

Akut ve Kronik Hepatit C Tedavisi

Prof. Dr. Sıla Akhan

*Kocaeli Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

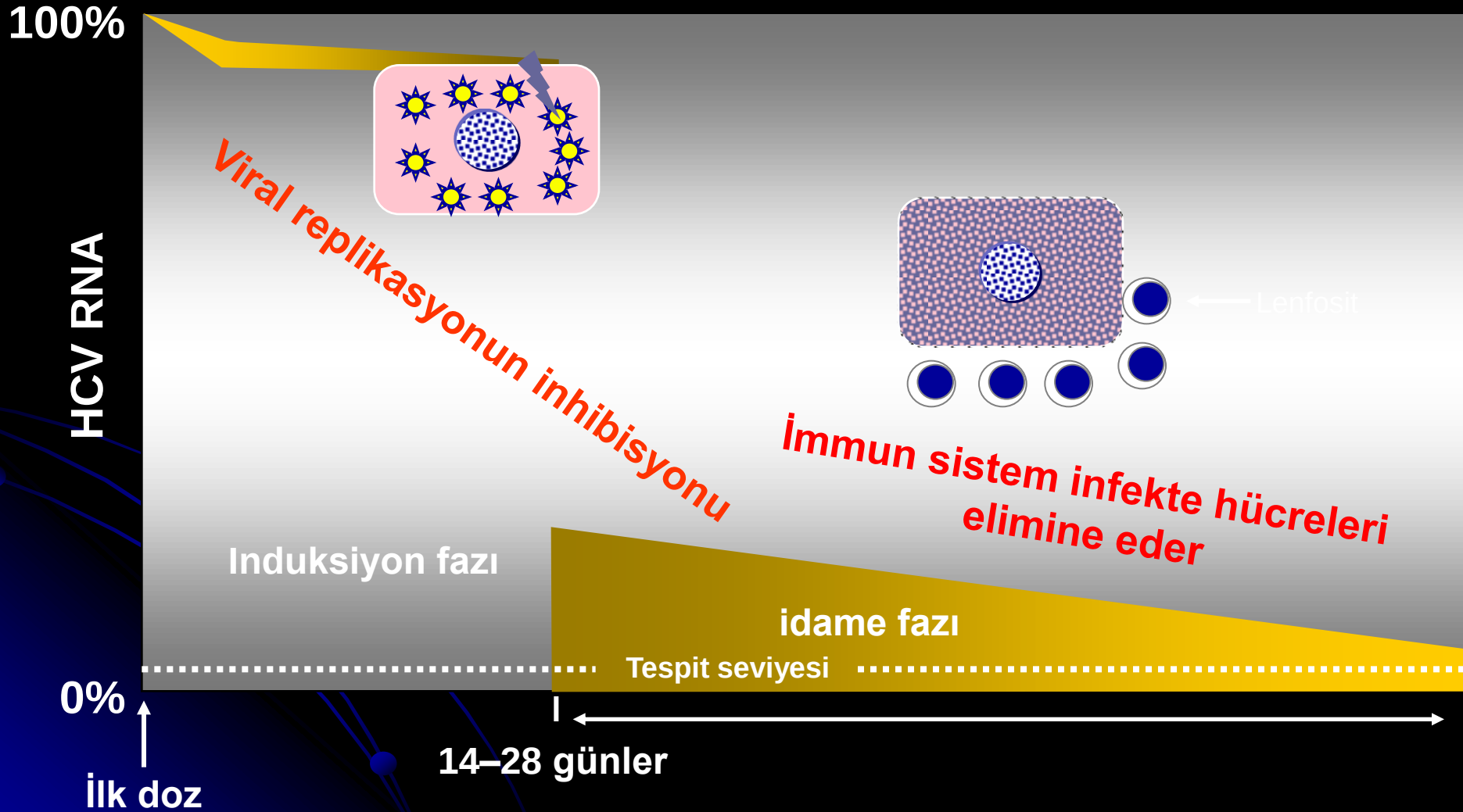
İnterferon

- Vücudumuzda normal immün yanıt sırasında sentezlenen biyolojik sitokinlerdir.
- Etkilerini immünmodülatör veya doğrudan antiviral olarak gösterir

İnterferonların biyokimyasal özellikleri:

Özellikler	İFN- α	İFN- β	İFN- γ
Subtip sayısı	>20	2	3
Mol ağırlığı (kD)	16-23	23	20-25
Başlıca hücre kaynağı	lökositler	fibroblast	T hücreleri
Başlıca indüktör	virus	virus	mitojen, antijen

Interferon- Viral inhibisyon ve immun yanıtın güçlenmesi



Etki mekanizmaları

- **Antiviral etki**

- Virusun hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe eder

- **İmmünomodülatör etki**

- Hücre yüzeyindeki major histokompatibilite antijenlerinin ekspresyonunu artırır
- Doğal öldürücü hücre aktivitesi artırır

- **Antiproliferatif etki**

- Normal hücrede dönüşümlü, neoplazik hücrede dönüşümsüz sitostaz yapar. Onkojen virusların transforme edici etkisini inhibe eder

Herhangi bir virusun hücreyi infekte etmesinden sonra saatler içinde yapılmaya başlanan İFN

- ATP'den viral mRNA'yı parçalayan endoribonükleazları aktive eden oligoadenilat bileşiği oluşturur
- Viral protein sentezi için gerekli elongasyon faktörünü etkisiz kılan bir protein kinazı indükler
→ virus replikasyonunu keser ve diğer virusların da hücreleri infekte etmesini önler
- İFN- γ ayrıca, makrofajları ve doğal öldürücü (NK) hücrelerini güçlü biçimde aktive eder

PEGİLAYON NEDİR?

- 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**

PEGİLE İNTERFERONLAR

- Klinik kullanımda pegile edilmiş iki İFN molekülü bulunmaktadır:
- **PEG-İFN α -2a (Pegasys “Roche”)**: İFN α -2a'nın (Roferon-A “Roche”) 4 majör pozisyonel izomer (Lys³¹, Lys¹²¹, Lys¹³¹, Lys¹³⁴) içeren 40kDa ağırlığında dallı mono-metoksi PEG molekülü konjugasyonu ile oluşturulmuştur.
- **PEG-İFN α -2b (Peg-intron “Schering”)**: İFN α -2b'nin (İntron-A ve Pen-intron “Schering”) 34. pozisyonundaki histidin aminoasidine 12kDa ağırlığında tek zincirli bir mono-metoksi PEG molekülü konjugasyonu ile oluşturulmuştur.

Tedavi

- Pegile interferon alfa 2a (180 μ g/hafta)
 - veya
- Pegile interferon alfa 2b (1,5 μ g/kg/hafta)

