi ile fibrozis, F0 (fibroz yok) ile F4 (siroz) ara-

sında evrelenirken; periportal ve lobüler nekrozun birlikte değerlendirilmesi ile ortaya çıkan nekroinflamatuvar aktivite skoru A0 (aktivite yok) ile A3 (yüksek aktivite) arasında değerlendirilir^[24] (Tablo 1).

Karaciğerde fibrozu kestirmeye yönelik invaziv olmayan test çalışmaları, uygulama zorluğu ve komplikasyonları olan karaciğer biyopsisine alternatif olmayı hedeflemiştir. Bu amaçla geliştirilen test kombinasyonları, ilk sonuçları ile değerlendirildiğinde umut vericidir^[25,26]. Buna karşılık karaciğer biyopsisi halen, bu alanda "altın standart" olarak kalmaktadır.

HCV İNFEKSİYONUNDA TANI TESTLERİ

Anti-HCV

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, duyarlılığı da %97 civarında olan bu yöntem, akut HCV enfeksiyonundan yedi-sekiz hafta sonra pozitifleşmektedir^[27,28].

HCV-RNA

Moleküler virolojik yöntemlerin geliştirilmesi, HCV genomunun saptanması ve miktarının belirlenmesi imkanlarını sağlamıştır. Akut C enfeksiyonunda anti-HCV oluşmasından önce saptanabilen HCV-RNA, yanıt şansının çok yüksek olduğu bu hastalıkta tanı ve tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonunda ise, hastalığın saptanması (aktif enfeksiyonu olan hasta ile iyileşmiş bireyin ayrımı), tedaviye yanıtın (erken, tedavi sonu ya da kalıcı) ve süresinin belirlenmesinde en önemli rolü oynamaktadır^[28]. Üç ayrı yöntemle çalışılan bu moleküler çalışmanın detayları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Karaciğer biyopsisinde inflamasyon ve fibrozun değerlendirilmesi^[22-24]

	Fibroz	İnflamasyon
• Knodell	0: Fibroz yok 1: Hafif fibroz 2: (kullanılmaz) 3: Orta fibroz 4: Şiddetli fibroz	Periportal nekroz, intralobüler ve portal inflamasyon skorları toplamı: 0'dan 18'e
• METAVIR	F0: Fibroz yok F1: Septasız portal fibroz F2: Nadir septalı portal fibroz F3: Çok sayıda septa, siroz yok F4: Siroz	Güve yeniği (periportal) nekroz ve lobüler nekroz A0: Histolojik aktivite yok A1: Minimal aktivite A2: Orta aktivite A3: Ağır aktivite

Tablo 2. HCV-RNA saptanmasında kullanılan moleküler yöntemler^[26]

Test	Yöntem	Saptama alt sınırı (IU/mL)	Saptama üst sınırı (IU/mL)
• Kalitatif testler			
Amplicor	RT-PCR	50	Yok
Versant	TMA	10	Yok
• Kantitatif testler			
Amplicor Monitor version 2.0	RT-PCR	600	8.5 x 10 ⁵
Versant HCV-RNA version 3.0	b-DNA	615	7.7 x 10 ⁶
Taq48	Real time RT-PCR	10	7 x 10 ⁶

RT-PCR: Revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu, TMA: Transkripsiyon aracılıklı (mediated) amplifikasyon, b-DNA: Dallanmış (branched) DNA.

Genotip Çalışması

Altı majör genotipi ve pek çok subtipi olan HCV'nin genotipinin saptanması, tedavinin doz ve süresi yanında tedaviden alınacak yanıtı da önemli ölçüde belirler. Nükleik asit sekanslaması, serotipleme ve LiPA (line probe assay) yöntemleri ile çalışılmaktadır^[28].

MEVCUT TEDAVİLER

Günümüzde, etkinliği gösterilmiş tedavi IFN- α ile ribavirin kombinasyonudur.

İnterferon

IFN- α , antiviral etkisini iki yolla oluşturur:

1. Virüsle infekte hücrelerde (muhtemelen enfekte olmayanlarda da) antiviral hazırlık durumu oluşturmak,
2. Konağın immün yanıtını artıran immünmodülatuar etki^[29].

Ribavirin

Sentetik bir guanozin analogu olan ribavirin, tek başına kullanıldığında olguların yaklaşık yarısında HCV replikasyonunu orta düzeyde baskılar^[30]. An-

cak IFN- α ile kombine edildiğinde HCV'yi daha az infeksiyöz bir konuma getirir ve böylece virüsün replikasyonu, IFN- α ile daha kolay inhibe edilir^[31].

