

# HCV İNFEKSİYONLARININ TEDAVİ BAŞARISINDA VİRAL FAKTÖRLERİN ÖNEMİ

Hakan ABACIOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR  
hakan.abacioglu@deu.edu.tr

## ÖZET

*Bu yazıda, HCV infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan pegile interferon ve ribavirine dirençte rol oynayan viral faktörler ele alınmaktadır. Bu faktörler arasında en önemlisi genotiptir. Ek olarak, viral kinetik, viral yük ve kritik bazı genlerdeki mutasyonlar ve genetik çeşitlilik düzeyinin tedavi yanıtlarında önemli olduğu gösterilmiştir. Yazının ikinci bölümünde doğrudan etkili ajanlara karşı direncin ortaya çıkmasına neden olan NS3/4A ve NS5A ve NS5B mutasyonları tanımlanmıştır.*

**Anahtar sözcükler:** direnç, doğrudan etkili ajanlar, hepatit C infeksiyonu, interferon, ribavirin

## SUMMARY

### The Role of Viral Factors in Treatment Responses to HCV Infections

*This paper is an overview of viral factors involved in the resistance to pegylated interferon and ribavirin used for the treatment of HCV infections. The genotype of the virus is the most important determinant of resistance. Viral kinetics, viral load, mutations in some critical genes and the genetic diversity of the virus variants are also involved in the resistance. The mutations associated with resistance to direct acting agents are also summarized.*

**Keywords:** direct acting agents, hepatit C infections, interferon, resistance, ribavirin

Kronik hepatit C virusu (HCV) infeksiyonlarının tedavisinde standart yaklaşım pegile (peg) interferon ve ribavirinin birlikte kullanılmasıdır<sup>(24)</sup>. Genotip (gt) 1, 4, 5 ve 6 için önerilen tedavi süresi 48 hafta, genotip 2 ve 3 için ise 24 haftadır. Bu tedavi ile kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranı gt 1 infeksiyonlarında % 50, gt 2 ve 3 infeksiyonlarında ise % 80 dolayındadır<sup>(22,38)</sup>. KVY oranlarının istenen düzeylerde olmaması, yeni ilaçların geliştirilmesi yönündeki çabalara ivme kazandırmıştır.

Bu çalışmada, peg-interferon + ribavirin tedavisine yanıtı belirleyen viral faktörlere ağırlıklı olarak değinilecektir. Bu bağlamda türümsümler (quasispecies), kompartmentalizasyon ve viral proteinlerin karşılıklı etkileşimleri ile oluşan viral ağlardan (network) söz edilecektir. Ayrıca, telaprevir ve bocaprevir direncine neden olan viral mutasyonlara da değinilecektir.

### Peg-interferon + ribavirin tedavisine yanıtı belirleyen viral faktörler

Kalıcı virolojik yanıtı (KVY) etkileyen konağa ve virüse ait çok sayıda faktör vardır (Tablo 1). Konağa ait faktörler arasında en önemlisi IL-28B genotipidir<sup>(8,54)</sup>. Ondokuzuncu kromozom üzerinde IL-28B'yi (ya da IFN-I-3) kodlayan genin 3 ile 8 kb yukarısında (upstream) yer alan bazı polimorfik yapıların (sırasıyla rs 12979860 ve rs 8099917) hem KVY hem de virüsün kendiliğinden temizlenmesi (spontaneous clearance) ile güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir<sup>(53)</sup>. Bu ilişkinin özellikle genotip 1 ve 4 HCV infeksiyonlarında belirgin olduğu<sup>(46)</sup>, genotip 2 ve 3 için geçerli olabileceği<sup>(37,40)</sup> ancak genotip 5 için geçerli olmadığı yönünde kanıtlar vardır<sup>(2)</sup>.

Diğer yandan, genotip 1 HCV ile infekte hastalarda KVY için en iyi belirleyicinin, tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz düzeye inmesi olduğu öne sürülmektedir<sup>(39)</sup>.