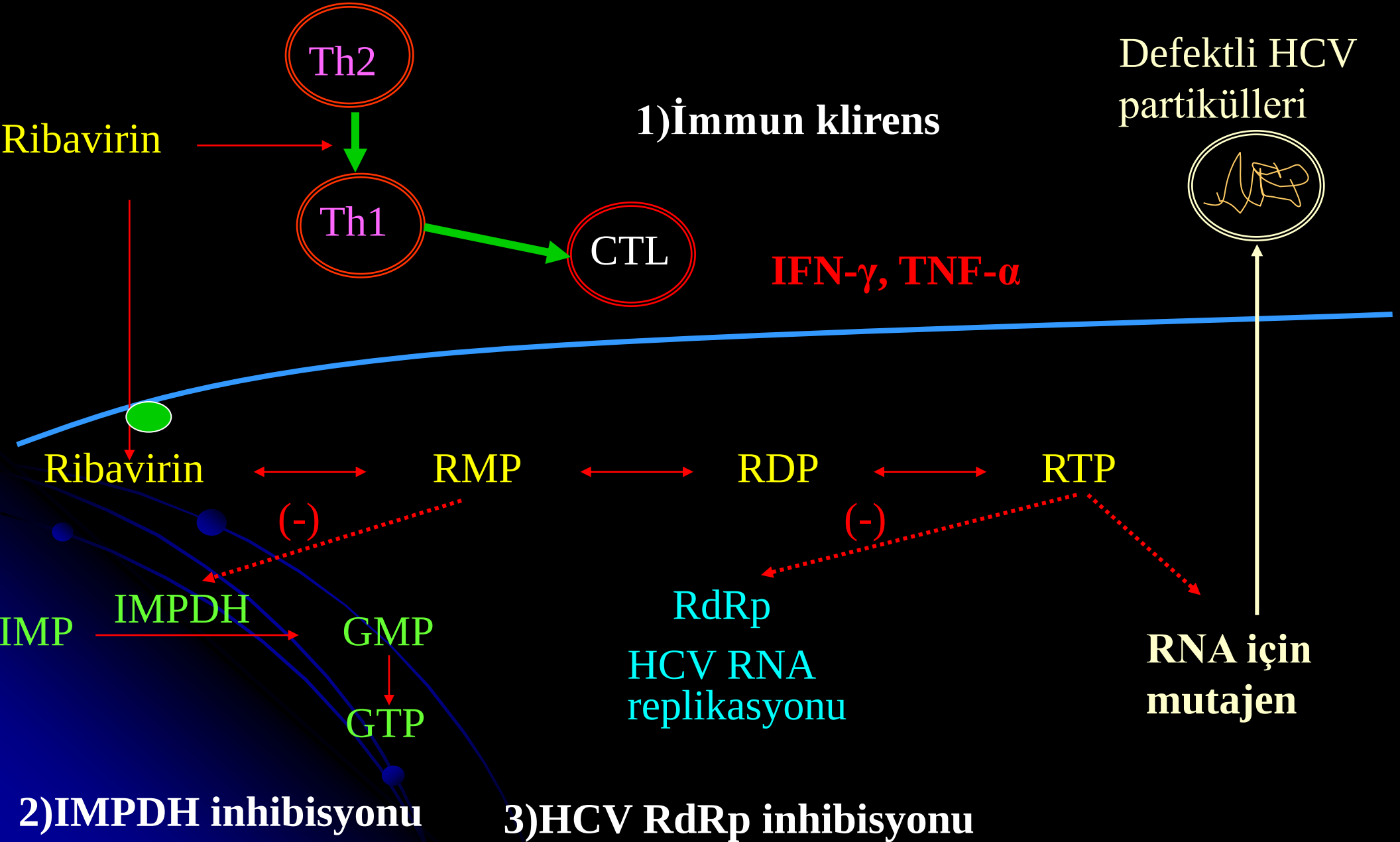


- Ribavirin
 - genotip 1,4,5,6: 1000-1200mg/gün
 - genotip 2,3: 800mg/gün

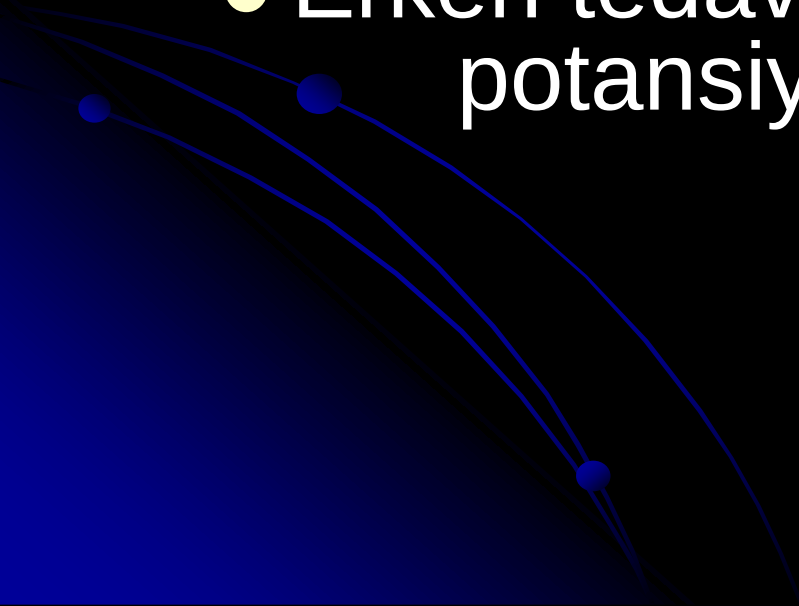
Ribavirin

- Sentetik bir **guanozin analogu** olan ribavirin, 1972 yılında sentezlenmiştir
- İn vitro antiviral aktivite çok sayıda RNA ve DNA viruslarına karşı gösterilmiştir
- Japonya hariç, Avrupa ve ABD'de, örneğin çocuklarda ağır respiratuvar sinsisyal virus enfeksiyonu gibi, birçok viral enfeksiyon için monoterapi olarak onay almıştır

Ribavirin'in etki mekanizmaları



Akut HCV infeksiyonu tedavisi

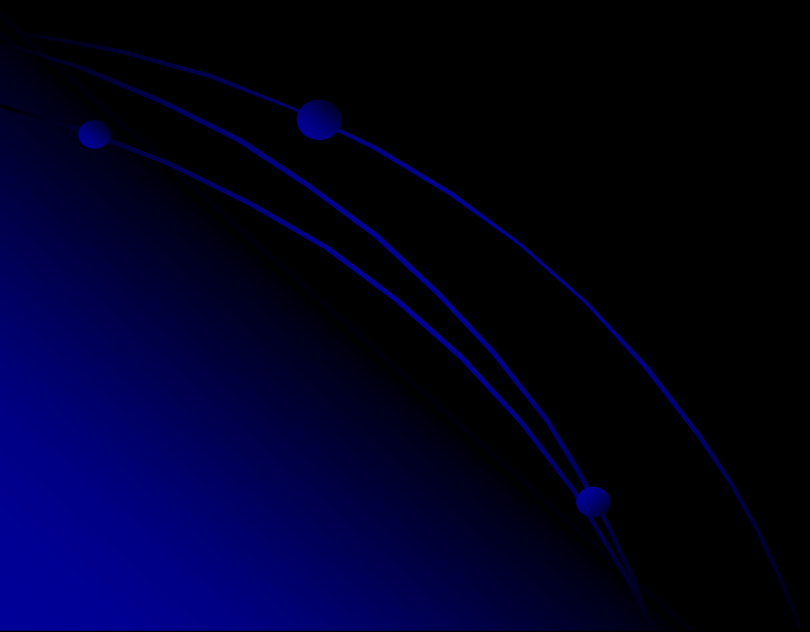
- Akut HCV infeksiyonunu yönetmek ve tedavi etmek tamamen erken HCV infeksiyonunun ilk 6 ayındaki doğal seyri ile çok bağlantılıdır
 - Erken tedavi spontan HCV temizlenme potansiyali ile iyi değerlendirilip başlanmalıdır
- 

Tedavinin zamanlaması

- HCV infeksiyonunu 8 haftada spontan olarak temizleyememiş olan hastalara tedavi verilebilir
- Tedavi başlangıcı için en ideali 8 hafta gibi görünmekle beraber, spontan kurtulma olasılığını göz ardı etmemek açısından 12 haftaya kadar ertelenebilir

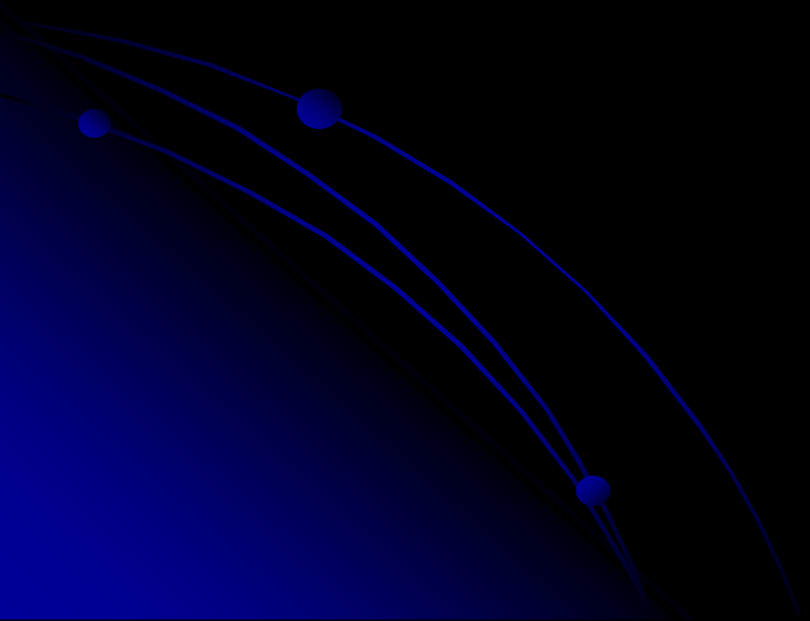
Ribavirin kombinasyonu

- Literatürde ribavirin eklenmesinin özel bir katkısının olmadığına dair de yayınlar mevcut olduğundan bu konuda bir sonuç söylemek zordur



Tedavinin süresi

- Genotip 1 olan ve başlangıç HCV RNA sayısı yüksek olan hastalarda tedavi süresinin 12 haftadan uzun tutulması ideali 24 hafta



Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C

Doris B. Strader,¹ Teresa Wright,^{2,3} David L. Thomas,⁴ and Leonard B. Seeff^{5,6}

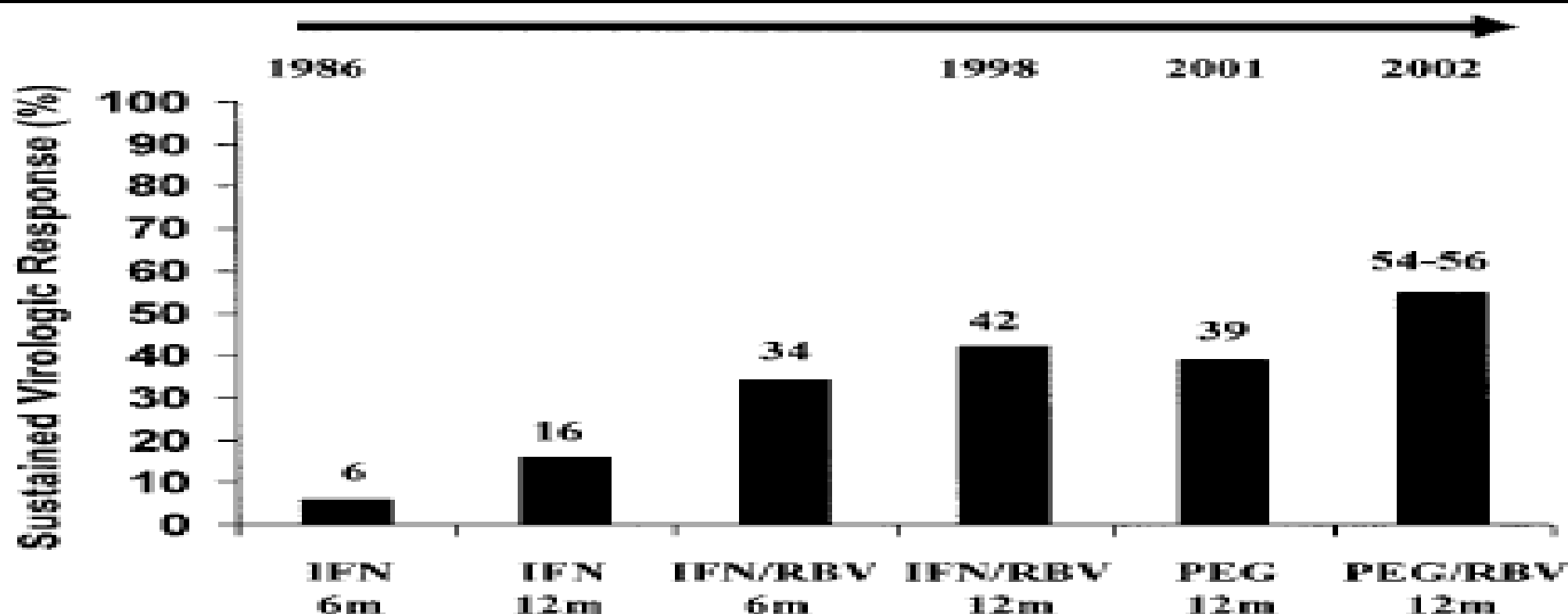
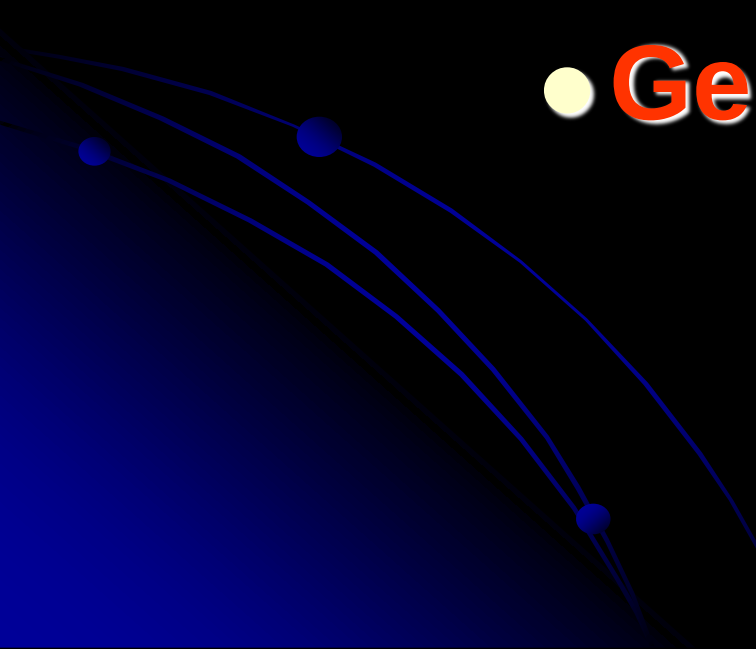


Fig. 1. Milestones in therapy of chronic hepatitis C. IFN, interferon; RBV, ribavirin; PEG, pegylated interferon; m, months.