Tedavinin Amacı

Genel olarak virüsün eradikasyonu ve böylece komplikasyonların engellenmesi amacıyla verilecek tedavi ile kalıcı (sustained) bir viral yanıt (tedavinin tamamlanmasından altı ay sonra da devam eden HCV-RNA negatifliği) amaçlanır.

Tedavide doz ve süre Tablo 3'te gösterilmiştir. Tedavi sırasında önerilen laboratuvar testleri ise Tablo 4'te sunulmuştur.

Erken Virolojik Yanıt ve Tedavinin Erken Sonlandırılması

Pegile IFN- α ve ribavirin kombinasyonu tedavisine yanıt, tedavinin üçüncü ve altıncı aylarında tahmin edilebilir (Şekil 1). Genotip 1 ile infekte hastalarda, eğer tedavinin üçüncü ayının sonunda (12. hafta) HCV-RNA düzeyi 2 log (100 kat) altında bir düşüş göstermemişse tedavi kesilebilir. Çünkü bu durumdaki bir hastada kalıcı virolojik yanıt elde etme şansı %0-3'tür^[32,33]. İki log düşüş sağlamış ancak negatif değer

Tablo 3. Kronik HCV infeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçların doz ve süreleri

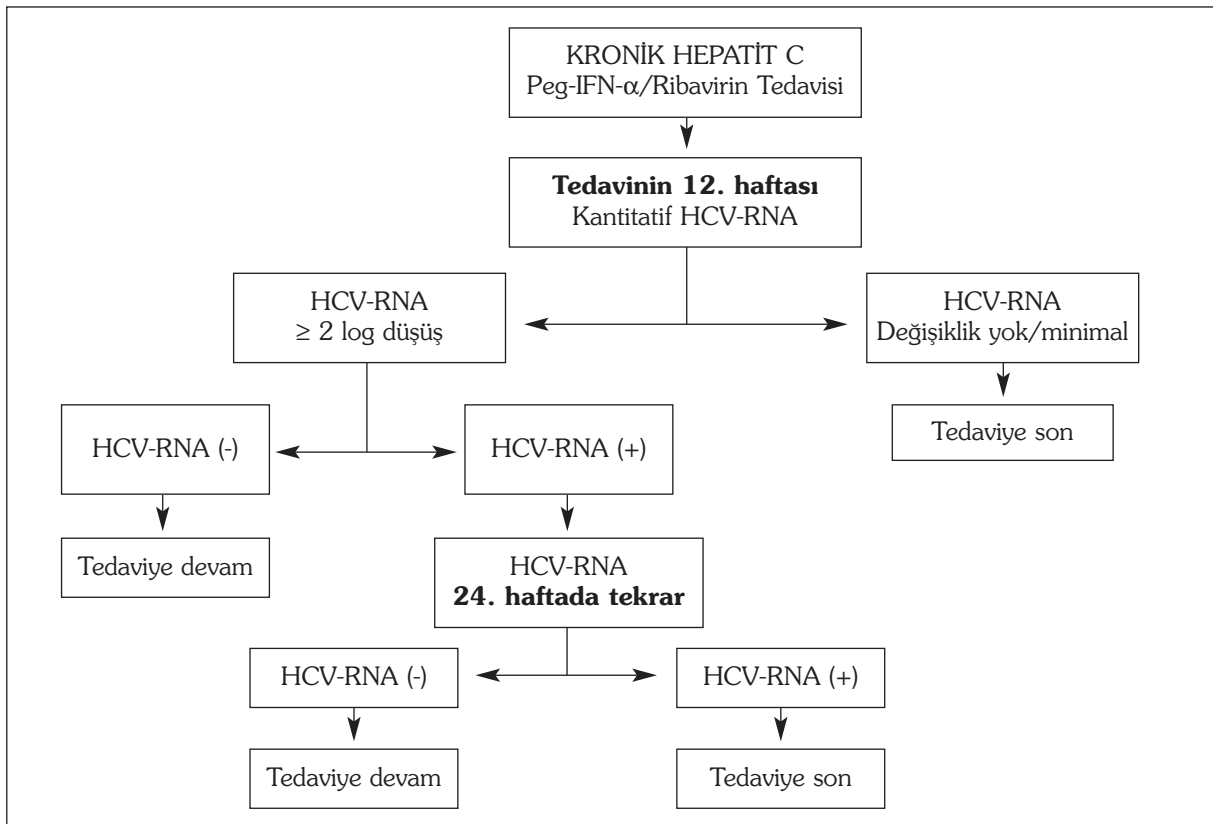
	Pegile-IFN- α	Ribavirin	Süre
• Genotip 1	Peg-IFN- α -2a 180 μ g/hafta YA DA	\leq 75 kg için: 1000 mg/gün	
	Peg-IFN- α -2b 1.5 μ g/kg/hafta	> 75 için 1200 mg/gün	48 hafta
• Genotip 2 ve 3	Peg-IFN- α -2a 180 μ g/hafta YA DA	800 mg/gün	24 hafta
	Peg-IFN- α -2b 1.5 μ g/kg/hafta		