**Tablo 1.** KVV'yi olumsuz yönde etkileyen konağa ve virüse ait aktörler.

	Kaynak
Konağa ait faktörler	
IL-28B genotipi (C/C genotipi dışındaki genotiplere (C/T veya T/T) sahip olmaları düzeylerdeki karaciğer fibrozu	54
>40 yaş	42
Erkek cinsiyet	38
Artmış vücut kütle indeksi	32
İnsülin direnci	5
Hepatosteatoz	9
Afrika-kökenli Amerikalı olma (IL-28B genotipi ile ilişkili olabilir)	61
Virüse ait	4
Genotip 1 HCV	22, 28, 38
Tedavi sürecindeki viral kinetik	
• Tedavinin 4. haftasında hızlı viral yanıt olmaması	10, 20, 21
• Tedavinin 12. haftasında viral yükteki azalmanın <2 log olması	11, 19, 30
• Yüksek (tedavi öncesi) viral yük (>600,000 IU/mL) ?	31, 43, 60
• "Core" ve NS5A genlerindeki mutasyonların doğası (Genotip 1b için)	
• "Core" geninin 70. aminoasitinde arjinin ve 91. aminoasitinde lösin dışında herhangi başka bir aminoasitin bulunması	1, 13, 56
• NS5A içindeki ISDR bölgesinde aminoasit mutasyon sayısının az (<4) olması veya hiç olmaması	13, 15, 50

Buna ek olarak yapılacak IL-28B genotiplemesinin KVV'yi öngörme açısından sınırlı bir katkısı olduğu belirtilmektedir<sup>(18)</sup>. Gerek Avrupa gerekse de Amerika kökenli kılavuzlarda erken virolojik yanıtın tedavi yanıtını öngörmedeki önemine dikkat çekilmektedir<sup>(6,25)</sup>.

Tedavi başarısına etkili viral faktörler arasında en önemlisi genotiptir<sup>(27)</sup>. Birçok çalışma gt 1 HCV ile infekte olmanın tedavi başarısını olumsuz olarak etkilediğini göstermektedir<sup>(22,27,28,38)</sup>. Gt 1 HCV'nin interferon + ribavirin tedavisine neden daha dirençli olduğu ya da bu ilişkinin neden yalnızca kronik infeksiyonlarda tanımlanabildiği açık değildir. Bilindiği gibi, akut HCV infeksiyonlarında tek başına peg-interferon kullanılarak, genotipten bağımsız olarak, % 90'dan daha fazla KVV elde edilmektedir<sup>(6)</sup>. Dolayısıyla, genotipe bağlı direnç bir biçimde kronikleşme ile ilişkilidir. HCV'de kronikleşmenin mekanizması bilinmemekle birlikte infeksiyonun erken evrelerinde konak ve virüs arasındaki karmaşık etkileşimlere bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>(17)</sup>. Bu etkileşimde yer alan önemli unsurlardan biri konağın interferon yolağıyla ilgili yanıtlarıdır.

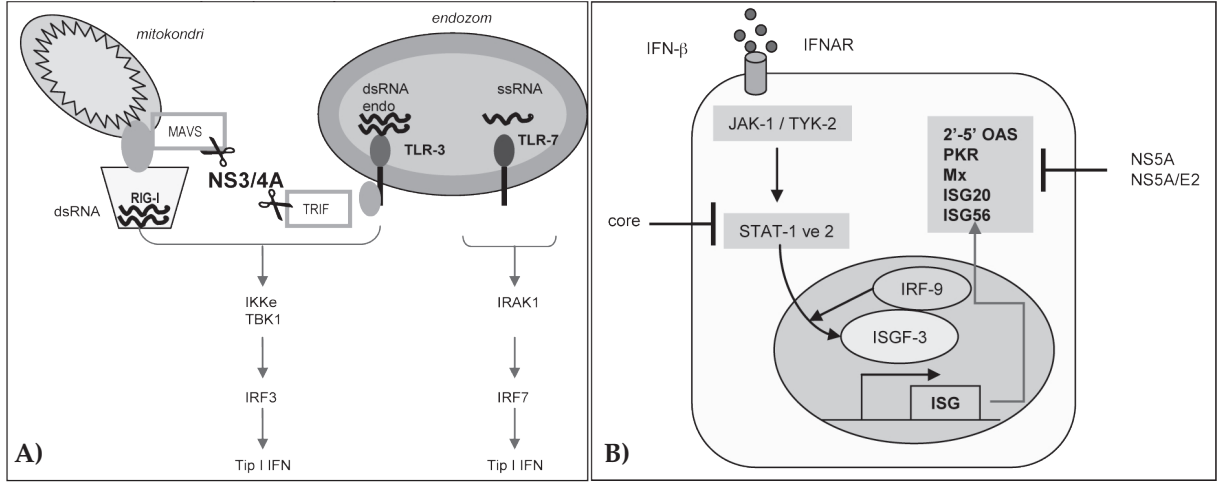
Bilindiği gibi virüslerin hücre zarlarında ve/veya sitozolde yer alan patern tanıyan reseptörler tarafından algılanması interferon yanıtını tetikler. İnterferon, hücre zar reseptörü olan IFNAR'a bağlanarak ISG (interferonla stimüle edilen genler) diye adlandırılan yüzlerce genin