Tanımlar

- **Hızlı virolojik cevap:** ilk 4 haftada HCV RNA negatifliği
- **Erken virolojik cevap:** ilk 12 haftada HCV RNA negatifliği ya da başlangıca göre 2 log düşüş olması
- **Yavaş cevaplılar:** HCV RNA'da ilk 12 haftada 2 log azalma olması, ama 24.haftada negatifleşmesi

Kalıcı viral cevap

- **Genotip 1: %42-52**
 - **Genotip 4: %66-72**
 - **Genotip 2/3: %76-80**
- 

From Bench to Bedside
Special Section Editor: A. Alberti

Hepatic gene expression and prediction of therapy response in chronic hepatitis C patients

Nazia Selzner¹, Limin Chen², Ivan Boroza², Aled Edwards²,
E. Jenny Heathcote³, Ian McGilvray^{1,2,*}

¹*Multiorgan Transplant Program, University Health Network, University of Toronto, 11C 1250 Toronto General Hospital,
585 University Avenue, Toronto, Ont., Canada M5G 2N2*

²*Banting and Best Department of Medical Research, University of Toronto, Toronto, Canada*

³*Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada*

● Erken virolojik yanıt elde edilenlerde KVY:

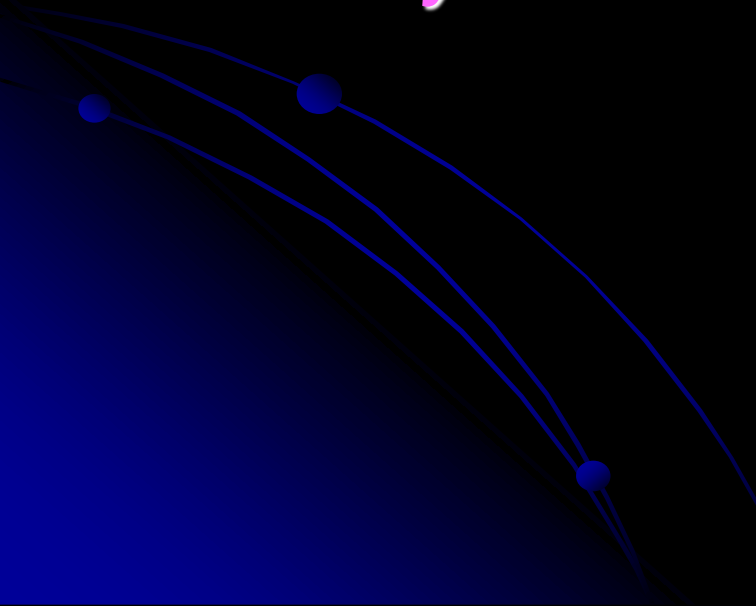
- Negatif prediktif değer:%100
- Pozitif prediktif değer:%72

● Hızlı virolojik yanıt elde edilenlerde KVY:

- Negatif prediktif değer:%61
- Pozitif prediktif değer:%90

Efficacy in Patients with Dose Reduction in Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C.

Arase Y, et al. Intervirology; 2008

- Tedavinin 4-20 haftası arasında PEGİNF ve /veya ribavirin dozunun azaltılması gerekirse kalıcı viral yanıt oranı etkilenir mi?
 - *Doz ayarlanması sırasında HCV RNA negatif ise KVV etkilenmiyor*
- 

Review article

Personalized therapy for chronic viral hepatitis C in the naive patient: How can we optimize treatment duration as a function of viral genotype?

Eric Nguyen-Khac^{a,*}, Dominique Capron^a, Sandrine Castelain^b,
Catherine François^b, Alain Braillon^a

^a *Service d'Hépatogastroentérologie et Réseau Hépatite C-Picardie Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens Place Victor Pauchet,
F-80054 Amiens cedex 01, France*

^b *Service de Virologie Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens Avenue Laennec Salouël, France*

Received 21 September 2006; received in revised form 17 January 2007; accepted 9 February 2007

Available online 9 July 2007

Prognostik faktörler

- Yaş
- Kilo
- Fibrozun derecesi
- Steatoz varlığı
- Viral yük
- Genotip
- **Tedavi süresi optimizasyonunda etkin olan faktör: genotip**

Treatment periods below 24 weeks for patients infected with genotypes 2 and 3

Authors	<i>n</i>	^a EVR _{w4} (%)	^b Type of study	PegIFN/week	ribavirin/d	^c SVR _{short}	^d SVR _{w24}	<i>p</i>
Dalgard et al. [16]	122	Negative PCR (78%)	(NR) 14 w vs. 24 w	α2b 1.5 µg/kg	0.8–1.4 g	90%	56%	ns
Mangia et al. [17]	283	Negative PCR (64%)	(R) 12 w vs. 24 w	α2b 1 µg /kg	1–1.2 g	85%	76%	ns
von Wagner et al. [18]	153	Negative PCR (93%)	(R) 16 w vs. 24 w	α2a 180 µg	0.8–1.2 g	82%	80%	ns
Shiffman et al. [19]	1469	Negative PCR (nd)	(R) 16 w vs. 24 w	α180 µg	0.8 g	65%	76%	<0.001

^a EVR_{w4}: early virological response at treatment week 4.

^b R: randomized, NR: non-randomized.

^c SVR_{short}: sustained virological response in a short treatment regimen.

^d SVR_{w24}: sustained virological response after 24 weeks of treatment.

Genotip 2 ve 3 için tedavi süresi 24 hafta olarak kabul edilmektedir

Treatment periods below 48 weeks for patients infected with HCV genotype 1

Authors	<i>n</i>	^a EVR _{w4}	^b Type of study	Genotype(s)	PegIFN/week	ribavirin/d	^c SVR _{w24}	^d SVR _{w48}
Zeuzem et al. [20]	235	Negative PCR	NR	1	α2b 1.5 µg/kg	0.8–1.4 g	89%	85%
Jensen et al. [21]	729	Negative PCR	R (retro)	1	α2a 180 µg	0.8–1.2 g	91%	88%
Ferenci et al. [22]	424	Negative PCR	R	1&4	α2a 180 µg	1–1.2 g	80%	–
Berg et al. [23]	433	Negative PCR	R	1	α2b 1.5 µg/kg	0.8–1.4 g	80%	–

^a EVR_{w4}: early virological response at treatment week 4.

^b R: randomized, NR: non-randomized.

^c SVR_{w24}: sustained virological response after 24 weeks of treatment.

^d SVR_{w48}: sustained virological response after 48 weeks of treatment.

HVY olan ve olmayanlar birlikte bakıldığında; KVC:
Zeuzem et.al.çalışmasında %50 vs %71,
Jensen et.al. %%23 vs %44

Genotip 1'de tedavi 72 haftaya uzatılmalı mı?

- Kalıcı viral cevap açısından 48 ve 72 hafta arasında fark yok %53 vs %54
 - Ancak relaps oranları 72 hafta tedavi alanlarda daha düşük: %40 vs %64; $p=0.021$
 - Berg et al. *Gastroenterology*; 2006
- Yavaş cevaplılarda;
 - Kalıcı viral cevap 48 ve 72 hafta arasında anlamlı fark var: %32 vs %45; $p<0,01$
 - Sanchez-Tapias et al. AASLD abstract, *Hepatology*; 2004

Tedavi süresi

- **Genotip 1:**

- Ancak HCV RNA < 600000 IU/mL, 4.haftada HCV RNA negatif ise 24 hafta olabilir
- Yavaş cevaplıların 72 haftaya uzatılması faydalı olabilir

- **Genotip 2/3:**

- 24 hafta olmalı, daha kısa süreler relapsı artırıyor

- **Genotip 4:**

- 48 hafta

Peginterferon alfa-2a/ribavirin in hepatitis C virus patients nontolerant or nonresponsive to peginterferon alfa-2b/ribavirin

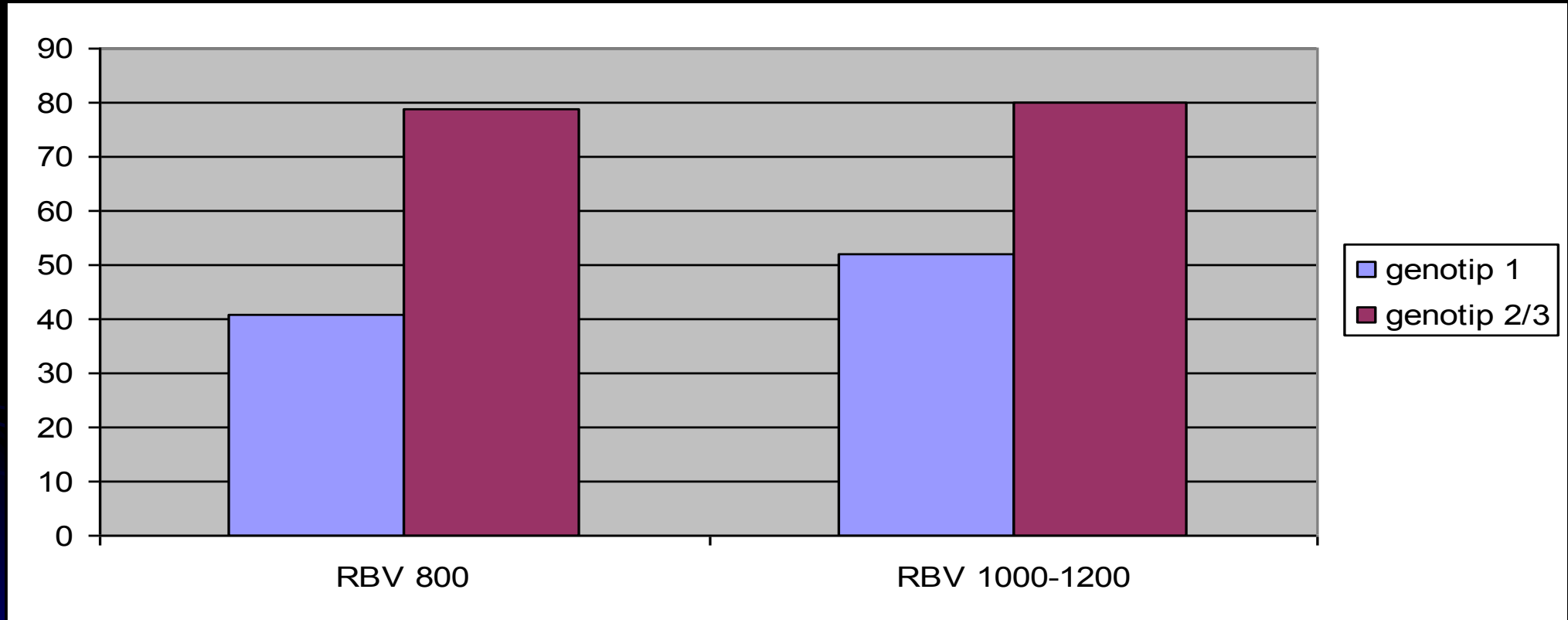
V. K. RUSTGI*, S. ESPOSITO†, F. M. HAMZEH‡ & M. L. SHIFFMANS

