



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE İNTERFERON- α 2a İNDÜKSİYON +
RİBAVİRİN İLE PEGİNTERFERON- α 2a + RİBAVİRİN
KOMBİNASYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. BİLGEHAN AYGİN

Dr. HAYATİ DEMİRASLAN
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ- 2007

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve yazım aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın Profesör Dr. Bilgehan Aygen'e, planlama ve yürütülmesi aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Profesör Dr. Mehmet Doğanay, Sayın Doçent Dr. Orhan Yıldız ve Sayın Doçent Dr. Emine Alp'e yazım aşamasındaki katkılarından dolayı Sayın Yardımcı Doçent Dr. Gökhan Metan'a, istatistiksel yorumlarından dolayı Sayın Ruşen Erez'e, manevi desteklerini esirgemeyen eşime ve anabilim dalımızda görevli tüm arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Dr. Hayati Demiraslan

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
• HEPATİT C VİRUSU	3
• EPİDEMİYOLOJİ	9
• PATOGENEZ	13
• DOĞAL SEYİR VE KLİNİK ŞEKİLLER	16
• TANI	22
• TEDAVİ	26
• KORUNMA VE KONTROL	38
HASTALAR VE YÖNTEM	40
BULGULAR	48
TARTIŞMA	66
ÖZET	76
SUMMARY	78
KAYNAKLAR	80
EK TABLOLAR	91

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1.	Hepatit C virusunun bulaş yolları
Tablo 2.	Kronik hepatit C infeksiyonunda ilerlemeye etki eden faktörler
Tablo 3.	Kronik hepatit C infeksiyonuna bağlı ekstrahepatik tablolar
Tablo 4.	Farklı skorlama sistemlerine göre fibrozisin evrelendirilmesi
Tablo 5.	Kronik hepatit C infeksiyonunda tedavi kontrendikasyonları
Tablo 6.	Antiviral tedavinin yan etkileri
Tablo 7.	Tedavinin endikasyonları
Tablo 8.	Tedaviye hasta temelinde karar verilmesi gereken durumlar
Tablo 9.	PEG İFN + Ribavirin tedavisine yanıtı olumlu yönde etkileyen faktörler
Tablo 10.	Çalışmaya alınma kriterleri
Tablo 11.	Çalışmaya alınmama kriterleri
Tablo 12.	Modifiye Knodell histolojik aktivite indeksi
Tablo 13.	Çalışmaya alınan hastaların başlangıç özellikleri
Tablo 14.	Hastaların birinci ay sonundaki çeşitli laboratuvar bulguları
Tablo 15.	Hastaların üçüncü ay sonundaki çeşitli laboratuvar bulguları
Tablo 16.	Hastaların altıncı ay sonundaki çeşitli laboratuvar bulguları
Tablo 17.	Hastaların onikinci ay sonundaki çeşitli laboratuvar bulguları
Tablo 18.	Hastaların takip altıncı ay sonundaki çeşitli laboratuvar bulguları
Tablo 19.	Hastaların tedavilerinin sonlandırılma nedenleri
Tablo 20.	İndüksiyon tedavisi uygulanan hastalarda çeşitli laboratuvar bulgularında gözlenen değişimler

Tablo 21.	PEG İFN- α tedavisi uygulanan hastalarda çeşitli laboratuvar bulgularında gözlenen değişimler
Tablo 22.	Gruplar arasında tedavi ve takip dönemlerinde ALT değeri normal sınırlarda olan hasta oranlarının karşılaştırılması
Tablo 23.	Gruplar arasında tedavi ve takip dönemlerinde HCV-RNA negatiflik oranlarının karşılaştırılması
Tablo 24.	Gruplar arasında tedavi sonuçlarının karşılaştırılması
Tablo 25.	Tedavi öncesi ve sonrası biyopsilerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi
Tablo 26.	Her iki tedavi grubunda gözlenen yan etkiler
Ek tablo 1.	Katılımcı bilgilendirilmiş onam formu
Ek tablo 2.	Kronik hepatit hasta takip formu
Ek tablo 3.	Hasta izlem planı
Şekil 1.	HCV genomunun şematik görünümü
Şekil 2.	HCV'nin yaşam döngüsü
Şekil 3.	HCV infeksiyonunun doğal seyri
Şekil 4.	Akut hepatit C seyri
Şekil 5.	Kronik hepatit C seyri
Şekil 6.	Kronik hepatit C'de tedavi algoritmi
Şekil 7.	Tedavi gruplarında ALT değerlerindeki değişimler
Şekil 8.	Tedavi gruplarında beyaz küre değerlerindeki değişimler
Şekil 9.	Tedavi gruplarında trombosit değerlerindeki değişimler
Şekil 10.	Tedavi gruplarında hemoglobin değerlerindeki değişimler

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHC	: Akut hepatit C
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMA	: Anti-mitokondrial antikor
ANA	: Anti-nükleer antikor
ANCA	: Anti-nötrofil stoplazmik antikor
Anti-LKM 1-3	: Karaciğer-böbrek anti-mikrozomal antikoru
ASMA	: Düz kas antikoru
ATA	: Anti-tiroid antikor
b-DNA	: “Branched” DNA
ELİSA	: “Enzim linked immüno sorbent assay”
EÜTF	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
EVY	: Erken virolojik yanıt
HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
HDV	: Hepatit D virusu
HLA	: Human lökosit antijeni
HIV	: “Human immunodeficiency virus”
HVR	: “Hypervariable region”
İFN-α	: İnterferon alfa
IRES	: “Internal ribozomal entry site”

KHC	: Kronik hepatit C
KVY	: Kalıcı virolojik yanıt
LDL	: Low dansite lipoprotein
MÜ	: Milyon Ünite
NK	: Natural killer
NÖD	: Negatif öngörü değeri
NS	: “nonstructurel”
NTR	: “Nontranslated region”
ORF	: “Open reading frame”
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PEG İFN-α	: Peginterferon alfa
RdRp	: RNA bağımlı RNA polimerazı
RIBA	: “Recombinant immüno blot assay”
STL	: Sitotoksik T lenfosit
sT3	: Serbest triiyodotironin
sT4	: Serbest tiroksin
TLR	: “toll like” reseptörleri
TMA	: “transcription-mediated amplification”
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TSY	: Tedavi sonu yanıt

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatotropik özelliği olan viral etkenler kronik hepatitlerin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Kronik hepatit C virus (HCV) infeksiyonu dünyada epidemik boyutlara ulaşmıştır ve ortalama prevalans %3 (0.5-5) civarındadır (1). Dünyada 170 milyon kişi bu virus ile infektidir (2, 3). Ülkemizde kronik hepatit etyolojisinde hepatit B virusu (HBV)'nin birinci sırada olduğu, ancak HBV ve hepatit D virusu (HDV)'na bağlı kronik hepatitlerin yıllar içerisinde azalmasına karşın, HCV'ye bağlı kronik hepatitlerin arttığı tespit edilmiştir (4). Türkiye'de anti-HCV pozitifliği %1-2.4'tür (5). HCV infeksiyonunun en önemli özelliği %85 oranında kronikleşmesi ve klinik tablonun genellikle asemptomatik seyretmesidir. Kronik HCV infeksiyonu karaciğer nakli endikasyonları arasında ilk sırada yer almaktadır. Kronik hepatitli hastaların %70'inde, sirozlu hastaların %25'inde HCV etyolojik neden olarak karşımıza çıkmaktadır (3). HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda yıllık karaciğer kanseri gelişme riski %1-5'tir (6).

Kronik hepatit C (KHC) infeksiyonunda uzun dönemde siroz, karaciğer kanseri gelişme risklerinin ve mortalite oranının yüksek olması tedavi konusunda çalışmaların yoğun olarak devam etmesine yol açmıştır. KHC'li hastalarda etkisi kanıtlanmış tek tedavi interferon alfa (IFN- α) tedavisidir. IFN- α tedavisiyle hastaların %15-20'sinde kalıcı virolojik yanıt (KVY) elde edilmektedir (7). Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen ve bir guanozin analogu antiviral ajan olan ribavirinin tek başına HCV üzerine etkinliği yeterli değildir. Ribavirinin IFN- α ile kombinasyonu KVY oranının %40'a ulaşmasını sağlamıştır (8).

Genotip 1 ile infekte ve daha önce tedavi almamış hastalarda ribavirinle kombine yüksek doz İFN- α indüksiyon tedavisinin, standart kombinasyon tedavisine göre üstün olduğunu gösteren araştırmalara rağmen, bu tedavi şemasının KVV'yi etkilemediğini gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (9, 10). Sonuçta konuyla ilgili tartışmalar sürse de genotip 1 ile infekte hastalarda ribavirinle kombine edilen dört veya sekiz haftalık yüksek doz İFN- α tedavisinin erken virolojik yanıt (EVY)'ı artırmasına karşın, tedavi sonu yanıtı (TSY) veya KVV'yi artırmadığı ve relaps oranını azaltmadığı yolunda veriler ağırlıktadır (11-14).

Son zamanlarda İFN'ye polietilen glikol bağlanmasıyla İFN'nin yarı ömrü uzamış, dolayısıyla etkili olduğu süre artmıştır. Pegile interferon α (PEG İFN- α) + ribavirin kombinasyonunu, klasik İFN- α + ribavirin kombinasyonu ile karşılaştıran çalışmalarda KVV oranının belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (15, 16). PEG İFN- α + ribavirin kombinasyon tedavisiyle günlük İFN- α + ribavirin tedavisi benzer kalıcı yanıt oranlarına sahiptir (17). Bu iki tedavi seçeneğini karşılaştıran prospektif yeterli veri yoktur.