transkripsiyonunu başlatır. ISG'ler virüslerin replikasyonlarını güçlü biçimde baskılayan karmaşık bir yanıtın temel yapı taşlarıdır. HCV'nin bu yanıtı engellemek üzere çok sayıda mekanizma geliştirmiş olması, interferon yanıtının bu virüs için önemli bir kısıtlayıcı faktör olduğunu düşündürmektedir (Şekil 1). Tedavi amacıyla dışarıdan verilen interferonun, kronik hastaların azımsanmayacak bir bölümünde KVV'ye neden olması bunu destekler niteliktedir. Benzer biçimde, ribavirinin<sup>(55)</sup> ve IL-28B geni tarafından kodlanan IFN-1-3'ün ISG'leri uyarak etki ettiğinin gösterilmiş olması interferon yanıtının önemini kanıtlamaktadır<sup>(8,45)</sup>.

İnterferon yanıtını farklı aşamalarda baskılayan NS3/4A, core, E2 ve NS5A proteinlerinin tedavi yanıtı ile ilişkisi yoğun biçimde araştırılmıştır. Bu çalışmalarda temel olarak, söz konusu genlerdeki genetik çeşitliliğin düzeyi ve/veya aminoasit değişikliklerine yol açan mutasyonların etkisi ele alınmıştır.

Genetik çeşitlilik, HCV'nin diğer birçok RNA virüsüne benzer biçimde, replikasyon hızının yüksek olması, buna karşın polimeraz enziminin hata düzeltme işlevinin bulunmaması ile ilişkilidir. Genetik çeşitlilik infekte bireylerde türümsü olarak adlandırılan birbirine benzer ancak aynı olmayan bir viral populasyonun ortaya çıkmasına neden olur. Bu populasyon içinde bağışık yanıtlardan ve antiviral tedaviden kaçabilen mutantlar da bulunabildiğinden,

Şekil 1. HCV'nin interferon yanıtının farklı basamaklarına etkisi.



(A) HCV NS3/4A proteolitik etkinliği sayesinde MAVS ve TRIF proteinlerini keserek sinyal iletimini ve dolayısıyla interferon yanıtını bozar, (B) İnterferon molekülleri hücrel reseptörlerine (IFNAR) bağlanır ve hücre içine sinyal iletilerek ISG yanıtı ortaya çıkar. "Core" proteini sinyal iletiminde rol alan STAT molekülünü, NS5A ve E2 proteinleri ise ISG'leri baskılayarak yanıtı engeller.

türümsümler bu tür seçici baskılar altında virüsün varlığını sürdürmesini sağlar.

Türümsümlere yönelik çalışmalarda sıklıkla HVR1 (E2 proteinin 1-27. aminoasitleri arasındaki aşırı değişken bölgesi) ve NS5A bölgelerindeki genetik değişkenlik ele alınmıştır<sup>(17)</sup>. HVR1'de tedavi öncesi genetik çeşitliliğin yüksek olması ile tedavi başarısızlığını ilişkilendiren çalışmalar kadar<sup>(33,47)</sup>, tersini öne sürenler de bulunmaktadır<sup>(16)</sup>. Yakın bir tarihte "ultradeep pyrosequencing" yaklaşımı ile yapılan bir çalışmada, tedaviye hızlı yanıt verenler ile veremeyenler arasında başlangıçta genetik çeşitlilikte fark yokken tedaviye başladıktan sonra ilk grupta çeşitliliğin (virüsün tüm genomik bölgelerinde) hızla azaldığı bildirilmiştir<sup>(42)</sup>.