PEGİNF alfa2b ve ribavirin ile EVY elde edilmeyen 32 ve tolere edemediği için tedavisi kesilen 25 hastaya PEGİNF alfa2a ve ribavirin verilmiş

EVY elde edilmeyen grupta: %13'ünde EVY, sadece %3'ünde KVY elde edilmiş

Tolere edemeyen grupta: %92'sinde EVY, sadece %56'sında KVY elde edilmiş

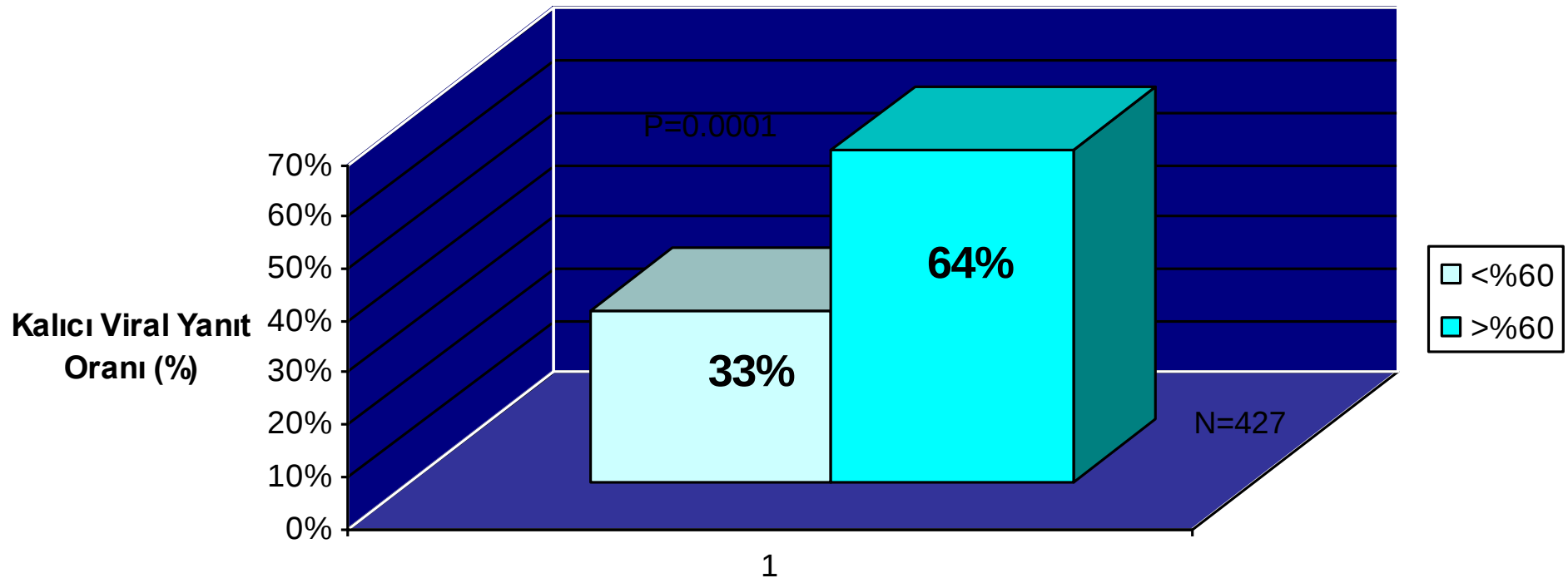
PEGİNF alfa 2a + ribavirin dozu



Hadziyannis et al., Ann Intern Med 2004

Ribavirin dozuna devam edildiğinde yüksek KVV oranları

Genotip 1 hastalar



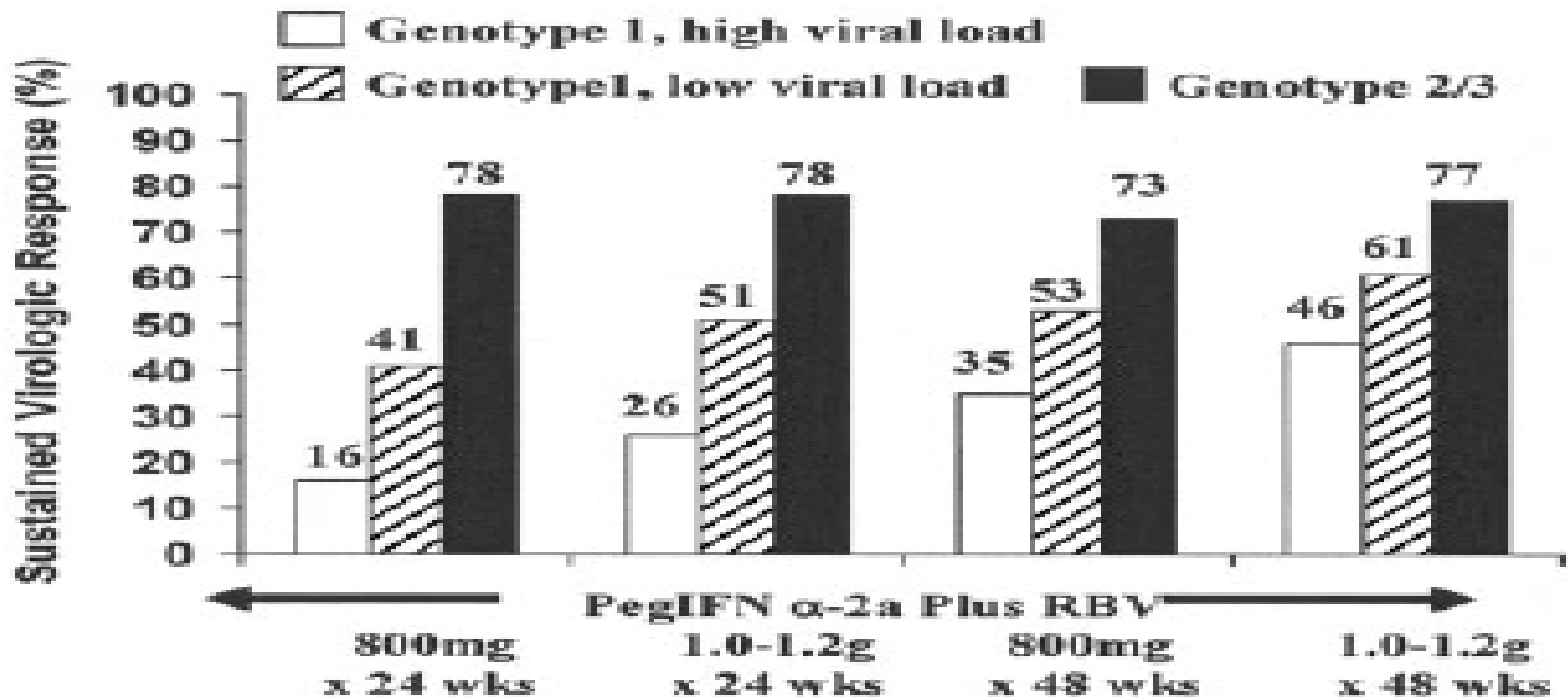


Fig. 4. Sustained virologic response rates in recipients of peginterferon alfa-2a (PegIFN) and 2 different doses of ribavirin (RBV) for 24 or 48 weeks.³³

Genotip, yüksek viral yük ve ribavirin dozu etkileşimi

Genotip 1

Anti HCV pozitif



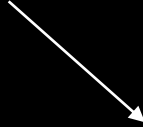
HCV RNA, genotip tayini



Karaciğer biyopsisi



**Portal fibrozdan fazla
Tedavi**



**Fibroz yok, ya
da sadece
portal fibroz
Tedavi yok**

**Pegile interferon α +
ribavirin**



12.Haftada HCV RNA



En az 2 log azalma



48 hafta tedavi

2 log azalma olmaması



Tedavi kesilir

Title: **The response to pegylated interferon-alpha 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection**

Article Type: Original Paper

Sıla Cetin Akhan¹, Betül Kalender², Mehtap Ruzgar¹

Grup I: 47 kronik hepatit C hastası

Grup II: 12 kronik hepatit C+hemodiyaliz hastası

Tedavi:

Grup I pegile interferon alfa 2a 180 μ g ve ribavirin

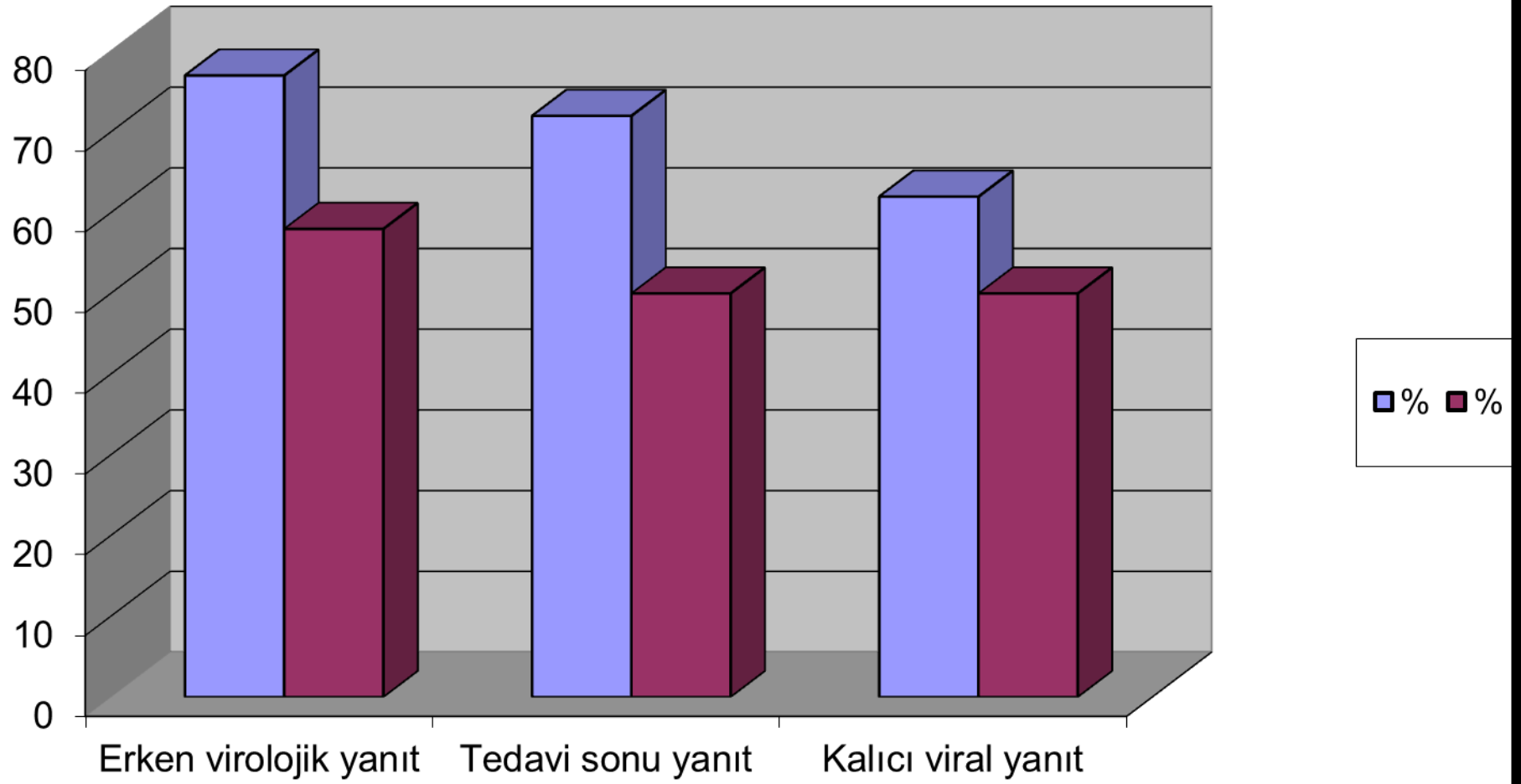
Grup II: pegile interferon alfa 2a 135 μ g

Yan etkiler:

Grup I: myalji %53

Grup II: trombositopeni %25

Akhan SC et.al. *Infection*; 2008



Yakın takip gerektirmekle beraber KVV, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla benzer bulundu

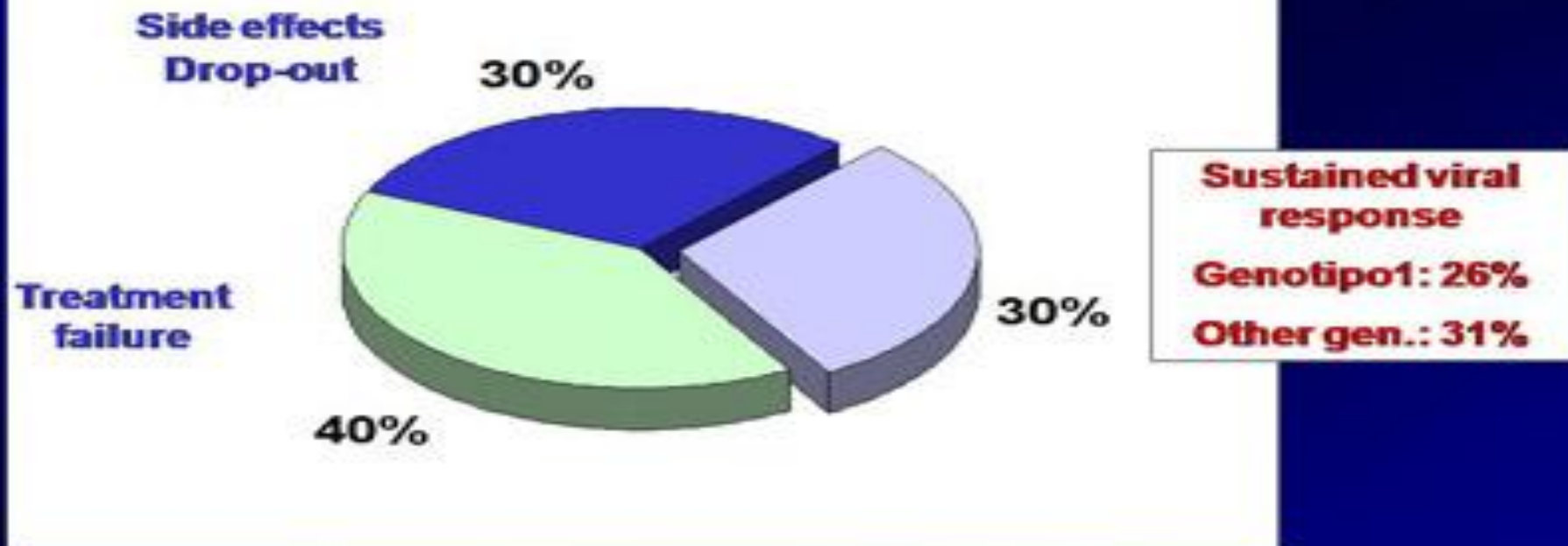
Hemodiyaliz hastalarında tedavi başarısı

- Martin et al. farmakokinetik çalışması
 - PEG İNF alfa 2a'nın adsorpsiyon ve dağılımı, **kronik böbrek hastaları ile normal renal fonksiyonu** olan erişkinlerde benzer bulunmuştur
 - PEG İNF alfa 2a 135µg, normal böbrek fonksiyonu olan kişide 180µg ile sağlanan serum düzeyini sağlamaktadır

Interferon in dialysis patients

More effective in dialysis than in normal population but more side effects

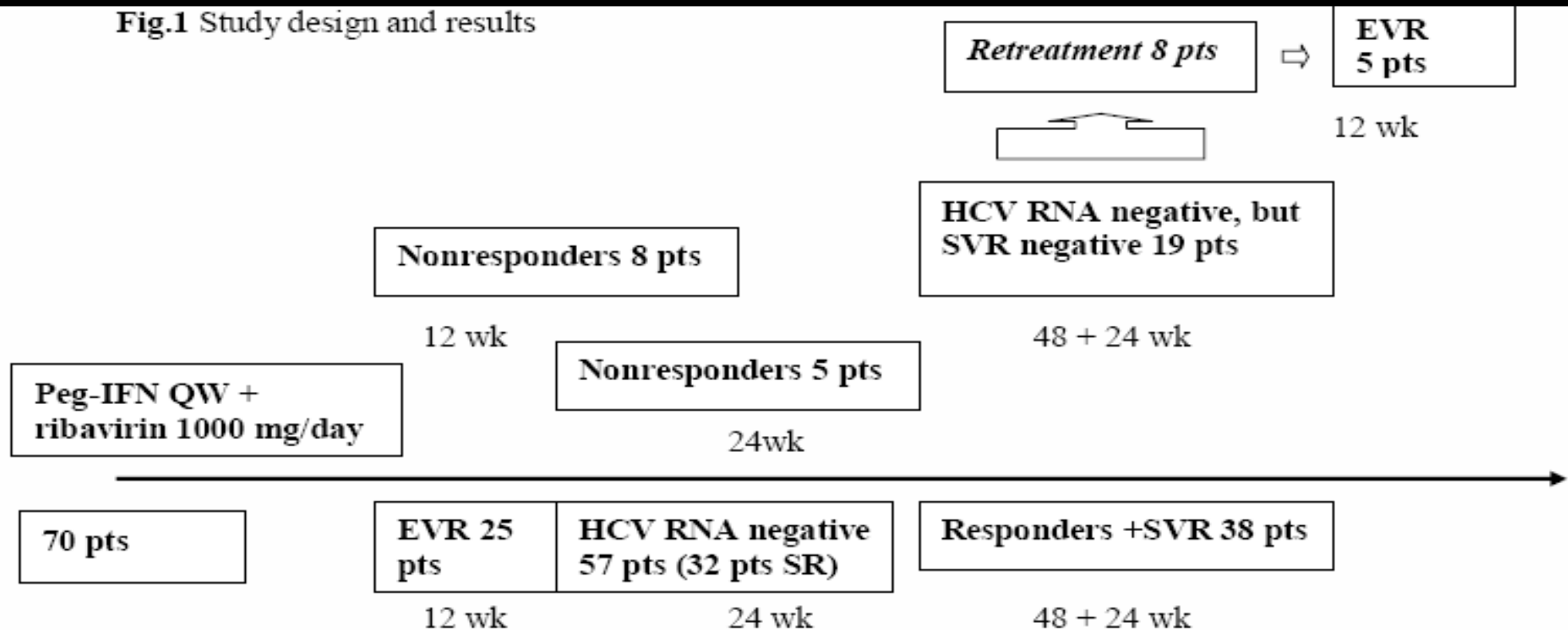
3MUx3/semana. 152 casos en 8 centros



MW Russo, Am J Transpl 2003.