Bu çalışmada daha önce tedavi görmemiş, KHC tanısı konan hastalarda PEG İFN- α + ribavirin kombinasyon tedavisi ile İFN- α indüksiyon + ribavirin tedavisinin karaciğer fonksiyon testleri, virolojik göstergeler ve karaciğer histopatolojisi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Karaciğerde primer infeksiyon ve inflamasyon yapan özgül hepatotropik virüslara hepatit virüsları adı verilir. Viral hepatitler özelleşmiş klinik, biyokimyasal, immünoşerolojik ve histomorfolojik bulgularının başlıca kaynağını karaciğer hücre nekrozu ile inflamasyonunu ve etken virüsün niteliklerinin oluşturduğu sistemik viral infeksiyonlardır. Günümüzde insan hepatit virüsü olarak en az beş virüs tanımlanmıştır. Bunlar; hepatit A virüsü, HBV, HCV, HDV, hepatit E virüsüdür (18,19).

Hepatit virüsları ile ilgili yapılan çalışmalara rağmen transfüzyon sonrası gelişen hepatitlerin düşük bir yüzdesi, toplum kaynaklı hepatitlerin %20'si ve kronik karaciğer hastalıklarının yaklaşık %10'u bilinen etkenlerle açıklanamamaktadır. Hepatit etyolojisinde sorumlu olduğu düşünülen hepatit G virüsü, Transfüzyon Transmitted Virus, varyant olarak TT-benzeri mini virüs, SANBAN virüs, YONBAN virüs, SEN virüs ve sentinel virüs gibi birçok yeni virüs tanımlanmıştır (18).

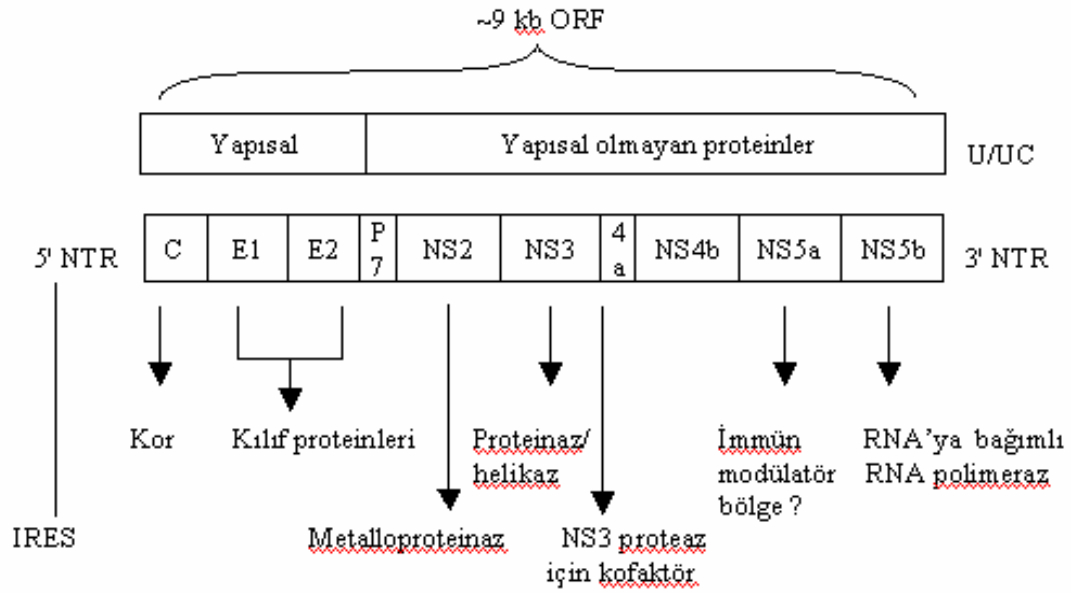
HEPATİT C VİRUSU

HCV insanlarda akut hepatit, kronik hepatit, siroz ve karaciğer kanserine yol açabilen bir virustur. Flaviviridae ailesinin Hepacivirus genusuna ait küçük, zarflı RNA virüsüdür (19, 20).

Hepatit C virüsünün genomu

HCV genomu tek sarmallı pozitif RNA molekülüdür. Tek bir “open reading frame” (ORF) içeren yaklaşık 3000 aminoasitli poliproteini kodlar (Şekil 1). ORF'nin 5' ve 3' uçlarında 230 ve 341 nükleotidlerinde “nontranslated regions”

(NTR) vardır. 5' ve 3' NTR'nin her ikisi de poliprotein çevrilmesi ve genom replikasyonu için gerekli RNA yapısını içerir. Etkenin pozitif RNA virusu olarak değerlendirilmesinin sebebi mRNA görevi yapabilen tek sarmallı bir RNA içermesidir. 5' NTR, 332-342 nükleotid uzunluğunda tüm dünyadaki genotipler arasında çok fazla benzerlik gösteren bir bölgedir. I'den IV'e kadar yapısal domain içerir. Domain III "psödoknot" içerir. Domain IV'te ORF'nin translasyon başlangıç kodonu bulunur. Domain II, III, IV ve kor bölgesini kodlayan bölgenin ilk 24 ile kırkinci nükleotidleri ribozomlara doğrudan bağlanmayı sağlayan "internal ribosome entry site" (IRES)'ı oluşturur. AUG kodonu, 40S ribozomal subunitine bağlanmayı ve poliprotein translasyonunun başlamasını IRES aracılığı ile sağlar. HCV genomundaki IRES bölgesi konağın translasyonel mekanizmasının dinamik işleticisidir. 3' NTR bölgesi değişken 40 nükleotidlik bölge ve değişmez ana bağlanma yapısını da içeren, HCV genotipi içinde korunan 98 nükleotidlik internal poli/poliprimidin bölgesini içerir. Bu bölge viral replikasyonun başlamasında önemli rol oynar (20). HCV'nin farklı genotiplerine göre değişmek üzere "poly U" veya "poly A" ile sonlanmaktadır. "Poly U" bölgesinden sonra çok iyi korunmuş 98 baz uzunluğunda 3'X dizisi bulunmaktadır. Bu bölgenin replikasyon sırasında negatif RNA zincir sentezinin başlamasında replikaz tanıma bölgesi olarak çalıştığı düşünülmektedir (21).



Şekil 1. HCV genomunun şematik görünümü

HCV ORF'sinin kodladığı poliprotein, translasyon esnasında ve sonrasında endoplazmik retikülüm membranında hücresel ve viral proteazlar ile on ayrı proteine dönüşür. Bunların bir kısmı virusun infeksiyöz ve dış ortamda bütünlüğünü korumasını sağlayan yapısal proteinlerdir. Yapısal olmayan proteinler ise başlıca genomun infekte hücreler içinde replikasyonunu düzenler. Poliproteinlerin N ucundan itibaren yaklaşık dörtte birlik bölümü yapısal proteinleri, kalan kısmı ise yapısal olmayan proteinleri oluşturur (21).

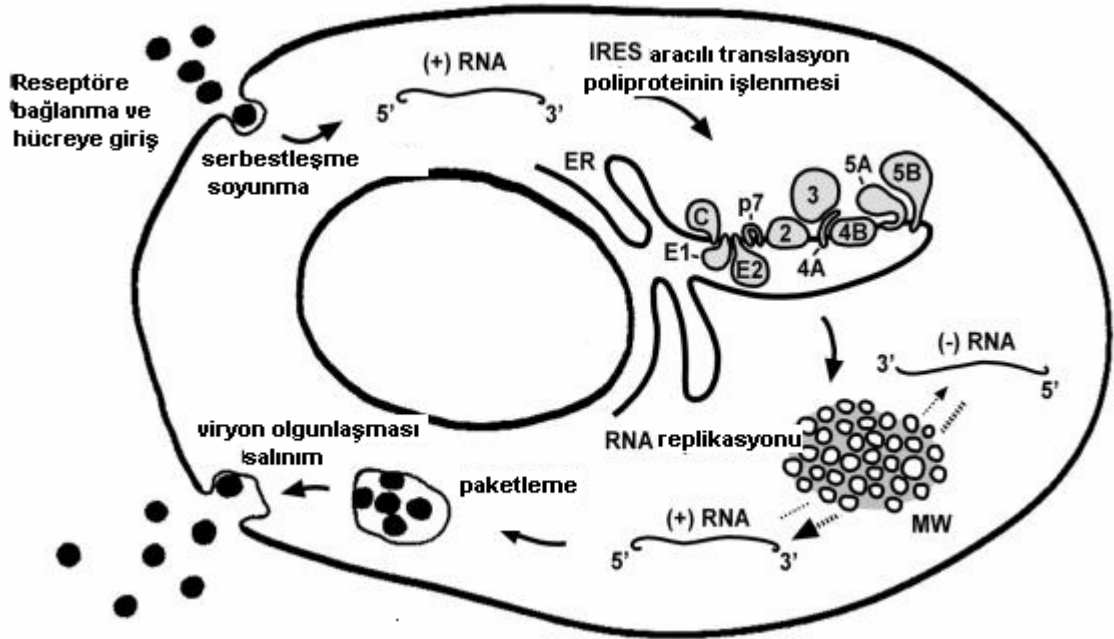
Yapısal proteinler bir viral kapsid olan kor ve iki zarf glikoproteini E1 ve E2 dir. Konak hücre sinyal peptidazları ile salınırlar. Yapısal proteinler viroporin olduğu düşünülen 63 aminoasit içeren membran peptidi p7 ile yapısal olmayan proteinlerden ayrılır. Kor proteini çok immünojenik bir proteindir. Önemli işlevi nükleokapsidin sitoplazmada paketlenmesini sağlamaktır. Bunun dışında HBV replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi, tümör oluşumu, apoptoz ve lipid metabolizmasını etkilemek gibi bir çok biyolojik etkisi vardır (20). Zarf proteinleri konak hücreye bağlanma, giriş ve konak hücre membranı ile birleşmede gereklidirler. E2 geninin önemli bir özelliği ilk 27 aminoasidine denk gelen bölgenin çok fazla genetik değişkenlik göstermesidir. Bu bölge “hypervariable region” 1 (HVR-1) olarak

adlandırılmaktadır. Bu aminoasitler HCV genotipleri arasında ve hatta aynı genotipin alt tipleri arasında bile %80'den fazla değişkenlik göstermektedir. HVR-1 bölgesinin nötralize edici epitoplar taşıyabileceği ve immün seleksiyon için bağışıklık sisteminin ağır baskısı altında olduğu düşünülmektedir. Bir diğer çok değişken bölge (HVR-2) genotip 1 ile infekte hastalarda E2 glikoproteininde bulunmuştur. Yedi aminoasitte %100 dizi farkı gösterilmiştir (22).