Enomoto ve ark.<sup>(14)</sup> genotip 1b ile enfekte Japon hastalarda NS5A'nın karboksi ucunda 2209-2248. aminoasitler arasında yer alan ve bugün ISDR (interferon sensitivity determining region) olarak adlandırılan bölgede referans bir diziyeye (HCV-J) göre 4'den fazla aminoasit değişikliği olması ile tedavi yanıtının ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ilişki Amerikan ve Avrupalı hastalarla yapılan bazı çalışmalarda gösterilemese de, yapılan bir meta analiz ISDR mutasyonlarının tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır<sup>(44)</sup>. Bu etki, ISDR mutasyonlarının NS5A proteininde konformasyonel değişikliklere yol açarak NS5A ile PKR arasındaki etkileşimi

bozması ile ilişkili olabilir<sup>(34)</sup>. HCV subtip 1a, 1b ve 3a kökenlerindeki NS5A dizilerinin ele alındığı bir başka meta analizde ise NS5A proteinin 2253-2379. aminoasitleri arasındaki V3 bölgesinin tedavi yanıtını öngörmede ISDR'den daha etkin olduğu bildirilmiştir<sup>(12)</sup>.

Gerek E2 gerekse de NS5A proteinleri, bir ISG olan çift iplikli RNA ile aktive olan protein kinaz (PKR) ile etkileşen motifler içermektedir. E2 proteinin 659-670 aminoasitleri arasında kalan ve PePHD (PKR-eIF2α phosphorylation homology domain) olarak adlandırılan 12 aminoasitlik bu bölge PKR'yi inhibe etmektedir<sup>(52)</sup>. Genotip 1 virüslerde bu bölgenin PKR otofosforilasyon bölgesine benzerliği genotip 2 ve 3 virüslerden daha fazladır<sup>(27)</sup>. Diğer yandan, NS5A'nın karboksi ucunda 2209-2274 aminoasitler arasında yer alan PKR bağlanma bölgesinin PKR'yi bağlayarak etkisiz kıldığı düşünülmektedir<sup>(23)</sup>.

Yamasaki ve ark.<sup>(59)</sup>, NS5A'nın aminoasit bileşimi ve ikincil yapısının genotipler arasında farklı olduğunu ve bu farklılıkların NS5A'nın hücrel ve diğer viral proteinlerle etkileşimlerini değiştirerek tedavi yanıtını etkileyebileceğini öne sürmüştür.

Genotip 1 HCV ile enfekte hastalarda "core" geninin 70. aminoasitinde arjinin ve 91. aminoasitinde lösin dışında herhangi başka bir aminoasitin bulunması durumunda erken viro-

lojik yanıt elde etmek güç olmakta ve bu kişiler olasılıkla tedaviye yanıt vermemektedir<sup>(1,13,57)</sup>. Bu etki, "core" proteininin STAT1 ile etkileşerek interfeeron sinyalinin engellenmesi ile ilişkili olabilir<sup>(34,35)</sup>.

Türümsüler, virüsün hedef hücrelerinden farklı hücrelere de adaptasyonuna yardımcı olabilir. Kompartimentalizasyon olarak adlandırılan bu olgu, patogenez ve tedavide önemli olabilir. Yapılan çalışmalar, periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid dokular ve santral sinir sisteminde HCV'nin bulunabildiğini göstermektedir<sup>(17)</sup>. KVVY'ı olan hastalardan elde periferik kan mononükleer hücreleri naif lenfoid hücrelerle karşılaştırıldığında, naif hücrelere HCV'nin bulaşabildiği ve bunlarda replike oldukları gösterilmiştir<sup>(36)</sup>. Bu ve benzeri bulgular, karaciğer dışı dokularda infeksiyöz viral partiküllerin bulunabileceğini ve tedavi başarısını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