Tablo 4. IFN- α ve ribavirin kombinasyonu tedavisi sırasında önerilen laboratuvar testleri

	Başlangıç	1. hafta	2. hafta	4. hafta	Tedavi sırasında aylık	Tedavi sonu	Tedavi sonrası 6. ay
• Kan sayımı	X	X	X	X	X		
• HCV-RNA*						X	X
• ALT/AST	X	X	X	X	X		
• TSH	X				**		
• Hamilelik testi	**				**		

* HCV-RNA'nın genotip 1 ile infekte hastalarda 12 ve 24. haftalarda ölçümü için bakınız Şekil 1.

** Hastaya göre karar verilir.

**Şekil 1. Genotip 1 için önerilen tedavi algoritması.**

sağlayamamış hastalar için, altıncı ayda RNA çalışması tekrarlanarak pozitif saptanması durumunda tedavi kesilebilir^[34]. Genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda viral yük testi yapılmadan toplam altı aylık tedavi verilir.

Tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tedaviye Yanıtı Belirleyen Faktörler

a. Genotip: Tedavi sonrası beklenen kalıcı yanıtı belirleyen ana faktör genotiptir. Genotip 2 ve biraz daha az oranda da genotip 3 ile infekte olanlarda iyi yanıt beklenirken (yaklaşık %75) ne yazık ki,

ülkemizde de sık görülen genotip 1, daha düşük (yaklaşık %45) bir kalıcı yanıtı eşlik eder^[33,35].

b. Viral yük: Yüksek viral yük, tedaviye yanıtı olumsuz yönde etkiler.

c. Etnik köken: Zencilerde yanıt beyazlara oranla daha kötüdür.

d. Fibrozun derecesi: Fibrozisin derecesi arttıkça tedaviye yanıt azalmaktadır. Sirozlu hastalarda IFN monoterapisinin etkinliği, ihmal edilecek kadar düşüktür^[36].

e. Karaciğerde steatoz ve/veya vücut kitle indeksi: Hem hepatosit içindeki yağın hem de tüm vücut kitlesinin tedaviye yanıtı etkilediği gözlenmiştir^[35].

f. Alkol tüketimi: Hem tedavi öncesinde hem de tedavi sırasında alkol alımı, tedaviye yanıtı olumsuz etkilemektedir^[37].

g. Yaş: İleri yaşta kalıcı yanıt şansı daha azdır; her 10 yılda %5 azaldığı düşünülmektedir^[35].

Tedavinin Kontrendikasyonları

Aktif psikiyatrik hastalık, organ transplantasyonlu olma, otoimmün hepatit, tedavi edilmemiş hipertiroidi, eşlik eden ağır hastalıklar (ciddi hipertansiyon, kalp yetersizliği, belirgin koroner arter hastalığı, ağır kronik obstrüktif akciğer hastalığı), ilaçlara karşı hipersensitivite, hamilelik, emzirme ve doğum kontrolünü sağlayamama^[38]. Dekompansé sirozlu HCV hastalarında, transplantasyondan hemen önceki dönem dışında IFN- α ve ribavirin kombinasyonu verilmemelidir^[39]. Ribavirinin teratojenik etkisi unutulmamalıdır.

Tedavinin Yan etkileri ve Bu Yan Etkilere Yaklaşım

Pegile IFN ve ribavirin kombinasyonunun sık görülen yan etkileri; halsizlik, baş ağrısı, ateş, kas ağrısı, üşüme-titreme, uykusuzluk, bulantı, saç dökülmesi, artralji, deri döküntüsü, depresyon ve enjeksiyon yerinde reaksiyondur^[32,33]. Enjeksiyondan önce parasetamol ya da ibuprofen uygulaması bu yan etkileri, hastayı rahatlatarak şekilde azaltacaktır. Ayrıca, hastaya bu yan etkilerin zamanla azalacağı da açıklanmalıdır. Pegile IFN- α dozlarının, hastanın çalışmadığı günlere rastlatılması da yararlı olabilir.