Yapısal olmayan (nonstructural: NS) proteinlerin NS2'den NS5B'ye kadar olanları viral replikasyon ve poliprotein işlenmesinde kullanılır. NS poliproteininin proteolizi komplekstir ve iki farklı proteinaza gereksinim vardır; NS2-3 için çinko bağımlı metalloproteinaz ve NS3'ün N-terminal bölgesinde sınırlı NS3 serin proteinaz. NS2-NS3 proteinaz, otokatalitik mekanizmalarla hızla oluşan NS2/NS3'teki bölünmeye özel görünmektedir. Kalan NS proteinler NS3 proteinaz ve kofaktörü NS4A tarafından salınır. NS3 proteininin C-terminal bölgesi NTPaz ve RNA helikaz aktivitesine sahiptir. NS4B endoplazmik retikulum ile ilişkili translasyona yardımcı integral membran proteinidir. NS5A yapısı ve fonksiyonu bilinmeyen polifosforile proteindir. Bu proteinin İFN'ye yanıtta potansiyel rolü olduğu düşünülmektedir. İFN tedavisine yanıt ile NS5A'nın bir bölgesindeki mutasyonlar arasında korelasyon tanımlanmıştır (23). NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp)'dır (20,24). NS5B'nin C-terminalinde "Cis-acting" replikasyon elementi (SL3-CRE) bulunmuştur. Bu yapı RNA'nın içindeki zorunlu uç bağlantılarını oluşturur (25).

HCV'nin replikasyonu

Replikasyon basamaklarını çözebilmek için tüm pozitif sarmallı RNA viruslarına benzer olarak hücrel membran değişikliği, RNA replikasyonu ve viral proteinlerin oluşumunu içeren membran ilişkili replikasyon kompleksi araştırılmıştır. HCV'nin yapısal olmayan proteinlerinin membran bağlantısının belirleyicileri ortaya çıkarılmıştır, fakat fonksiyonel HCV replikasyon kompleksinin yapısındaki protein-protein etkileşimi tam anlaşılamamıştır (26). HCV'nin tek replikasyon yeri karaciğer değildir. Periferik kan mononükleer hücreleri, lenfoid foliküller ve olasılıkla kemik iliğinde de replike olmaktadır (2, 25).



Şekil 2. HCV'nin yaşam döngüsü (27)

Pozitif sarmallı virüslara benzer olarak HCV'nin de membran ilişkili replikasyon kompleksi, viral proteinlerin oluşumu, RNA'nın replikasyonu ve değişmiş hücre membranı bulunur (20, 25). HCV'nin yaşam döngüsünün şu şekilde olduğu tahmin edilmektedir (Şekil 2): 1. Virüsün hücre yüzey reseptörüne bağlanması aşaması. Bu bağlanmada LDL, CD81 gibi birçok HCV reseptörünün rol aldığı ileri sürülmektedir. 2. Viral RNA'nın sitoplazmada serbest kalması ve viral RNA genomunun soyunması 3. 5'NTR'deki IRES ile ilişkili transkripsiyon, hücresel ve viral proteazlarla poliproteininin işlenmesi 4. RNA'nın replikasyonu 5. Viral partiküllerin paketlenmesi 6. Viriyonun olgunlaşması ve konak hücreden serbestleşmesi. E proteinleri golgi aygıtından ileri taşınmadıklarından virüsün nükleokapsidleri, hücre içi membran kompartmanlarının içine tomurcuklanarak kılıflarını kazanırlar (25, 27).

Replikon sistemi HCV replikasyonunda devrim yaratmıştır. Prototip subgenomik replikon, neomisin fosfotransferaz geninin yerine geçen ve NS3-5B'nin transkripsiyonunda heterolog IRES'e yardımcı bisistronik RNA'dır. Bu yaklaşım ile in vitro Huh-7 insan hepatoma hücrelerinde HCV replikasyonu çalışmaları yapılmıştır.

Replikon sistemi HCV-RNA'nın genetik ayırımına izin vermiş, viral replikasyon kompleksinin biyokimyasal ve yapısal özellikleri için materyal sağlamış ve ilaç keşfi çabalarına yardımcı olmuştur. Ayrıca HCV- konak hücre etkileşimi çalışmalarında da faydalı olmuştur. Replikonun canlı hücrelerde fonksiyonel HCV replikasyon kompleksinin izlenmesine izin verdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte infeksiyöz viral genin salınımı ve replikasyon işlemini içeren tam hayat döngüsü bu sistemde incelenemeyebilir (25).

Genotipler ve subtipler

RNA viruslarının temel özelliği olarak genomun değişik bölgelerinde nükleotid ve aminoasit dizileri arasında farklar vardır. HCV genomunda NS5B RNA bağımlı RNA polimerazların düzeltme aktivitelerinin yokluğundan dolayı önemli sekans değişiklikleri oluşur. HCV viriyonunun yarı ömrünün yaklaşık 2.5 saat olduğu ve kronik infekte kişilerde her gün 10^{10-12} viriyon oluştuğu hesaplanmıştır. Altı genotip ve doksandan fazla subtip tanımlanmıştır. Genotipe ek olarak konak içinde genetik farklılıkların oluşturduğu açık olmayan ilişkili varyantlar “quasispecies” (türüsü) olarak adlandırılmıştır. Bunlar rastgele değil konağa uyum sağlayan mutantlar arasından çıkmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı sonucunda birbirinden bir veya birden fazla nükleotid farkı olan viruslar ortaya çıkar. Genomik sekanslarda %35'lere, subtiplerde ise %20'lere varan farklar vardır (28). Bu değişikliklerin hem antivirallere dirençte hem de aşı çalışmalarındaki başarısızlıkta rolü olduğu düşünülmektedir. HCV'de mutasyon sıklığı $0.9-1.92 \times 10^{-3}$ baz/yıl olarak bulunmuştur. En hızlı değişen bölge E2 bölgesindeki HVR-1 yapısıdır. Protein bir yüzeyde yerleşmiş olan bu hidrofilik aminoasit-konak komponentleri ile ilişkiyi düzenlemede yüksek potansiyele sahiptir. HVR-2 ise HVR-1'in 3' tarafına yerleşmiştir ve genotip 1b'de gözlenir (2, 20).

Hem insanlarda hem de şempanzelerde yapılan çalışmalarda değişik genotiplerin biyolojik etkiler açısından fark göstermediği gösterilmiştir. Viral genotipler antiviral tedaviye yanıt açısından önemlidir. Bağımsız tahmin ettirici bir özellik taşırlar. Özellikle HCV genotip 1 infeksiyonu İFN- α tedavisine olumsuz yanıtı sorumlu tutulmaktadır (19). Genotip 1b infeksiyonu karaciğer kanseri

gelişmesinde büyük ölçüde bağımsız risk faktörüdür (29). Genotip 1b'li hastalarda hastalığın süresi ile siroz gelişmesi arasında bir ilişki bulunmuştur (2).

EPİDEMİYOLOJİ

HCV enfeksiyonu etken virusun 1989'da keşfinden beri tüm dünyada yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre HCV enfeksiyonunun prevalansı %2'dir ve 170 milyon insanı etkilemektedir (30). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde anti-HCV testi pozitif 3.9 milyon olgunun (genel toplumun %1.8'i) 2.7 milyonunun kronik enfekte olduğu ve yılda yaklaşık 35.000 yeni enfekte olgunun saptandığı bildirilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda, 40-59 yaş arasında ve erkek cinsiyette prevalans daha yüksektir. ABD'de 2015 yılına kadar HCV enfeksiyonlu olguların dört kat ve 2020'li yıllara kadar HCV'nin neden olduğu karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin ise üç kat artması beklenmektedir (31).

HCV enfeksiyonunun dünyadaki dağılımı farklıdır. Afrika ve Asya ülkelerinde prevalans yüksek, Kuzey Amerika'nın endüstrileşmiş ülkeleri, Kuzey ve Batı Avrupa ile Avusturalya'da ise prevalans daha düşüktür. Avrupa'da genel prevalans ülkeler arasında değişmekle birlikte %1'dir. Almanya'da prevalans %0.6, Fransa'da %1.1, Japonya'da %1.5-2.3 ve İtalya'da %2.2 gibi düşük bulunmuştur. Çin'de prevalans %3.2, en yüksek prevalansa sahip olan Mısır'da %22-28'dir (32). Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HCV pozitifliği oranı %1-2.4'tür (5).

Genotip 1, 2 ve 3 dünya üzerinde en sık rastlanan genotiplerdir. Subtiplere bakıldığında tip 1a Kuzey Amerika ve Avrupa'da baskınken, Japonya ile Güney ve Doğu Avrupa'da 1b baskındır. Tip 2a ve 2b göreceli olarak Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da sıktır. Genotip 3 Güney Asya'da endemiktir ve 3a özellikle Avrupa ve ABD'de damar içi ilaç kullanıcılarında sıktır. Genotip 4 Orta doğu, Mısır ve Orta Amerika'da, Genotip 5 Güney Afrika'da ve Genotip 6 ise Hong Kong, Macao ve Vietnam'da daha sık bulunur (33, 34). Türkiye'deki HCV suşlarının çoğunluğunu (%66.7-100) subtip 1b oluşturmaktadır. Bunu subtip 1a (%3.45-33.7) ve 4 (%3.7) izlemektedir (35).