RNA virüslerinde mutasyonlar sık olsa da, genetik çeşitliliği kısıtlayan bazı faktörler vardır. Bunlardan biri kovaryans olarak da adlandırılan, RNA'nın katlanmasına bağlı olarak ortaya çıkan baz çiftleridir. RNA'nın yapısının stabil kalabilmesi için söz konusu baz çiftlerinin birlikte değişmesi gerekir. HCV genomunda da bu tür baz çiftleşmeleri yaygındır<sup>(51)</sup>. Tüm genom boyunca kovaryant dizilerin tanımlandığı bir çalışmada, tedaviye yanıt vermeyen hastalarda 3 kat daha fazla hidrofobik aminoasit çiftlerinin olduğu gösterilmiştir<sup>(3)</sup>. HCV subtip 1b dizileri ile yapılan diğer bir çalışmada, NS4'ün diğer viral proteinlerle etkileşimde merkezi bir rol oynadığı ve genom boyunca bazı kritik aminoasit pozisyonlarının varlığına dikkat çekilerek, bunların aşı ve antiviral tedaviler için uygun hedefler olabileceği belirtilmiştir<sup>(7)</sup>.

### **Doğrudan etkili ajanlara yanıtı belirleyen viral faktörler**

Virüsün hücre kültüründe üretilmesi ve viral proteinlerin yapısal özelliklerinin ayrıntılı biçimde tanımlanması, doğrudan etkili ajanlar (DEA) olarak da adlandırılan proteaz ve polimeraz inhibitörleri gibi yeni terapötiklerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bunlardan NS3/4A proteaz inhibitörü olan telaprevir ve bocaprevir, 2011 yılında ABD ve Avrupa'da genotip 1 infeksiyon-

larının tedavisinde peg-interfeeron ve ribavirine ek olarak kullanılmak üzere onay almıştır<sup>(48)</sup>. Çok sayıda DEA, halen klinik deneme aşamasındadır. Bunların dışında virüs replikasyonunda görev alan konakçı proteinlerini hedef alan siklofilin inhibitörleri ve silibinin gibi ajanların da denemeleri sürmektedir<sup>(26,58)</sup>.

HCV'nin türümsü doğası nedeniyle, tedavi öncesinde ortaya çıkan DEA'lara dirençli varyantlar tedavi ile birlikte seçilerek baskın tür haline gelebilir<sup>(29)</sup>. Önceden tedavi almamış hastaların proteaz inhibitörleri ile monoterapisi 15 gün içinde dirençli varyantların ortaya çıkması ile sonuçlanmıştır<sup>(49)</sup>. Bu varyantların tedavi öncesinde var oldukları yeni nesil dizileme yaklaşımları ile kanıtlanmıştır<sup>(57)</sup>.

Bugüne dek NS3 proteazda 6 ana mutasyonun (36, 54, 155, 156, 168 ve 170), NS5B polimerazda 15 mutasyonun (96, 282, 316, 365, 414, 419, 423, 448, 482, 494, 495, 496, 499, 554, 559) ve NS5A'da 5 ana mutasyonun (28, 30, 31, 58 ve 93) in vivo ya da in vitro farklı düzeylerde dirence neden oldukları gösterilmiştir<sup>(29)</sup>.

### **KAYNAKLAR**

1. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterfeeron plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels, *J Hepatol* 2007;46(3):403-10.
2. Antaki N, Bibert S, Kebbewar K et al. IL28B polymorphisms do not predict response to therapy in chronic hepatitis C with HCV genotype 5, *Gut* (2012).
3. Aurora R, Donlin MJ, Cannon NA, Tavis JE. Genome-wide hepatitis C virus amino acid covariance networks can predict response to antiviral therapy in humans, *J Clin Invest* 2009;119(1):225-36.
4. Brau N, Bini EJ, Currie S et al. Black patients with chronic hepatitis C have a lower sustained viral response rate than non-blacks with genotype 1, but the same with genotypes 2/3, and this is not explained by more frequent dose reductions of interferon and ribavirin, *J Viral Hepat* 2006; 13(4):242-9.
5. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J.