IFN- α 'nın kemik iliğini süprese etmesi ve ribavirinin hemoliz yapması nedeniyle, hastaların önemli bir bölümünde hematolojik yan etkiler ortaya çıkmakta ve doz azaltılmasına/kesilmesine yol açmaktadır^[40]. Hemogloblin düzeyi 10 g/dL'nin üzerinde tutulmaya çalışılmalı, bu değer altındayken ribavirin dozu azaltılmalıdır. Ciddi anemide (< 8.5 g/dL) ribavirin tedavisine ara verilmelidir^[40].

Nötrofil sayısı < 500/mm³'e ve trombosit sayısı < 50.000/mm³'e indiğinde peg-IFN- α tedavisi geçici olarak kesilmelidir^[38,41].

Normal ALT Düzeyi Olan Hastaya Yaklaşım

Kronik HCV'li hastaların yaklaşık %20'sinde ALT düzeyi normaldir. Bu hasta grubunda hastalık aktivitesi genel olarak hafif bulursa da, küçük bir grupta ileri hastalığa rastlamak ihtimal dahilindedir^[42,43]. Bu grupta tedavi kararının bireysel olarak verilmesi önerilmektedir^[42]. Pegile IFN- α ve ribavi-

rin kombinasyonuna yanıt, ALT düzeyi yüksek hasta grubundakilere benzerdir^[44,45]. Histolojik aktivite indeksi düşük, ALT normal, fibrozis 0 ya da 1 olan olgular tedavi verilmeden izlenebilir.

YENİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Mevcut tedavilerle hastaların önemli bir bölümü tedavi edilememektedir. Genotip 1 ve 4 HCV ile infekte hastaların yaklaşık yarısı, pegile IFN- α ve ribavirin kombinasyonuna cevap vermeyecek ve tedavi umudunu, gelecekte klinik kullanıma sunulacak ilaçlara bağlayacaktır.

Kaldı ki, mevcut kombinasyon tedavisi, önemli yan etkileri nedeniyle, bazı hastalarda kullanılmamakta, bazılarında ise tedavi başlandıktan bir süre sonra kesilmek zorunda kalınmaktadır. Replikatif sirozlarda kullanılacak etkili bir ilaç henüz mevcut değildir. Dolayısıyla kronik HCV tedavisinde yeni ilaçlara ihtiyaç olduğu net bir şekilde ortadadır. Yeni HCV ilaçları dört grupta toplanabilir:

1. Yeni interferonlar ve interferon indükleyiciler,
2. Ribavirinin alternatifleri,
3. Spesifik HCV inhibitörleri,
4. İmmün tedaviler^[46].

HCV AŞISI ya da UMUDA YOLCULUK

HCV enfeksiyonunun küresel önemi düşünüldüğünde, bu virüse karşı geliştirilecek aşı bir kat daha önem kazanmaktadır. Ancak çalışmalar, birtakım temel problemler nedeniyle başarılı olamamıştır: Zarf proteininin çok değişken bölgesi, nötralizasyon epitopu içeren, antikor yapımını uyaran temel bölgedir ve bu bölgede yüksek bir hızda mutasyon gelişmektedir. Ayrıca, zarf proteinlerine karşı gelişen antikor yanıt yavaş ve zayıftır^[14,47]. Klinik çalışmalarda etkinliği tam kanıtlanamamıştır^[46]. Önleme ya da tedavi etme amaçlı aşı çalışmaları, belirtilen viral/immünolojik sorunlara rağmen devam etmekte ve umuda yolculuk sürmektedir.