Bulaşma yolları

HCV parenteral, cinsel ilişki ve perinatal olmak üzere üç yolla bulaşır (Tablo 1). Kan-kan ürünleri transfüzyonu ve doku-organ transplantasyonu HCV bulaşı için en iyi tanımlanmış risk faktörlerindendir. HCV 1970’li yılların sonları ile 1980’li yılların başlarında transfüzyon ile nakledilen en önemli viral etken olmuş ve bu yıllarda yapılan transfüzyonlarda olguların yaklaşık %7-10’una virusun bulaştığı gösterilmiştir. HCV ile kontamine kan ve kan ürünü alanların %90’ından fazlasında HCV enfeksiyonu gelişir. Kan ve organ donörlerinde 1990’lı yılların başlarından itibaren (ülkemizde 1996 yılı) duyarlı tarama testlerinin kullanımı ile bu yollarla virusun bulaş oranı son derece azalmıştır. İkinci kuşak anti-HCV “enzim linked immuno sorbent assay” (ELİSA) testlerinin kullanımı ile virusun bulaş riski 1 milyon bağışta 9.70 (sınırlar 3.47-36.11) veya 103.000 üniteye 1 olarak hesaplanmıştır (36).

Tablo1. Hepatit C virusunun bulaş yolları

Perkütan (parenteral) bulaş
Kan, kan ürünleri transfüzyonu
Doku, organ transplantasyonu
Damar içi uyuşturucu ilaç kullanımı
Hemodiyaliz hastaları
Sağlık çalışanları
Dövme, “piercing”
Cinsel ilişki
Perinatal bulaş

Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu ilaç kullanımudur. Yeni tanı konmuş HCV enfeksiyonlu olguların çoğunda damar içi ilaç kullanımı saptanmakta ve bu yol virus bulaşının yaklaşık %60’ından sorumlu tutulmaktadır (37). Otuz yaş üzerinde damar içi uyuşturucu ilaç kullanımına bağlı bulaş oranı ABD’de %68 ve Avusturalya’da %80’dir. Uyuşturucu kullanımına başladıktan yaklaşık bir yıl sonra olguların %65’i HCV ile enfekte olmaktadır. Avrupada da en büyük risk faktörü damar içi uyuşturucu ilaç kullanımudur. Damar içi uyuşturucu kullananlarda Norveç’te %67, İtalya’da %60 oranında HCV enfeksiyonu gözlenmiştir (1).

Güvenli olmayan tıbbi uygulamalarla ilgili olarak gelişmiş ülkelerde genel HCV bulaşına sağlık bakımının relatif katkısını belirlemek zordur. Bununla birlikte gelişmekte olan ülkelerin çoğunda steril enjektör kullanımı yok veya yetersizdir. Dünyada seroprevalansı en yüksek ülke olan Mısır'da, bunun nedeninin 1960-1987 tarihleri arasındaki şistozomiyazis aşılama programının uygulanması olduğu bildirilmektedir. Batı Pasifik, Orta Doğu ve Güneydoğu Asya'da enjektörlerin tekrar kullanım oranının yüksek olması önemli bir sorundur (1).

Hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni HCV enfeksiyonudur. Bu hasta grubunda prevalans yaklaşık %8'dir (37). HCV diyaliz zarının porundan on kat daha büyüktür. Bu nedenle yırtılma hariç pordan geçemez. ABD'de 1990 yılından itibaren, sınırlı sayıda verilere göre hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu insidansının yıllık oranı %0.73-3 arasındadır. HCV enfeksiyonu prevalansı ise %10-36 (1999 yılında bazı merkezlerde % 40'ın üstünde) arasındadır (38). HCV enfeksiyonu ülkemizde de hemodiyaliz ünitelerinde en önemli sorunlardan biridir. Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin epidemiyolojik analiz sonuçlarına göre hemodiyaliz olgularında anti-HCV pozitiflik oranı %41.5'tir. Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ise bu oran %21.3'tür (39). Ayaktan periton diyaliz yapılan hastalarda anti-HCV pozitiflik oranı %6.8 bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu için risk faktörleri kan transfüzyonu, transfüze edilen kan miktarı ve hemodiyaliz süresidir (40). Hemodiyaliz ünitelerindeki HCV enfeksiyonu epidemileri genellikle enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli uygulanmamasından kaynaklanır. Bunlar; Çeşitli alet ve ekipmanların farklı hastalara kullanılırken dezenfekte edilmemesi, medikasyonların hazırlandığı ve dağıtıldığı araçların hastalar için ortak kullanımı, birden fazla sayıda kullanım dozu içeren ilaçların çok sayıda hasta için kullanımı, hasta değişimindeki diyaliz istasyonundaki kontamine kovaların rutin olarak değiştirilmemesi veya temizlenip, dezenfekte edilmemesi, diyaliz makinalarının rutin temizlik ve dezenfeksiyonunu yapılmaması, dökülen kanların hemen temizlenmemesidir (39).

Sağlık çalışanlarının mesleki uğraşları sırasında kontamine kesici-delici aletlerle yaralanma ve enfekte vücut sıvıları ile temas etme şansı yüksektir. Bu yaralanmalar

kan yoluyla bulaşan infeksiyonlar için risk taşır. Sağlık çalışanlarına hastaların kan veya kanla kontamine vücut sıvılarının teması halinde sistemik infeksiyon açısından önemi olan etkenlerden biri de HCV'dir. İğne batması gibi delici-kesici alet yaralanmalarından sonra serokonversiyon oranı %3-4 tür (37). İnfeksiyonun endemik olarak görüldüğü bölgelerde sağlık personeline bulaş ciddi bir sorundur. Bu grupta HCV prevalansı %1.4-5.5 arasındadır (41). Ülkemizde sağlık çalışanlarında anti-HCV prevalansı ortalama %0.7 bulunmuştur. Mukozalara infekte kanın teması ile HCV'nin bulaşma riski son derece düşüktür. Sağlam veya bütünlüğü bozulmuş deri ile infekte kan temasında bulaş gösterilememiştir. Yapılan araştırmalar sağlık kuruluşlarında hemodiyaliz üniteleri dışında kanla çevresel kontaminasyonun bulaş açısından anlamlı risk taşımadığını düşündürmektedir (2). HCV'nin bulaşma riski diğer kan yoluyla geçen etkenlerde olduğu gibi inokulum miktarı, bulaşma yolu ve viral titreye bağlıdır. Virüsün bulaşabilmesi için gerekli konsantrasyonu belirleyecek verilerin yetersizliği ve infektiviteyi ölçebilecek testlerin henüz standardize olmaması anti-HCV pozitif kişilerin bulaştırma riskini tam olarak belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Anti-HCV pozitif olguların potansiyel olarak infeksiyöz kabul edilmeleri gerekir. Etkenin perkütan yaralanma sonucu bulaşma riskinin HBV'ye oranla düşük olması, serumdaki virus titresinin daha az olmasından kaynaklanmaktadır (41).

HCV'nin cinsel temasla bulaş riski çok düşük olmasına rağmen semen ve tükürükte HCV-RNA pozitifliği saptanabilir (30). "Centers for Diseases Control and Prevention" verilerine göre tüm hepatit C'li olguların ancak %5'inde cinsel yol bulaştan sorumludur. Türkiye'de ise şüpheli cinsel öykü oranı %1.5 bulunmuştur (42). Heteroseksüel tek eşlilerde HCV prevalansı Güney Doğu Asya'da %2.8-11, Kuzey Avrupa'da %0-6.3 ve ABD'de %2.7 bulunmuştur. Uzun süreli monogamik ilişkisi olanlarda HCV bulaş riski %0-0.6 gibi son derece düşüktür (43). Bu sonuç bulaş için ek risk faktörlerinin varlığının önemli olduğunu göstermektedir. Cinsel partnerin etkenin bulaşı açısından yüksek risk grubunda olması (homoseksüel veya biseksüel yaşam tarzı, damar içi uyuşturucu kullanımı, v.b.), partner sayısının fazla olması, cinsel ilişki ile bulaşan başka hastalıkların varlığı HCV'nin bulaşma olasılığını artırır

(31, 37). Tükürükte saptanan HCV partiküllerinin infektivite yeteneği şu ana kadar gösterilememiştir (44).

HCV'nin anneden bebeğe bulaşı sık değildir. HCV-RNA'sı pozitif olan gebeden bebeğine vertikal bulaş olasılığı %3.3-6.4'tür. "Human immunodeficiency virus" (HIV) ile koinfekte hastalardan doğan bebeklerde insidans yaklaşık %20'dir. Maternal HCV-RNA titresi, HIV koinfeksiyonu ve damar içi uyuşturucu kullanımı ile bebeğe bulaş riski arasında doğrusal bir ilişki vardır. Bebeğe bulaşın in-utero mu yoksa doğum sırasında mı olduğu netlik kazanmamıştır. Sütte HCV-RNA gösterilmesine rağmen süt emzirme ile bulaş gösterilememiştir (2, 31, 37).

Dövme ve "piercing" ile HCV bulaşı olabilir. HCV ile infekte kişilerin kanla kontamine olma riski olan diş fırçası, traş malzemeleri gibi şahsi eşyaları bulaş açısından risk taşırlar. HCV'nin bulaş yolları ve risk faktörleri konusunda yoğun bilgi birikimine karşın olguların %10-30'unda infeksiyon kaynağı saptanamamaktadır (37).

PATOGENEZ

HCV infeksiyonu için deneysel modellerin azlığı ve akut infeksiyon tanısının az olmasından dolayı viral klerens mekanizması tam anlaşılamamıştır. Belirli klas II major histokompatibilite (MHC) alellerinin varlığı gibi konak farklılıkları tanımlanmıştır (2).