ORIGINAL ARTICLE: The sustained virologic response of nonresponder hepatitis C virus patients with retreatment

Fig.1 Study design and results



EVR: early virologic response; SR: slow responders; SVR: sustained viral response

REVIEW ARTICLE

Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV

Tarik Asselah and Patrick Marcellin

Hepatology Department, AP-HP, University Paris Diderot 7 and INSERM U773, CRB3, Beaujon Hospital, Clichy, France

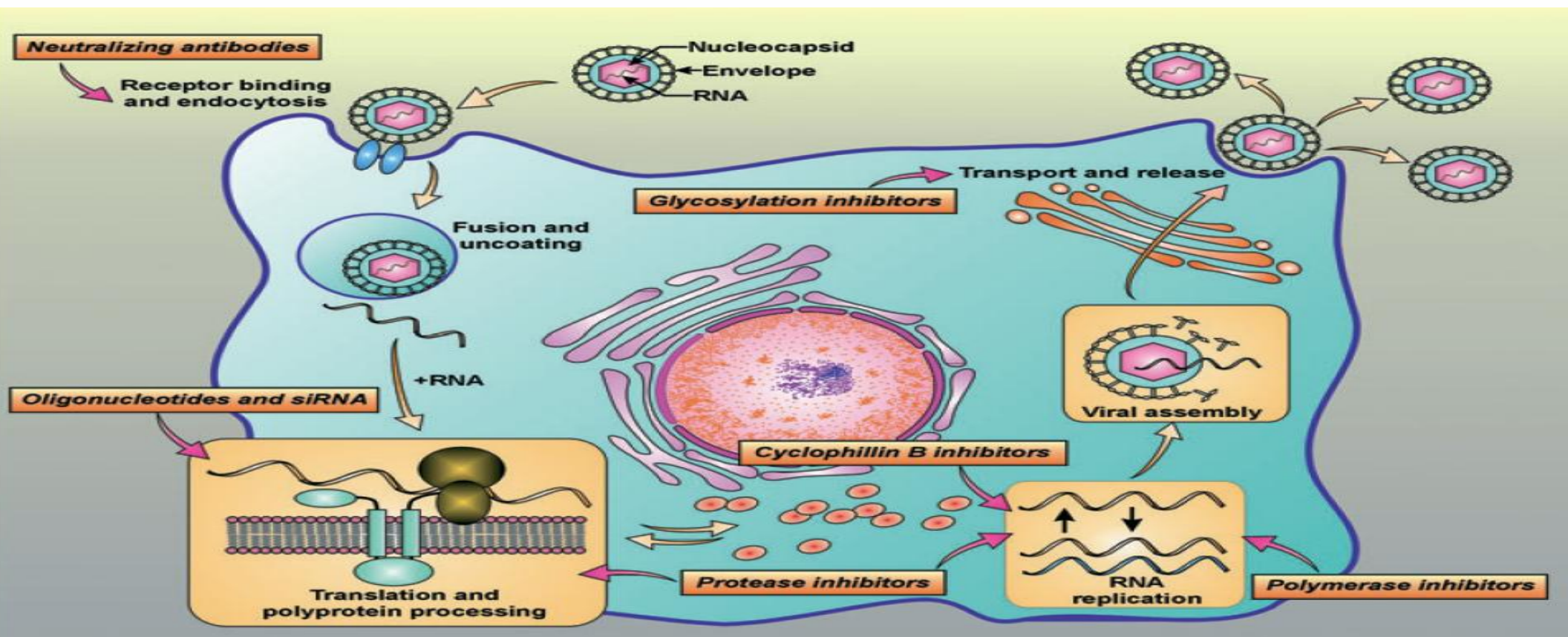
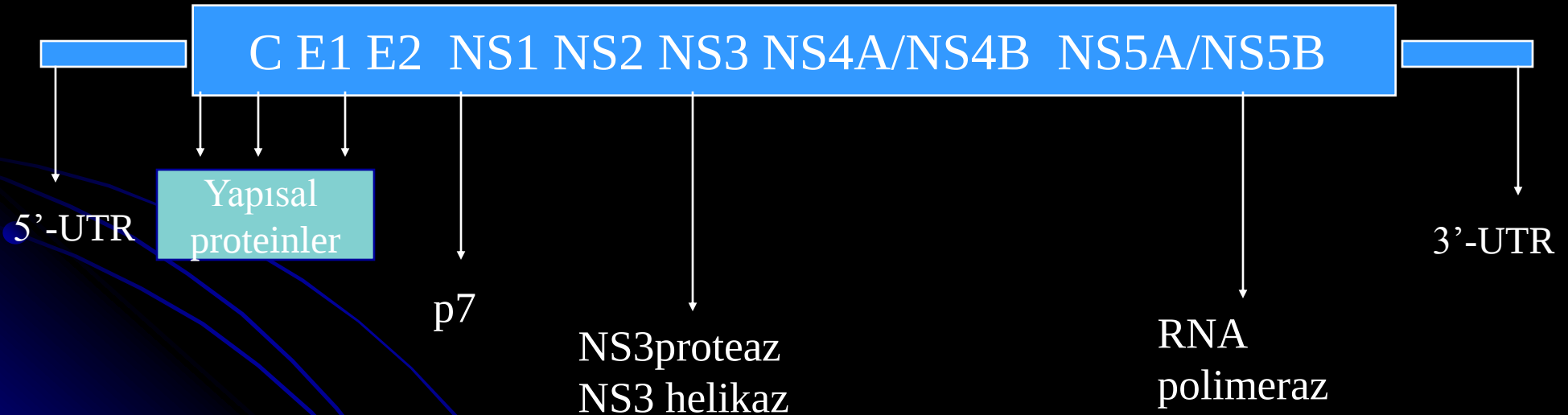


Fig. 1. Hepatitis C virus (HCV) viral cycle. The HCV lifecycle starts with virion attachment to its specific receptor (not clearly identified). The HCV RNA genome serves as a template for viral replication and as a viral messenger RNA for viral production. It is translated into a polyprotein that is cleaved by proteases. Then, viral assembly occurs. Potentially, each step of the viral cycle is a target for drug development.

Proteaz inhibitörleri
Telaprevir, Boseprevir

Polimeraz inhibitörleri
Valopisitabin



HCV, virus replikasyonu için en az dört enzim kodlamaktadır.

NS2/3 otoproteaz,

NS3 helikaz,

NS3/4A serin proteaz

NS5B RNA'ya bağlı RNA polimeraz

- Özellikle son iki tanesine yönelik spesifik inhibitörler geliştirilmesi için çalışılmaktadır

Tedavi seçenekleri

- HCV'yi spesifik inhibe edenler:
 - HCV proteaz inhibitörleri
 - HCV polimeraz inhibitörleri
- Diğerleri:
 - Yeni İFN
 - Ribavirin benzeri daha az toksik olan ilaçlar

Proteaz inhibitörleri

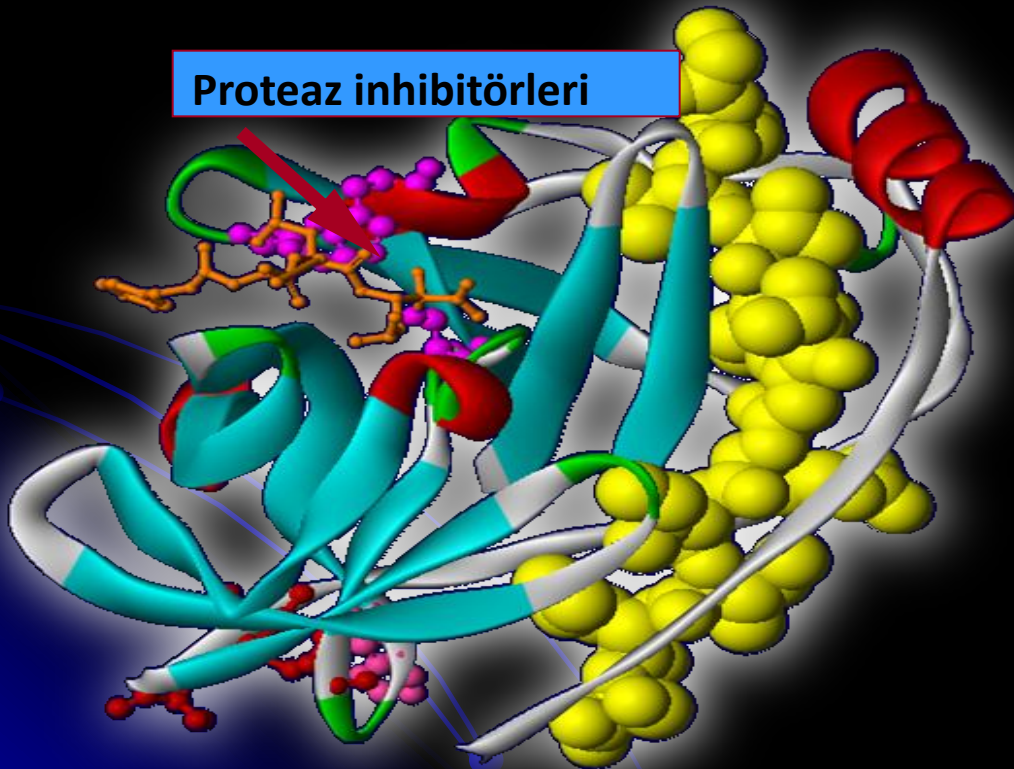
- Telaprevir
- Boseprevir
- Diğerleri
 - Danoprevir
 - Vaniprevir
 - Narlaprevir

2012'de beklenenler

Proteaz inhibitörleri:

Boceprevir
(3x800mg)

Telaprevir
(3x750 mg)



Kompanse sirozu olan genotip I hastalarda (karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde olanlar) peginterferon + ribavirin + telaprevir tedavisi başlanabilir. Tedavi süresi 48 haftadır. Telaprevir 12 haftadan daha uzun süre kullanılamaz.”

İnterferon veya pegileinterferon monoterapisi alan ve cevapsız olan hastalarda tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak pegileinterferon + ribavirin tedavisi verilebilir.

İnterferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV RNA yeniden pozitifleşen) hastalarda bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.

a) Yeniden interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisi alabilirler. 16. haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12. haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır. Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.

b) Pegileinterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler. Bu hastalarda tedavinin 4. haftasında HCV RNA bakılır.

1- Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanır.

2- Tedavinin 4. haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başlandıktan sonra 12. hafta sonunda HCV RNA düzeyleri 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24. haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28. hafta sonunda kesilir.”