SONUÇ

HCV'nin 1989 yılında tanımlanmasından sonra tanı ve tedavide çok önemli gelişmeler yaşandı. Kan ürünleri ile bulaşın önemli ölçüde önüne geçildi. Ancak hastalığın kronik, sinsi ve semptomsuz seyrebilmesi nedeniyle yıllar önce infekte olmuş hastalar tanınmaya devam edecek ve önümüzdeki yıllarda da HCV enfeksiyonu, küresel bir sağlık sorunu olacaktır. Mevcut tedavi yaklaşımları ile hastaların yalnızca yarısında çözüm sağlanabilmektedir. Yeni ilaçlara ihtiyaç, IFN- α ve ribavirin kombinasyonuna yanıtı olmayan olgular arttıkça daha çok gün yüzüne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Feld JJ, Liang TJ. HCV persistence: Cure is still a four letter word. *Hepatology* 2005;41:23-5.
2. Afhdal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24(Suppl 2):3-8.
3. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting the future healthcare burden from hepatitis C in the United States. *Hepatology* 1998;28:390.
4. Pearlman BL. Hepatitis C infection: A clinical review. *South Med J* 2004;97:365-73.
5. Tahan V, Karaca C, Yildirim B, et al. Sexual transmission of HCV between spouses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:821-4.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47:1-33.
7. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34:223-9.
8. Flamm SL. Chronic hepatitis C infection. *JAMA* 2003;289:2413-7.
9. Mistik R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit* 2003. Ankara, 2002:9-55.
10. Anonymous. Management of hepatitis C. NIH Consens Statement 1997;15:1-41.
11. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al.; German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
12. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: Clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123:330-7.
13. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Am J Med* 1999;107:10-5.
14. NIH Conference. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000;132:296-305.
15. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, et al. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: Potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:3468-72.
16. Diepolder HM, Gerlach JT, Zachoval R, et al. Immuno-dominant CD4+ T-cell epitope within nonstructural protein 3 in acute hepatitis C virus infection. *J Virol* 1997;71:6011-9.
17. Nelson DR, Marousis CG, Davis GL, et al. The role of hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis C. *J Immunol* 1997;158:1473-81.
18. Rehermann B, Chang KM, McHutchison JG, Kokka R, Houghton M, Chisari FV. Quantitative analysis of the peripheral blood cytotoxic T lymphocyte response in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Invest* 1996;98:1432-40.
19. Zibert A, Meisel H, Kraas W, Schulz A, Jung G, Roggen-dorf M. Early antibody response against hypervariable region 1 is associated with acute self-limiting infections of hepatitis C virus. *Hepatology* 1997;25:1245-9.
20. Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: Quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992;66:3225-9.
21. Iken K, Koziel MJ. The immune response to hepatitis C virus in acute and chronic infection. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerrman AJ (eds). *Viral Hepatitis*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005:426-38.
22. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Thabut D, Moussali J. Progression of fibrosis. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerrman AJ (eds). *Viral Hepatitis*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2005:511-9.
23. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
24. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20:15-20.
25. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Ratziu V. FibroTest-FibroSURE: Towards a universal biomarker of liver fibrosis? *Expert Rev Mol Diagn* 2005;5:15-21.
26. Imbert-Bismut F, Messous D, Thibault V, et al. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:323-33.
27. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995;68:15-8.
28. Ferreira-Gonzalez A, Shiffman ML. Use of diagnostic testing for managing hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24(Suppl 2):9-18.
29. Sen GC, Ronsohoff RM. Interferon-induced antiviral actions and their regulation. *Adv Virus Res* 1993;42:57-102
30. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2004;126:703-14.
31. Dixit NM, Layden-Almer JE, Layden TJ, Perelson AS. Modelling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature* 2004;432:922-4.
32. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 2001;358: 958-65.
33. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
34. Perlman BL. Hepatitis C Update. *Am J Med* 2004;117:344-52.
35. Heatcote J, Main J. Treatment of hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2005;12:223-35.
36. Schalm SW, Weiland O, Hansen BE, et al. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: Analysis of individual patient data of six controlled trials. Eurohep Study Group for Viral Hepatitis. *Gastroenterology* 1999;117:408-13.

37. Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: Comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1374-9.
38. Kim AI, Saab S. Treatment of hepatitis C. *Am J Med* 2005;118:808-15.
39. Fornis X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;39:389-96.
40. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711-9.
41. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, Reichard O, Uhnö I, Weiland O; Swedish National Expert Panel for the treatment of chronic hepatitis C. Chronic hepatitis C: Updated Swedish consensus. *Scand J Infect Dis* 2003;35:445-51.
42. Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM, et al. Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels: Comparison of hepatic histology and response to interferon therapy. *J Infect Dis* 2000;182:1595-601.
43. Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Hepatology* 2002;36:973-7.
44. Ahmed A, Keeffe EB. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;126:1409-15.
45. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1700-5.
46. Pawlotsky JM. Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Semin Liver Dis* 2005;25:72-83.
47. Chen M, Sallberg M, Sonnerborg A, et al. Limited humoral immunity in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1999;116:135-43.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Reşat ÖZARAS

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

34303 Cerrahpaşa-İSTANBUL

Makalenin Geliş Tarihi: 30.09.2005

Kabul Tarihi: 06.10.2005