Humoral immünite

Patogenezde humoral veya hücrel bağışıklığın hangisinin daha önemli yer tuttuğu kesin değildir. Gerek insanlarda gerekse şempanzelerde daha önce HCV infeksiyonu geçirmiş olguların başka HCV suşlarıyla infekte olabildikleri gösterilmiştir. Dolayısıyla HCV'ye karşı geliştirilen bağışıklığın zayıf olduğu anlaşılmaktadır. Diğer bir olasılık ise konağın bağışıklık mekanizmalarından kaçmasıdır. İnsanlarda HCV infeksiyonunun yüksek oranda kronikleşmesi de bağışık yanıtın yetersizliğinin bir başka kanıtıdır. HCV infeksiyonunda virusun antijenine karşı ilk gelişen antikor yanıtı NS3 ve kapsid proteinlerini hedeflemektedir. Daha sonra NS4 ve kılıf proteinlerine (E1 ve E2) karşı antikor gelişir. Sonra da tüm viral proteinler içerisindeki epitoplara karşı antikorlar gelişir. Başka viruslara karşı gelişen

antikor yanıtlarına göre daha uzun bir sürede enfeksiyonun yedi ile otuzbirinci haftaları arasında antikor gelişmektedir. Hem koruyucu bağışıklık hem de immünopatogeneze açısından antikorların rolü iyi bilinmemektedir. Şempanzelerle yapılan çalışmalarda dolaşımda antikor varken yeni enfeksiyonlar oluşturulabilmiştir. HCV'ye karşı koruyucu bir bağışıklık oluşmamasına rağmen serumda nötralizan antikorlara rastlanmıştır. Deneyler, bu nötralizan antikorların başlıca hedefinin tüm HCV genomu içerisinde en değişken bölge olan HVR-1 bölgesi olduğunu göstermiştir. Bu antikorların enfeksiyon seyrini etkilediği düşünülmektedir. HCV ile enfekte kişilerin serumlarında HVR-1'e karşı gelişmiş antikorlarla virusun immün kompleksler oluşturduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Kronik enfeksiyon sırasında HVR varyasyon kalıbının enfeksiyonda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. HCV enfeksiyonunda kapsid bölgesine karşı gelişen antikorlar başlıca IgG1 ve IgG3 izotiplerini kapsamaktayken diğer HCV proteinlerine karşı gelişen antikorlar IgG1 izotipindedir. Çok sayıda HVR-1 varyantı ile reaksiyon veren antikor varlığı bu antikorların korunmada etkili olmayacağını düşündürmektedir (19, 45, 46). Söz konusu sonuçlar aşı çalışmalarını olumsuz etkilemektedir (45).

Hücresel immünite

HCV'ye bağlı akut enfeksiyonda hem CD4⁺ antijene özgül helper T lenfositler hem de CD8⁺ sitotoksik T lenfositler son derece önemli rol oynar. İnsan ve şempanzelerde akut enfeksiyonun klerensi güçlü CD4⁺ ve CD8⁺ T hücre yanıtı eşliğinde gelişir. İmmüsupresyon altında viremi düzeyindeki dalgalanmalar, HIV ile koinfekte hastalarda hastalığın kötüleşmesi, virus spesifik T lenfositlerin intrahepatik bölümlere ayrılması immün ilişkili mekanizmaların viral eliminasyondan sorumlu olduğunu göstermektedir. CD4⁺T lenfositlerin başlıca görevi antijene özgül B hücre ve CD8⁺ T lenfositlerin aktivitelerini kontrol eden lenfokinleri salgılayarak düzenleyici rol oynamaktır. Tümör nekrozis faktör alfa, İFN gamma, interlökin 2 gibi sitokinler birçok antiviral mekanizmayı aktive etmektedir. Akut HCV enfeksiyonunda viral klerens ile virusun yapısal olmayan proteinlerine karşı yöneltilen ve kalıcı olması gereken poliklonal, multispesifik, proliferatif CD4⁺T lenfosit yanıtı arasında

sıkı korelasyon gösterilmiştir. Kronik infeksiyonda bile güçlü bir T helper 1 yanıtının hastalığın daha az inflamatuvar seyretmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (45).

İyileşmiş hastalarda immün yanıt incelendiğinde, HCV'ye özel bellek CD4⁺T lenfositlerin virusun yok edilmesinden sonra bile devam ettiği gösterilmiştir. Bu hücreler kronik infekte hastalardan 10 kat daha fazladır. CD4⁺T lenfositler koruyucu immünitinin gerekli ve önemli bir parçasıdır. Daha önce HCV geçirmiş şempanzelerde, CD4⁺T lenfositleri toplandıktan sonra güçlü bir HCV'ye özel CD8⁺T lenfosit yanıtı olmasına rağmen virus yok edilememiştir. Bu da CD4⁺T lenfositlerinin yokluğunda kronik infeksiyonun daha sık görülmesini açıklamaktadır (45).

CD8⁺T lenfositler antiviral sitokinler gibi sitotoksik olmayan mekanizmaları kullanarak ve infekte hücreleri direkt öldürerek viral eliminasyonda önemli rol alır. Akut infekte hastalarda infeksiyonun ilk 6 ayı içinde gelişen multispesifik sitotoksik T lenfosit (STL) yanıtı virusun kontrolü ile ilişkilidir. STL'nin virusun eliminasyonunda büyük rolünün olduğu birçok çalışmada gösterilmesine rağmen kronik infeksiyondaki önemi açık değildir. Kronik HCV'li hastalarda intrahepatik lenfositik infiltrasyon ve periferik kanda HCV'ye özel CD8⁺STL'lerin saptanmasına rağmen virus persiste edebilir. Bu sitotoksik hücrelere rağmen süren persistans yine de açıklanamamaktadır ve hücre ölümünün virusu elimine etmek için yeterli olmadığını göstermektedir (47). Karaciğer ve kandaki güçlü poliklonal STL yanıtı daha düşük viremi düzeyi ile ilişkilidir. HCV'ye özel CD8⁺STL'lerin viral klerenste değilse de virusun kontrolü için yeterli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HCV ile reinfekte şempanzelerin analizinde gösterildiği gibi, bellek CD8⁺T lenfositler reinfeksiyon kontrolünde hayati rol oynar. Bazı deneysel şempanze modellerinde reinfeksiyona karşı korunmada hem CD4⁺ hem de CD8⁺ T lenfositlerin kritik rol oynadığı gösterilmiştir (19, 45, 46).

Viral persistans

Viral persistansın olası mekanizmalarından birisi konağın infeksiyonun erken dönemde geliştirdiği bağışık yanıtın yetersiz olması olasılığıdır. Yeterli olmayan doğal immün yanıt viral antijenlerin düşük düzeyde salınması, antijen sunan hücre tipi, bu hücrelerin infekte olması, T helper hücrelerin sitokin profili, nötralizan

antikorların eksikliği veya yokluğu gibi adaptif yanıt uyarımının eksikliğinden veya virusa özgü sitotoksik T lenfosit aktivasyon yetersizliği, T hücre yardımının yetersizliği gibi adaptif yanıtın sürdürülememesinden kaynaklanabilir. Başka bir olasılık ise virusun konağın bağışıklık sisteminden kaçabilmesidir (19, 48).

HCV'nin konağın immün yanıtından kaçma yolları; T hücre varyant epitopları gibi B hücre varyantlarının da olması, lipidlerle HCV'nin ilişkisi sonucu nötralizan antikorlardan viral partiküllerin saklanması, konak immün yanıtını şaşırtmada kullanılan boş viral partiküller gibi tuzakların üretimi, konak immün yanıtının araçları ile viral antijenlerin direk etkileşimi, karaciğer dışı rezervuarların kullanımı ve antijen sunan hücre fonksiyonunun bozulması olasılığı olarak bildirilmektedir (49).

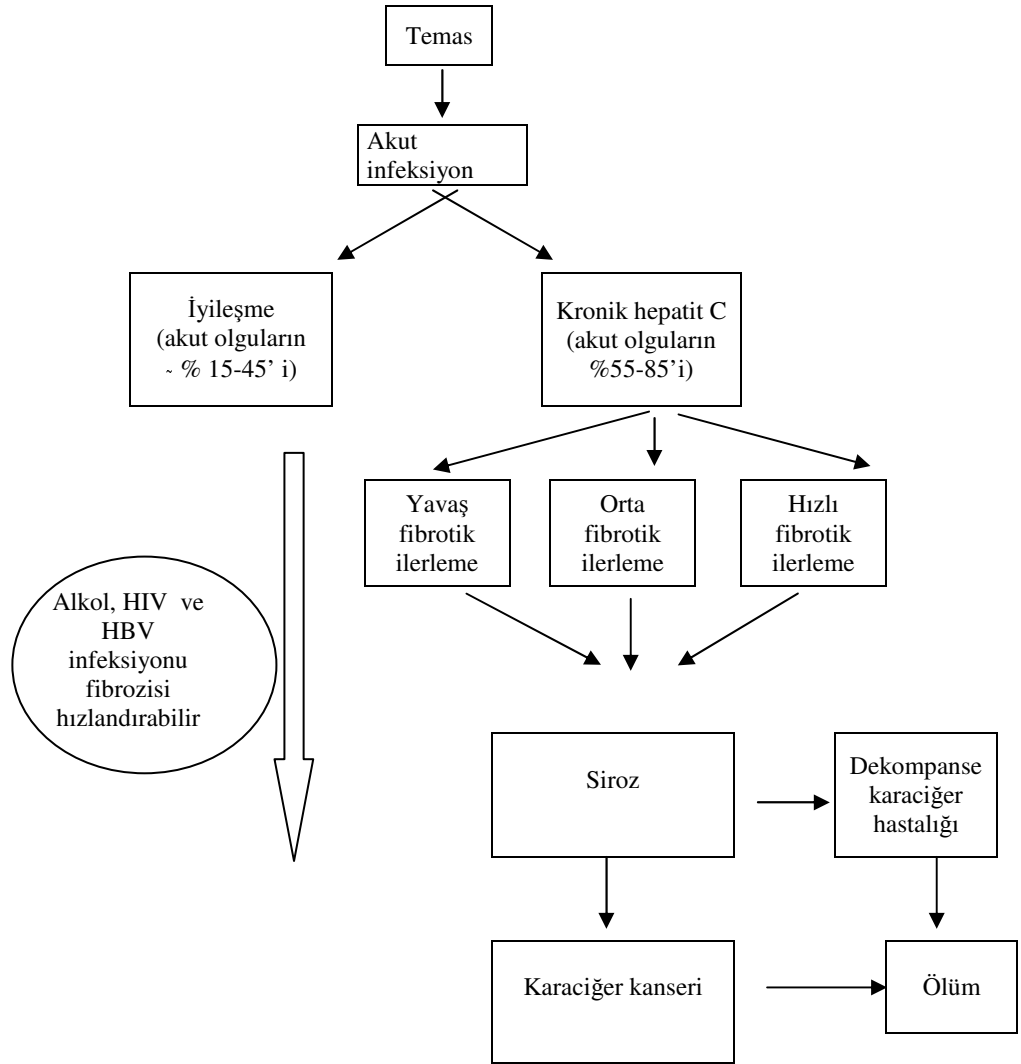
HCV antijenik epitoplar için özel T hücreleri inaktive etme potansiyeli olan antagonistik peptidlerin yapılması immün reaksiyona rağmen persistansın olası bir açıklamasıdır. Böylesi antogonizmalar T hücre üretiminin varlığında bile virusun uzun dönem persistansını açıklayabilir. Ayrıca HCV'ye özgül T hücreler fonksiyone olmayabilir. Başka bir mekanizma da İFN sistemi ile virusun interferansıdır. Son zamanlarda infekte kişilerin karaciğer biyopsilerinde İFN- α etkisiyle HCV interferansı doğrulanmıştır (45, 50).