Proteaz inhibitörleri

Telaprevir (Incivo, Incivek) ve boseprevir (Victrelis) FDA tarafından Mayıs 2011'de kronik hepatit C genotip 1 enfeksiyonunun tedavisi için pegile interferon ve ribavirin ile birlikte kullanılmak üzere onay almıştır

Her ikisi de tek başlarına kullanılamaz

Proteaz inhibitörleri

Erişkin kompanse karaciğer hastalığında, siroz dahil; tedavi almamış naif veya interferon bazlı bir tedavi almış hastalarda kullanılabilir



Her ikisi de HCV replikasyonu için gerekli olan NS3/4A serin proteaz enziminin inhibitörüdür

Yanıtı Dayalı Tedavi “Response Guided Therapy” Tanımlamalar

Hızlı virolojik cevap “RVR”:

4.haftada HCV RNA negatif

Uzamış RVR “eRVR”:

4.ve12.haftada HCV RNA negatif

Erken virolojik cevap “EVR”:

12.haftada HCV RNA > 2 log

Tam EVR “cEVR”:

12.haftada HCV RNA negatif

Yavaş virolojik cevap “SVR”:
24.haftada negatif

12.haftada HCV RNA > 2 log,

Cevapsızlar “NR”:

12.haftada HCV RNA < 2 log

“Null” Cevap:

12.haftada HCV RNA < 1 log

Farmakokinetik

İnce barsaktan emilir

Optimal kullanım için az yağlı olmayan bir yemekle birlikte içilmelidir

Birlikte pegile interferon kullanımı telaprevirin plazma konsantrasyonlarını artırır

Ribavirin ise etkilemez

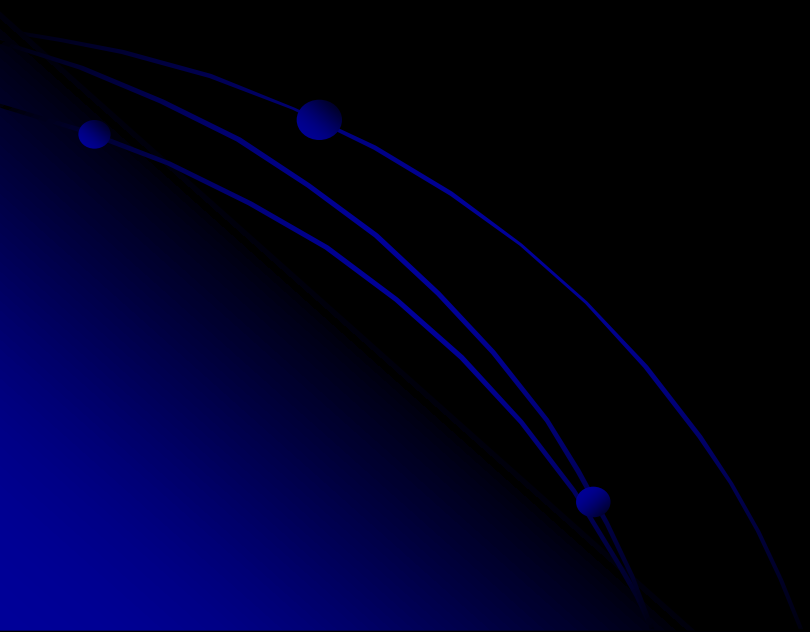
İn vitro çalışmalar P glikoprotein (P-gp) ve CYP3A için substrat ve inhibitör olduğunu göstermektedir; bunun da klinik açıdan önemli ilaç etkileşimlerini getirebileceğini unutmamak gerekmektedir

Yan etkiler

Döküntü %51 ama %5 ilaç kesilmesi gerektirmiş

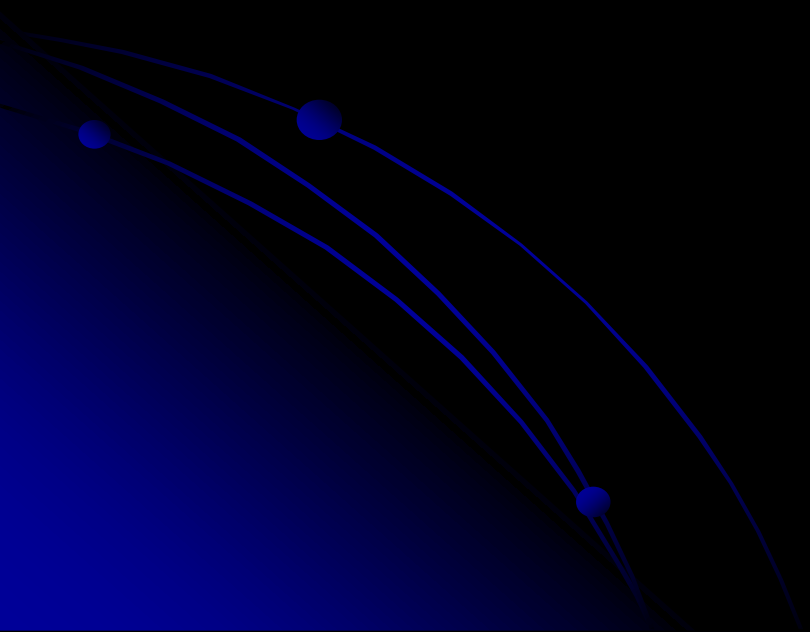
Kaşıntı (anorektal)

Anemi %36 (PR %17; boseprevir ile %40-50)



İlaç etkileşimleri

www.hep-druginteractions.org



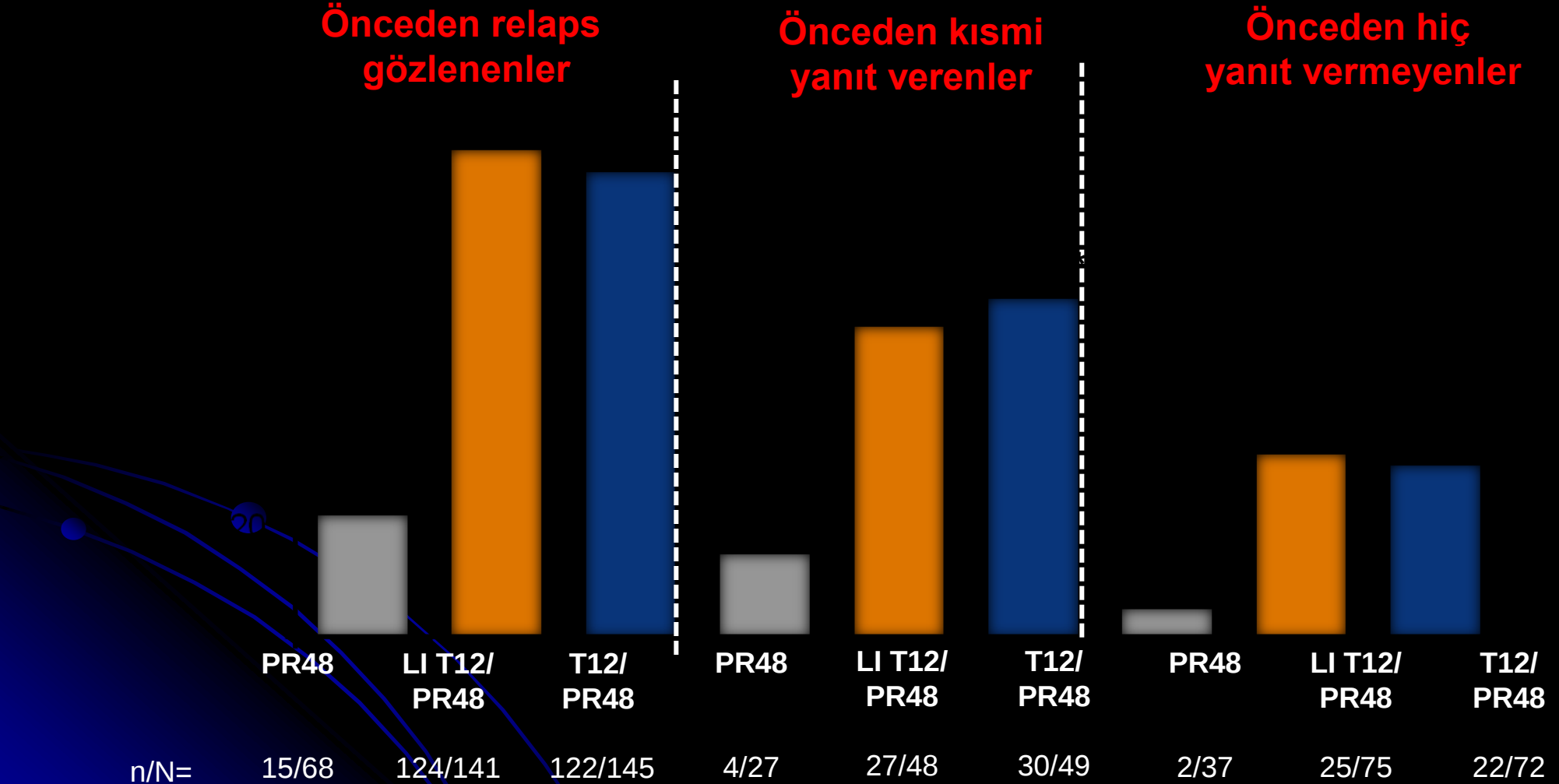
Birlikte kullanımı kontrendike olan ilaçlar

Ergo alkaloidleri, alfozosin, atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pimozyd, pulmoner hipertansiyon (sildenafil veya tadalafil), oral midazolam, triazolam,