- High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C, *Hepatology* 2003;38(3):639-44.
6. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines, *Liver Int* 2012;32(Suppl 1):2-8.
  7. Campo DS, Dimitrova Z, Mitchell RJ, Lara J, Khudyakov Y. Coordinated evolution of the hepatitis C virus, *PNAS* 2008;105(28):9685-90.
  8. Clark PJ, Thompson AJ, McHutchison JG. IL28B genomic-based treatment paradigms for patients with chronic hepatitis C infection: the future of personalized HCV therapies, *Am J Gastroenterol* 2011;106(1):38-45.
  9. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C, *Hepatology* 2007;45(1):80-7.
  10. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C, *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S145-51.
  11. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C, *Hepatology* 2003;38(3):645-52.
  12. ElHefnawi MM, Zada S, El-Azab IA. Prediction of prognostic biomarkers for interferon-based therapy to hepatitis C virus patients: a meta-analysis of the NS5A protein in subtypes 1a, 1b, and 3a, *Viral J* 2010;7:130.
  13. Enomoto N, Maekawa S. HCV genetic elements determining the early response to peginterferon and ribavirin therapy, *Intervirology* 2010;53(1):66-9.
  14. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region, *J Clin Invest* 1995;96(1):224-30.
  15. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection, *N Engl J Med* 1996;334(2):77-81.
  16. Fan X, Mao Q, Zhou D et al. High diversity of hepatitis C viral quasispecies is associated with early virological response in patients undergoing antiviral therapy, *Hepatology* 2009;50(6):1765-72.
  17. Farci P. New insights into the HCV quasispecies and compartmentalization, *Semin Liver Dis* 2011;31(4):356-74.
  18. Ferenci B. Optimal treatment duration for patients with HCV genotype 1 infection, *J Viral Hepat* 2012; 19(Suppl 1):7-13.
  19. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response, *Gastroenterology* 2008;135(2):451-8.
  20. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman M, Messinger D, Zeuzem S. Rapid viral response is a more important predictor of sustained virological response (SVR) than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2008;48(Suppl 2):5A.
  21. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2011;55(1):69-75.
  22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
  23. Gale MJ Jr, Korth MJ, Tang NM et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein, *Virology* 1997;230(2):217-27.
  24. 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):1433-44.
  25. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update, *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.
  26. Guedj J, Dahari H, Pohl RT, Ferenci P, Perelson AS. Understanding silybinin's modes of action against HCV using viral kinetic modeling, *J Hepatol* 2012 Jan 13. [Epub ahead of print]
  27. Guillou-Guillemette HL, Vallet S, Gaudy-Graffin C et al. Genetic diversity of hepatitis C virus: impact and issues in the antiviral therapy, *World J Gastroenterol* 2007;13(17):2416-26.
  28. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose, *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
  29. Halfon P, Sarrazin C. Future treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals: is resistance important? *Liver Int* 2012;32(Suppl):79-87.
  30. Iino S, Tomita E, Kumada H et al. Prediction of treatment outcome with daily high-dose IFN  $\alpha$ -2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 1b and high HCV RNA levels: rela-