HCV'nin kor ve E2 proteini immünsupresiftir. Kor proteini C1q reseptörüne bağlanır ve T hücre aktivasyonunu baskılar. CD81 reseptörüne E2 proteininin bağlanmasını hızlandıran doğal öldürücü (NK) hücreleri bu hücrelerin fonksiyonlarını inhibe eder. Kor proteini, fas ilişkili apoptozu artırarak karaciğer hasarını indükler ve periferik T hücrelerin fonksiyonunu bozar (45).

DOĞAL SEYİR ve KLİNİK ŞEKİLLER

HCV enfeksiyonunun doğal seyri son derece farklıdır. Virus ile teması takiben olguların %15 ile %45'inde spontan iyileşme gözlenirken, %55-86'sında kronik hepatit gelişmektedir. Enfeksiyonun oluşma yaşı hastalığın kronikleşme riski ve ilerleme hızı ile ilişkili olan en önemli faktördür, fakat diğer faktörlerin de katkısı bulunmaktadır. Çocuklarda ve adolesan dönemde enfeksiyonun spontan iyileşme oranı

yaklaşık %40-45'tir. Bu olguların %2-4'ünde 20 yıl sonra siroz gelişir. Erişkinlerde ise virusun kaybolma oranı son derece düşüktür (yaklaşık %20) ve 20 yıl veya daha uzun sürede hastalığın siroza ilerleme oranı %20-30'dur. Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanseasyon oranı yılda %2-5 ve karaciğer kanseri insidansı yılda %1-5'tir (Şekil 3) .



Şekil 3. HCV enfeksiyonunun doğal seyri (Kaynak 21'den alınmıştır)

Doğal seyir sürecinde hastaların çoğunda ilerleyici karaciğer hasarının ortaya çıkışı sinsidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde (hızlı fibrotik ilerleme), 1/3'ünde 20-30 yıl içinde ("intermediate" fibrotik ilerleme) ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra (yavaş fibrotik ilerleme) siroz gelişir. Normal alanin-aminotransferaz (ALT)'lı

kişilerde hastalığın ilerleme hızı yavaştır. Bunların az bir bölümünün biyopsilerinde köprüleşen fibrozis, hatta siroz görülebilir. Yine de ALT düzeyi persistan normal olan hastalarda fibrozisin ilerleme hızı yavaştır. İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden birçok faktör Tablo 2’de tanımlanmıştır. Bunlar; erkek cinsiyet, enfeksiyonun ileri yaşta alınması (> 40 yaş), kronik alkol kullanımı (> 50 g/gün), HIV (CD4< 200) veya HBV koinfeksiyonudur. Transplantasyon gibi diğer immünsupresif durumlarda da karaciğer hastalığının ilerleme riski fazladır. Steatoz ve ırk faktörü fibrozisi olumsuz yönde etkiler. ABD’de yaşayan siyah ırkta kronik HCV enfeksiyonu ve karaciğer kanseri gelişme riski daha fazla görülürken, siroza ilerlemenin daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (51). Serumdaki viral yük, genotip 3 dışı enfeksiyonlar, enfeksiyon etkeninin bulaş yolu ve karaciğerdeki viral yük fibrozis üzerine etkili değildir. Human lökosit antijen (HLA) tipi ile siroza ilerleme arasında ilişki vardır. HLA-B54 artmış siroz riski ile, DRB1*0301 ise siroz gelişmemesi ile koreledir (2, 6).

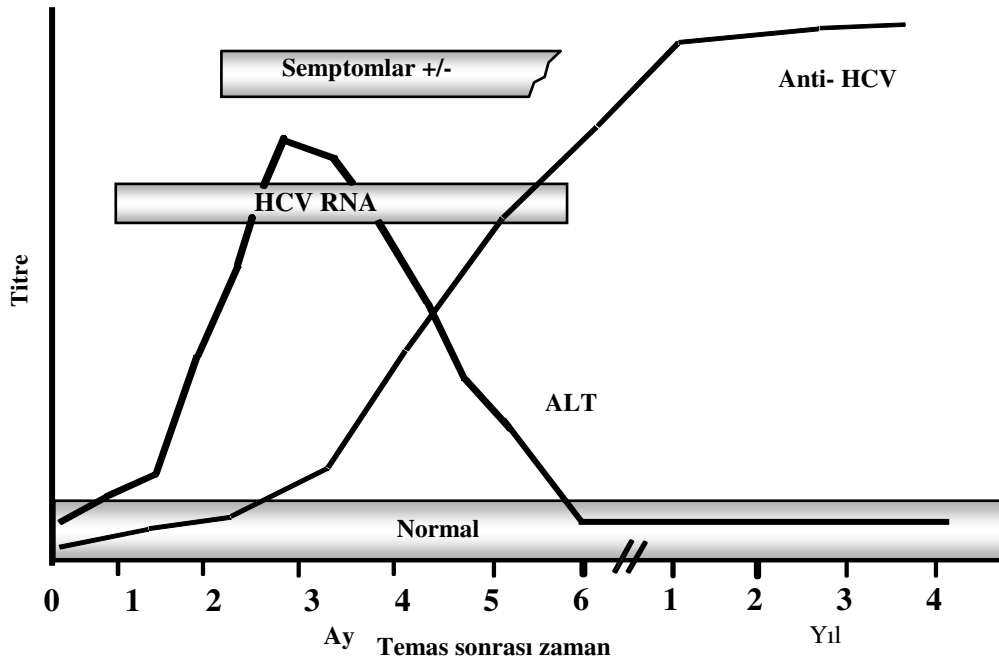
Tablo 2. Kronik hepatit C enfeksiyonunda hastalığın ilerlemesine etki eden faktörler (6)

Akut enfeksiyonun kronikleşmesi	HCV’nin persistansı
İnfeksiyonun alınma yaşı(>40 yaş)	İnfeksiyonun ortaya çıkma yaşı
Erkek cinsiyet	Erkek cinsiyet
İmmünsupresyon	İmmünsupresyon
	Siyah ırk
	Aşırı alkol kullanımı
	Şişmanlık, karaciğer yağlanması
	Diabetes mellitus
	HIV, HBV koinfeksiyonları
	Karaciğerde demir birikimi
	Şistozomiyaz
	Doğuştan immün yetmezlik
	Özel HLA alt tipleri

HIV: Human immunodeficiency virus; HBV: Hepatit B virusu

Akut hepatit C (AHC) ve fulminant hepatit C: AHC enfeksiyonunun inkübasyon süresi 3-20 hafta arasında olup, ortalama 7-8 haftadır. Olguların %70-80’inde enfeksiyon asemptomatiktir ve bu nedenle tanı koymak güçtür. Hafif semptomlar ve anikterik seyreden bu akut hastalık formu genellikle karaciğer

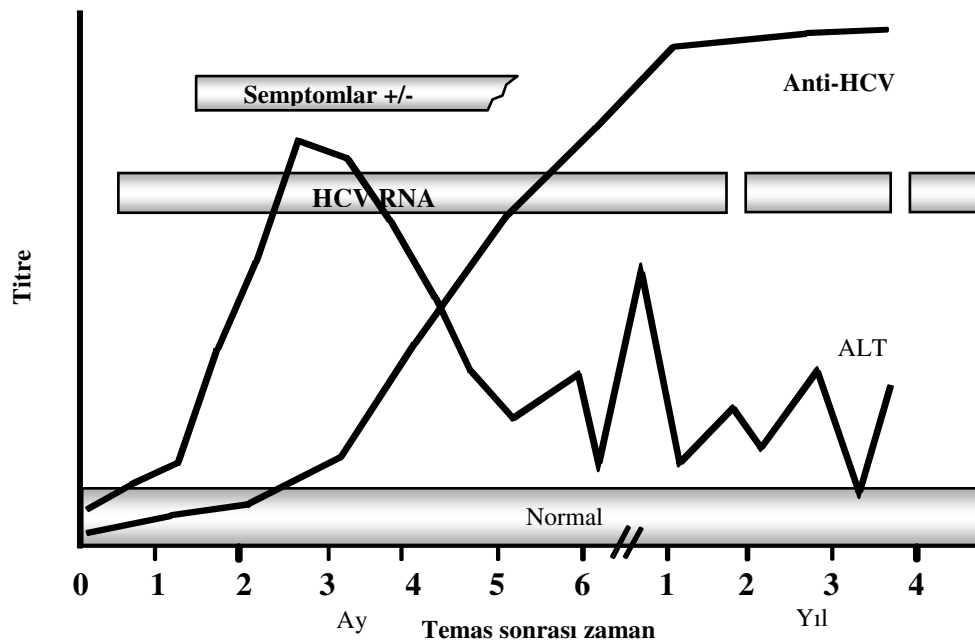
fonksiyon testlerinde bozukluk veya serolojik testlerle tanımlanabilmektedir. Semptomatik olgularda (tüm olguların 1/3'ü) halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kas ve eklem ağrıları, sağ üst kadranda hassasiyet gibi özgül olmayan bulguları sarılık izler. Bu klinik tabloyu diğer viral hepatitlerden ayırt etmek zordur. HCV-RNA teması takiben bir kaç gün içinde saptanabilir ve takiben karaciğer enzimleri, bazı olgularda da bilirubin yüksekliği gözlenir. Karaciğer enzimleri virus alındıktan 2-8 hafta sonra artmaya başlar. Sekiz-onikinci haftalarda pik yapar ve genellikle dalgalanmalar ile seyreder. AHC'de enzim düzeyleri akut A ve B hepatitlerine göre daha düşüktür. Olguların %15 ile 45'inde spontan iyileşme olur. Semptomatik ve ikterik olgularda viral klirens asemptomatik olgulardan daha yüksektir (2). Şekil 4'te AHC seyri görülmektedir. HCV nadiren fulminant hepatite yol açar. Değişik ülkelerden bildirilen fulminan hepatit oranlarının farklı olması, konağa ve viral suşlara ilişkin varyasyonlardan kaynaklanmaktadır (51).