rifampin

Östrojen içeren oral kontraseptifler telaprevir ile kullanıldığında etkisiz

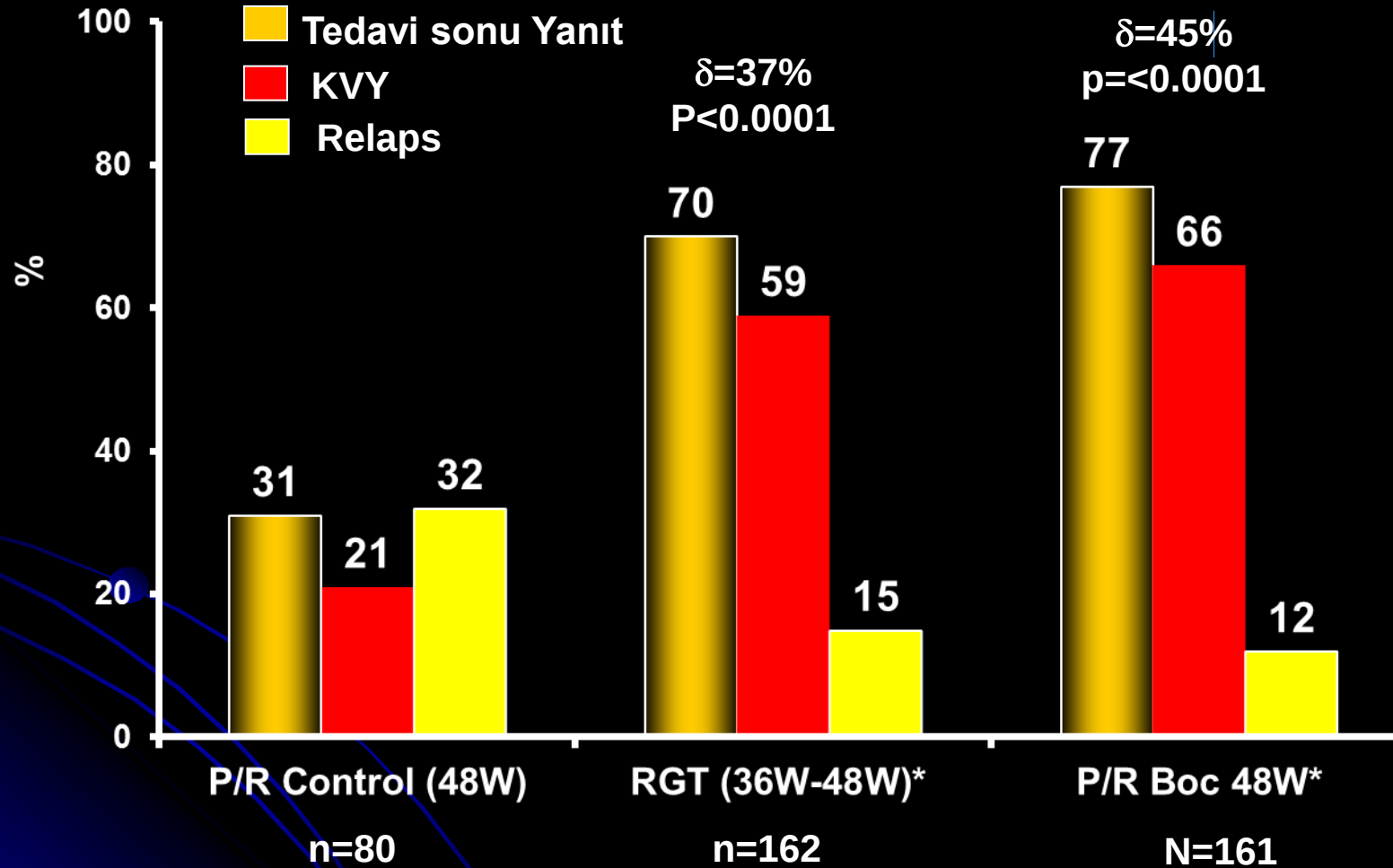
REALIZE : Önceden relaps gözlenenlerde, kısmi yanıt verenlerde ve hiç yanıt vermeyen hastalarda KVVY oranları



*p<0.001; PR48'e karşın

Virolojik tam iyileşme olarak kabul edilen SVR, 72. Hafta vizit penceresi içindeki son gözlemlerde HCV RNA <25 IU/mL olarak tanımlanmıştır. Verilerin eksik olması halinde, takibin 12. Haftasından itibaren son HCV RNA veri noktası kullanılmıştır

RESPOND Etkinlik :KVY



•Boseprevir PEG-IFN α -2b + ribavirinle 4 hafta lead-in sonrası tedaviye eklenmiştir.

Polimeraz inhibitörleri

- Nükleosid analogları
 - Valopisitabin

Yüksek genetik bariyer
Bütün genotiplere etkili
Faz II'de iki ilaç var

- Non nükleosid analogları

Düşük genetik bariyer
Genotipe bağımlı
Faz II'de çok ilaç var

Accepted Manuscript

Review

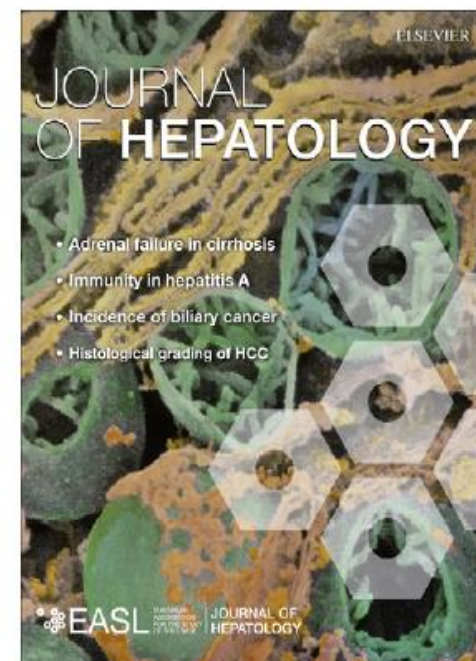
Hepatitis C virus Resistance to Protease Inhibitors

Philippe Halfon, Stephen Locarnini

PII: S0168-8278(11)00079-1

DOI: [10.1016/j.jhep.2011.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.011)

Reference: JHEPAT 3704



Antiviral ilaçlara direnç sebepleri 1

- HCV polimerazın yüksek mutasyon oranı (10^3 - 10^5)
- Günde yüksek virus üretimi 10^{12}



- Birbirinin aynı olmayan viral genomlar (quasispecies)
- Daha ilaç kullanılmadan bir ya da iki mutasyonu barındıran suşlar olabilir
- Direnç için 3 ya da 4 mutasyon aşamasına ihtiyaç var

Antiviral ilaçlara direnç sebepleri 2

- Virusun çoğalmasının tam baskılanması
- Virus siklusunun farklı bölgelerine etki eden ilaçlarının birlikte kullanımı
- Hasta hem pegile interferon haftada 1 kez, hem ribavirin günde iki kez, hem de proteaz inhibitörü günde üç kez kullanacağı için hasta uyumu önemli

Antiviral ilaçlara direnç sebepleri 3

- Normal bir karaciğerde hepatosit döngüsü 100 gün **ancak nekroinflamatuvar aktivite yüksek ise 10 güne kadar düşebiliyor**
- İnfekte olmayan hücreler karaciğerde yapılabilsen ancak yeni örnek HCV yerleşebilir
- Böylelikle “wild” tip doğal virus bir süre sonra kalmaz

Antiviral ilaçlara direnç sebepleri 4

- Genetik bariyer
- İlacın baskılayıcı etkisinden kaçabilmesi için gereken mutasyon sayısı
- **Direnç gelişimi için ne kadar çok mutasyon basamağına ihtiyaç varsa genetik bariyer o kadar yüksek**

Antiviral ilaçlara direnç sebepleri 5

- “viral fitness” = virusun çoğalma kapasitesi
 - **Çoğalan virusun sayısını ölçmek anlamına gelmiyor**
 - **Ölçmek için çeşitli HCV koinfeksiyon yarışma modelleri geliştirilmiş**
- 

Tedavi

İlaçlar
Doz ve süre
Yan etkiler

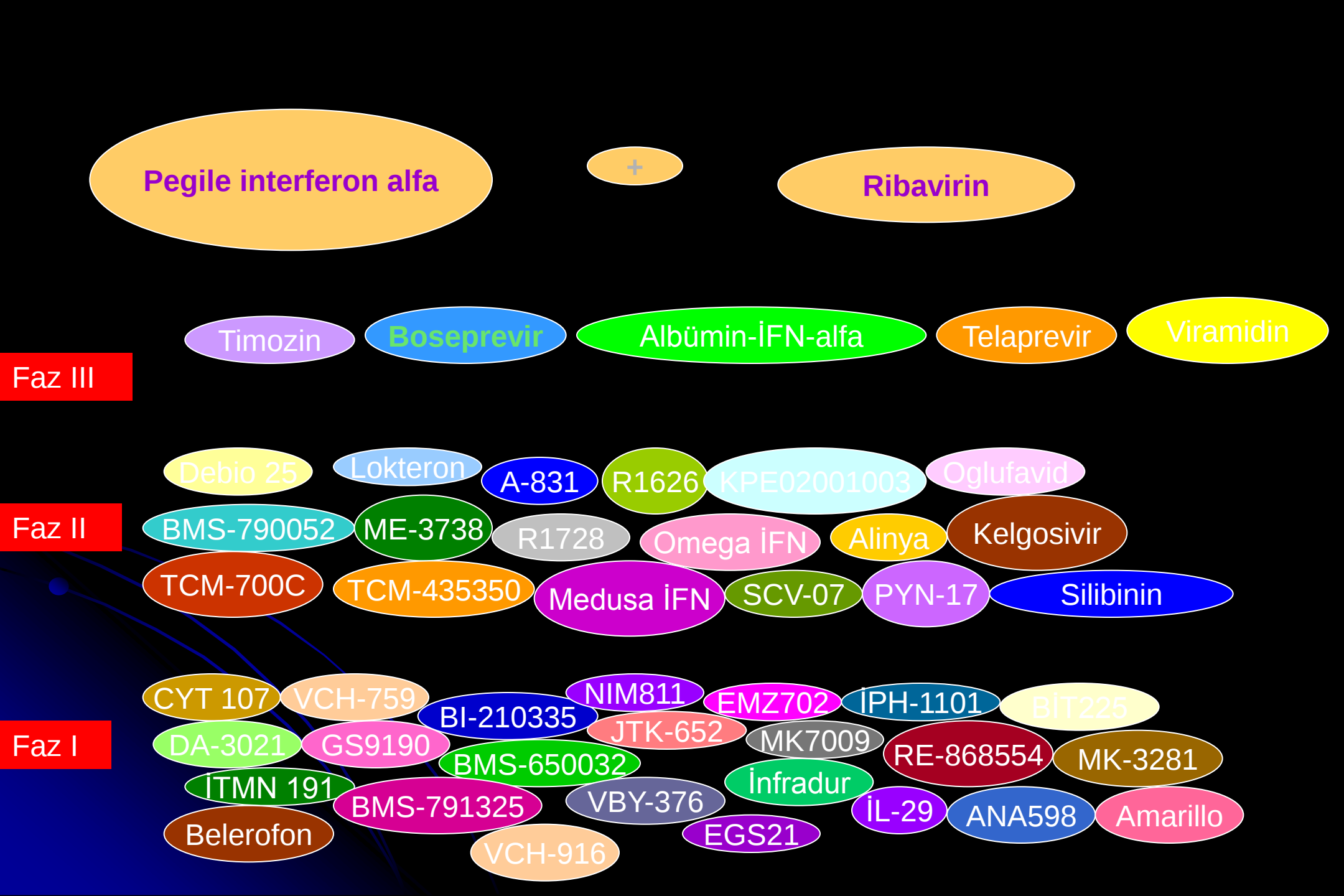
Cevapsızlık

Konak faktörleri

İleri yaş
Erkek cinsiyet
İrk
Alkol
İnsülin direnci
Uyum
Siroz
Genetik*

Viral faktörler

Viral yük
Genotip
Quacispecies





Dinlediđiniz için teŖekkr ederim