- tionship of baseline viral levels and viral dynamics during and after therapy, *Hepatol Res* 2004;30(2):63-70.
31. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kD)/ribavirin therapy, *Hepatology* 2006;43(5):954-60.
  32. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C, *J Hepatol* 2008;49(4):634-51.
  33. Koizumi K, Enomoto N, Kurosaki M et al. Diversity of quasispecies in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment, *Hepatology* 1995;22(1):30-5.
  34. Kumthip K, Pantip C, Chusri P et al. Correlation between mutations in the core and NS5A genes of hepatitis C virus genotypes 1a, 1b, 3a, 3b, 6f and the response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy, *J Viral Hepat* 2011;18:e117-25.
  35. Lin W, Kim SS, Yeung E et al. Hepatitis C virus core protein blocks interferon signaling by interaction with the STAT1 SH2 domain, *J Virol* 2006;80(18):9226-35.
  36. MacParland SA, Pham TN, Guy CS, Michalak TI. Hepatitis C virus persisting after clinically apparent sustained virological response to antiviral therapy retains infectivity in vitro, *Hepatology* 2009;49(5):1431-41.
  37. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C genotypes 2 or 3 who do not achieve a rapid virologic response, *Gastroenterology* 2010;139(3):821-7.
  38. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial, *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
  39. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A et al. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin, *Gastroenterology* 2010;138(7):2307-231.
  40. Moghaddam A, Melum E, Reinton N et al. IL28B genetic variation and treatment response in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection, *Hepatology* 2011;53(3):746-54.
  41. Myers RP, Patel K, Pianko S et al. The rate of fibrosis progression is an independent predictor of the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C, *J Viral Hepat* 2003;10(1):16-22.
  42. Nasu A, Marusawa H, Ueda Y et al. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing, *PLoS One* 2011;6(9):e24907.
  43. Neumann AU, Lam NP, Dahari H et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy, *Science* 1998;282(5386):103-7.
  44. Pascu M, Martus P, Höhne M et al. Sustained virological response in hepatitis C virus type 1b infected patients is predicted by the number of mutations within the NS5A-ISDR: a meta-analysis focused on geographical differences, *Gut* 2004;53(9):1345-51.
  45. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study, *Gastroenterology* 2010;138(4):1338-45.
  46. Rauch A, Rohrbach J, Bochud P-Y. The recent breakthroughs in the understanding of host genomics in hepatitis C, *Eur J Clin Invest* 2010;40(10):950-9.
  47. Saludes V, Bracho MA, Valero O et al. Baseline prediction of combination therapy outcome in hepatitis C virus 1b infected patients by discriminant analysis using viral and host factors, *PLoS One* 2010;5(11):e14132.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0014132>
  48. Sarrazin C, Hezode C, Zeuzem S, Pawlotsky J-M. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection, *J Hepatol* 2012;56(Suppl):S88-100.
  49. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir, *Gastroenterology* 2007;132(5):1767-77.
  50. Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S et al. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors, *Hepatology* 2008;48(6):1753-60.
  51. Smith DB, Simmonds P. Characteristics of nucleotide substitution in the hepatitis C virus genome: constraints on sequence change in coding regions at both ends of the genome, *J Mol Evol* 1997;45(3):238-46.
  52. Taylor DR, Shi ST, Romano PR, Barber GN, Lai MM. Inhibition of the interferon-inducible protein kinase PKR by HCV E2 protein, *Science* 1999;285(5424):107-10.
  53. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus, *Nature* 2008;461:798-802.
  54. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS 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):120-9.

55. Tokumoto Y, Hiasa Y, Uesugi K et al. Ribavirin regulates hepatitis C virus replication through enhancing interferon-stimulated genes and interleukin 8, *J Infect Dis* 2012 Feb 21[Epub ahead of print].
56. Toyoda H, Kumada T, Tada T et al. Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load, *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(6):1072-8.
57. Verbinnen T, Van Marck H, Vandenbroucke I et al. Tracking the evolution of multiple in vitro hepatitis C virus replicon variants under protease inhibitor selection pressure by 454 deep sequencing, *J Virol* 2010;84(21):11124-33.
58. Vermehren J, Sarrazin C. New HCV therapies on the horizon, *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):122-34.
59. Yamasaki LH, Arcuri HA, Jardim AC, Bittar C, de Carvalho-Mello IM, Rahal P. New insights regarding HCV-NS5A structure/function and indication of genotypic differences, *Virology* 2012;9:14.
60. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia, *J Hepatol* 2006;44(1):97-103.
61. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M 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):993-9.

*Eş Zamanlı Oturum: Panel 7 sunuları*

## **YENİ REHBERLER IŞIĞINDA ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI**

Yöneten: **Sercan ULUSOY**

- Komplike olmayan üriner sistem infeksiyonları:  
Rehberler yol gösterebiliyor mu ?  
**Hande ARSLAN**
- Komplike üriner sistem infeksiyonları ve rehberler  
**Hüsnü PULLUKÇU**
- Asemptomatik bakteriüri ve prostatitler  
**Hakan ERDEM**