Şekil 4. Akut hepatit C seyri

Kronik hepatit C: Akut infeksiyonun başlangıcından sonra en az 6 ay kanda HCV-RNA pozitifliğinin devam etmesi olarak tanımlanır. Olguların çok az

bölümünde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık gibi yakınmalar vardır. Genellikle siroz, karaciğer yetmezliği veya karaciğer kanseri ortaya çıkana kadar asemptomatik bir seyir söz konusudur. Bazı hastalarda ekstrahepatik bulgular saptanabilir. HCV-RNA düzeyi sabit seyrederken serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmalar gösterir, ancak ALT düzeyinin normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez (2, 37, 52, 53).



Şekil 5. Kronik hepatit C seyri

Karaciğer Kanseri: KHC'nin geç dönem komplikasyonudur ve genellikle sirotik olgularda ortaya çıkar. Sirozlu hastalarda karaciğer kanseri gelişme oranı yılda % 2'dir ve kanser riski HCV enfeksiyonu olmayan hastalara göre 17 kat artmıştır (51, 54). Kanser gelişmesine yol açan risk faktörleri karaciğer hastalığının ilerlemesine yol açan faktörlerle aynıdır. Hastanın semptomlarında ve siroz bulgularında ani kötüleşme ile birlikte sıklıkla sağ üst kadranda ağrısı olur. Bazı olgular asemptomatik olabilir. Serum alfa fetoprotein düzeyi çok yüksektir. Görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcı olmakla beraber kesin tanı için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (2).

Ekstrahepatik hastalıklar: HCV hernekadar hepatotropik bir virus olsa da periferik kan mononükleer hücreleri ve lenf nodları gibi dokularda da replike olması karaciğer dışı klinik tablolara yol açar. HCV ile infekte kişilerin %1-2'sinde görülür (51). KHC seyrinde çoğunun immünolojik kökenli olduğu düşünülen bir çok otoimmün veya lenfoproliferatif hastalık tanımlanmıştır (Tablo 3). En sık esansiyel miks kriyoglobülinemi görülmekle birlikte membranoproliferatif glomerülonefrit ve porfiria kutanea tarda bunların başlıcalarıdır. Olguların %74'ünde sıklıkla romatik veya kutanöz olan en az bir ekstrahepatik semptom vardır. Hastaların yarısında kriyoglobülin, anti-nükleer antikor, düz kas antikoru ve düşük tiroksin düzeyi gibi ekstrahepatik biyolojik anormalliklerden en az biri saptanmaktadır. Serumda kriyoglobülinlerin varlığı hastaların yarısından çoğunda saptanmasına rağmen ağır vaskülitik sendrom nadirdir (2, 37, 48).

Tablo 3. Kronik hepatit C infeksiyonuna bağlı ekstrahepatik tablolar

Otoimmün hastalıklar
Artrit
Otoimmün tiroidit
Diyabet
İdiyopatik trombositopenik purpura
Miyastenia gravis
“Sjögren's” sendromu
Dermatolojik hastalıklar
Eritema multiforme
Eritema nodozum
Liken planus
Porfiria kutanea tarda
Kaşıntı
Psöriyazis
Vaskülit
Hematolojik hastalıklar
Aplastik anemi
Esansiyel miks (tip III) kriyoglobulinemi
Monoklonal gamopati
“Hodgkin's” dışı lenfoma
Nörolojik hastalık
Periferik nöropati
Oküler hastalıklar
“Mooren's” korneal ülserleri
Sklerit
Uveit
Akciğer hastalığı
İdiyopatik pulmoner fibrozis
Böbrek hastalığı
Membranoproliferatif glomerülonefrit

TANI

Biyokimyasal testler: Serum transaminaz düzeylerinin yüksekliği genellikle karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla beraber, normal olması aktif infeksiyonu dışlamak için yeterli değildir. Ayrıca kronik infeksiyonda ALT düzeylerinin dalgalanmalarla seyredebileceği unutulmamalıdır. Geçici biyokimyasal remisyon ile persistan ALT normalliğini ayırmak zordur. KHC’li olguların yaklaşık %30’unda ALT düzeyi normal, %40’nda ise yükselme iki kattan azdır. Bilirubin ve albümin düzeyleri, protrombin zamanı gibi diğer testler de tanıda kullanılabilir (52, 53).

Antikor (anti-HCV) tayini: HCV infeksiyonunun laboratuvar tanısında HCV polipeptitlerine karşı gelişen antikorların saptanması esastır. Bu amaçla ikinci ve üçüncü kuşak ELİSA testleri kullanılmaktadır. İkinci kuşak ELİSA testlerinde NS4 (5-1-1 ve c100), kor (c22) ve NS3 (c33c veya c200) sekanslarına karşı oluşan antikorlar ölçülmektedir. Üçüncü kuşak testlerde ise c100 ve 5-1-1 antijenlerinin yerini c100 peptidi, c22’nin yerini c22p peptidi almış ve c33c’nin de yoğunluğu artırılmıştır. Ayrıca NS5 bölgesinden türetilen bir rekombinant antijen de teste dahil edilmiştir. Anti-HCV testi virus alındıktan sonra 4-10 hafta süresince ve immün sistemi baskılanmış olanlarda negatif bulunabilir. HCV infeksiyonunun erken döneminde olguların %30-50’sinde antikor saptanamayabilir. Üçüncü kuşak ELİSA’nın anti-HCV için özgüllüğü %99’dan fazladır. Duyarlılığını belirlemek daha zordur, fakat biyopsi yapılamayan immunkompetan hastalar için mükemmel bir yöntemdir (55). Bu yöntem ile teması takiben 6-8 hafta içinde antikor saptanabilir. Anti-HCV IgM antikorlarının araştırılması klinik açıdan gerekli değildir. Anti-HCV testleri özellikle prevalansın düşük olduğu toplumlarda yüksek oranda yalancı pozitif sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle analitik antikor testleri ile doğrulama testlerinin yapılması önerilmektedir. Doğrulama testi olarak en sık kullanılan aynı kuşaktan ELİSA testlerinde kullanılan aynı antijenlere sahip RIBA (recombinant immunoblot assay) testleridir. Buna karşın yüksek özgüllük ve duyarlılıktaki ELİSA testlerinin varlığı RIBA kullanımını tartışmalı kılmaktadır. Yüksek risk grubundaki kişilerde analitik doğrulama testleri yerine kalitatif veya

kantitatif HCV-RNA testleri kullanılabilir. Genel ilke olarak düşük prevalansa sahip toplumlardaki taramalarda yalancı negatifliklerden kaçınmak için en yüksek duyarlılıktaki testler seçilmelidir. Buna karşın tedavi edilmesi söz konusu olan hastalarda ise yalancı pozitifliklerden kaçınmak için özgüllüğü en yüksek olan test seçilmelidir (2, 31, 37, 55).

Toplumda rutin olarak anti-HCV taranmasına gerek yoktur. Bu test tanımlanmış risk faktörü saptanan olgularda yapılmalıdır. ELİSA ile anti-HCV testi yapılması önerilenler (56, 57):

- Tarama testleri kullanıma girmeden önce kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılanlar
- Kan ve kan ürünlerini sürekli kullanan hastalar (hemofili gibi)
- HIV veya HBV enfeksiyonu olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- Kan, organ veya doku vericileri
- Organ transplantasyonu yapılanlar
- Başka bir nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliği olanlar
- Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
- HCV ile enfekte anneden doğan bebekler (doğumdan 18 ay sonra)
- HCV pozitif kan ile perkütan veya mukozal teması olan sağlık çalışanları.

Nükleik asit testleri: Tarama testleri ile anti-HCV pozitif bulunan hastalarda vireminin gösterilmesi amacıyla HCV-RNA'nın serumda gösterilmesi esastır. HCV-RNA genellikle virus alındıktan sonra 1-2 hafta içinde saptanır. Kalitatif RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla birlikte, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif (viral yük) olarak belirlenmelidir. Viral yük hastalığın ilerlemesi veya karaciğer hastalığının derecesi ile ilişkili değildir, ancak tedavi hakkında prognostik önem taşır. Kalitatif test ile sonuç negatif çıkarsa, bu replikasyonu reddetmeyeceği için test tekrarlanmalıdır. Pozitif sonuç ise aktif replikasyonu gösterir. Bu nedenle bazı araştırmacılar kalitatif testleri primer test veya antikoru pozitif, ancak kantitatif yöntemle HCV-RNA'sı negatif çıkan olgularda doğrulama testi olarak tercih etmektedir. Kantitatif olarak "target" amplifikasyon

(“real time” polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), “transcription-mediated amplification”-TMA) ve “signal” amplifikasyon (“branched DNA”- bDNA) yöntemleri bulunmaktadır. Kantitatif testlerde sonuçlar daha standardize olması nedeniyle international ünite olarak rapor edilmelidir. Kantitasyonda farklı kitlerin farklı dinamik aralıkları olduğu için tedavi başlangıcında hangi yöntem kullanıldıysa takipte de o yöntem kullanılmalıdır. HCV-RNA’yı kalitatif olarak plazma ve serumda RT-PCR, TMA ve bDNA yöntemleri ile saptayabilen standardize ticari kitler bulunmaktadır. FDA’nın onayladığı RT-PCR temelli testlerde alt limit 50 İÜ/mL’dir. Ayrıca alt limiti 10 İÜ/mL olan TMA temelli bir diğer test de onay almıştır (2, 31, 55).

Viral genotip tayini: HCV genotipi yarışmalı ELİSA ile genotipe özgü HCV epitoplarına karşı oluşan antikorların gösterilmesi ile de serolojik olarak tesbit edilebilir. Ticari olarak (Murex; 1-6 HCO2, Abbott Lab. North Chicago, Illinois) kitlerle kronik infekte hastaların yaklaşık %90’ında yorumlanabilir sonuçlar elde edilir. Bu ticari kitler genotip 1-6 ayırımı yapabilir, ancak alt tip ayırımı yapılamaz. Karışık serolojik pozitiflikler de gözlenebilir. Bir genotip infeksiyonundan iyileşmeye rağmen diğer genotip ile vireminin sürmesi dışlanamaz (55).

HCV genotipleri direkt sekans analizleri, genotipe özgü oligonükleotit problemler kullanılarak revers hibridizasyon veya “restriction fragment length polymorphism” yöntemleri ile saptanabilir. Bunlar “in house” tekniğiyle HCV genomunun NS5B veya E1 bölgelerinin direkt sekans analizi ile yapılır. İki adet ticari kit mevcuttur. 1. Direkt sekans analizi yapan (Trugene; Bayer HealthCare Tarrytown, New York) 2. Revers hibridizasyon analizi yapan (INNO LiPA HCV II; Innogenetics, Ghent, Belgium ve Versant; Bayer HealthCare) kitlerdir. Günümüzde onay almış ticari kitlerle hatalı tiplendirme nadirdir, fakat teknikten çok çalışılan bölge ile ilişkili olarak olguların %10-25’inde hatalı alt tiplendirme yapılabilir. Ayrıca %1-4 oranında karışık genotipler klinik tablodan sorumlu olabilir. Bu sonuçlar hastalığın klinik seyrini etkilemez. HCV infeksiyonunda tedaviye yanıt olasılığını, tedavi süresini ve ribavirin dozunu belirlemek için tedavi öncesi genotip tayini yapılmalıdır (2, 31, 55).

Antijen saptanması: Viral replikasyon için iyi bir gösterge olan HCV kor antijeni ELİSA yöntemiyle saptanabilmekte ve kantitatif RNA testleri ile uyumlu sonuç alınmaktadır. Diğer tanısal testlerin varlığı nedeniyle bu yöntemin pratikte kullanımı önerilmemektedir (2,31).

Karaciğer biyopsisi: Günümüzde KHC hastalarında karaciğer biyopsisinin yapılıp yapılmaması konusunda tartışmalar sürmektedir. Örneklem hataları ve olası komplikasyonlara rağmen histolojik analiz, hastalığın ilerlemesi ve prognoz hakkında en güvenilir bilgileri vermektedir. Karaciğer biyopsisi klinik tanının doğrulanmasının yanı sıra eşlik eden diğer karaciğer hastalıklarının tanısı, nekroinflamasyonun derecelendirilmesi, fibrozisin evrelendirilmesi ve izlem-tedavi kararı için son derece önemlidir. Histopatolojik bulgular klinisyenin hastası için en uygun tedavi seçeneğini belirlemesine ışık tutar. Tedavi verilen olgularda başlangıçtaki bulgularla karşılaştırmak için kontrol karaciğer biyopsilerinin yapılması önerilmekle beraber, aradaki sürenin ne kadar olması gerektiğini ortaya koyan net veri yoktur (56). Karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibrozisi değerlendiren değişik skorum sistemleri kullanılmaktadır. Tablo 4'te farklı sistemlere göre fibrozis evrelendirilmesinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 4. Farklı skorum sistemlerine göre fibrozisin evrelendirilmesi

Histolojik bulgu	Ishak	METAVIR	Knodell
Fibrozis yok	0	0	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme	1	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme	2	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve nadir köprüleşme	3	2*	
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve sık köprüleşme	4	3**	3
Şiddetli köprüleşme ve nadir nodül	5	3	
Siroz	6	4	4

* Bir septumdan fazla

** Portal-sentral septa

Tanıda kullanılan diğer yöntemler: Karaciğer biyopsisinin invaziv bir işlem olması nedeniyle fibrozisi gösteren alfa-2 makroglobulin, haptoglobulin, apolipoprotein A1, gamma globulin, gamma glutamil transferaz, hiyaluronik asit, prokollajen III peptid gibi bir çok non-invaziv test tanımlanmıştır. Testler tek veya panel şeklinde yapılabilmektedir. Konuyla ilgili değişik araştırma sonuçları bildirilmektedir. Hepatik fibrojeniz ile ilgili bilgiler arttıkça bu biyolojik göstergelerin tanıdaki yeri konusunda daha net sonuçlara ulaşılacaktır. KHC'nin siroz ve karaciğer kanseri gibi komplikasyonları açısından görüntüleme yöntemleri, alfa fetoprotein düzeyinin saptanması gibi diğer tanısal yöntemler kullanılmakla beraber günümüzde tanıda biyopsinin altın standart yöntem olduğu unutulmamalıdır (21).

TEDAVİ

KHC enfeksiyonu tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonudur. Daha önceleri tedaviye yanıtı takipte transaminaz düzeylerinin normale inmesi kullanılmaktayken şimdi HCV-RNA'nın serumdan kaybolması temel alınmaktadır. Yine de relapslar olabilmekte ve karaciğer dokusundan HCV-RNA kaybolması yok denecek kadar az olmaktadır (58). Bundan dolayı kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, karaciğerdeki inflamasyonu, karaciğer kanseri gelişme riskini, karaciğer transplantasyonu gereksinimini, ekstrahepatik belirtileri azaltmak ve bulaşı engellemek gibi sekonder tedavi hedefleri ortaya konmuştur.

HCV tedavisinde kullanılan ilaçlar; İFN'ler ve ribavirindir. İFN'ler viruslar, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı doğal savunmanın bir parçasıdır. Başlıca üç İFN tanımlanmıştır: İFN- α , İFN- β ve İFN- γ . İFN- α makrofaj ve özellikle de lenfositlerde yapılmaktadır. İFN- α ve İFN- β birbirleriyle %40-50 homoloji gösterir. İFN- α içinde yer alan konsensus İFN (alfa-1) sentetik tip 1 İFN'dir ve KHC tedavisinde etkilidir (59).

KHC enfeksiyonunda antiviral tedavi boyunca viral yükteki değişimler incelenerek matematik modeller oluşturulmuştur. Kinetik çalışmalarında viral yükteki azalmanın iki veya üç fazda meydana geldiği anlaşılmıştır. Birinci hızlı faz doza bağımlıdır ve tedavinin ilk 48 saati içinde oluşur. Bu faz virusun İFN'ye duyarlılığını,

İFN'nin viriyonların üretim ve salınımını kontrol etme yeteneğini yansıtır. İFN- α temelli tedavi tipik olarak bifazik HCV-RNA düşüşü sağlar. Bir-iki gün boyunca genotip 1 ile infekte hastalarda yaklaşık 1-2 log ve genotip 2 ile infekte hastalarda 3-4 log HCV-RNA düşüşü ortaya çıkar. İkinci eliminasyon fazı daha yavaştır. İmmün aracılı viral klerensin muhtemel bir sonucu olarak infekte hepatositlerin eliminasyon oranını gösterir. Bazı hastalarda HCV-RNA'nın ılımlı artışı, bir süre sonra HCV-RNA'nın azalmasındaki yeni hızlanmalar ve hatta relapsın bile görüldüğü daha karışık kinetik seyirler olabilir. Cevapsızlarda birinci ve ikinci fazda HCV-RNA azalması hiç olmayabilir veya yok denecek kadar az düşme olabilir. HCV azalmasının özellikle İFN ve ribavirin kombinasyonu alanlarda görülen üçüncü bir fazı gösterilmiştir. Burada ya immün ya da immün olmayan mekanizmalar ile infekte hücrelerin yok olmasının ribavirinin etkisinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Birçok çalışma KVV ile viral klerens hızının bağıntılı olduğunu ortaya koymuştur (60- 62).

PEG İFN'lerin klasik İFN'lere göre serum klerens oranı İFN- α 2a için 100 kat daha düşüktür ve terminal eliminasyon yarı ömrü 99 kat daha uzundur. PEG İFN'ler de klasik İFN'ler gibi bifazik viral düşüş sağlar (63).

İnterferonların Etki Mekanizması

Genellikle hücre kültüründe antiviral etki terimiyle ifade edilir. İFN'ler doğrudan etkili antiviral ajanlar değildir, ancak virusla karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımını uyarırlar. Etkinin başlangıcı hızlıdır. Antiviral etki virus ve hücre tipine bağlı olarak viral penetrasyonun veya tomurcuklanmanın, mRNA'nın sentez veya metilasyonunun, viral proteinlerin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. İFN'lerin etkisi ile ortaya çıkan proteinler arasında en iyi bilinenleri 2'-5' oligoadenilat sentetaz, RNA bağımlı protein kinaz veya protein kinaz ve Mx proteinidir (64).

2'-5' oligoadenilat sentetaz: Üç ayrı birimden oluşur, 2'-5' oligoadenilat sentetaz, endonükleaz RNA'az, 2'-5' oligoadenilat fosfodiesteraz. Bu sistem hem hücresel hem de viral tek zincirli RNA'yı bölmek için latent hücresel

endoribonükleazları aktive eden adenilat oligomerlerinin yapımına neden olur. RNA'az tüm çift zincirli RNA'ları inhibe ederek viral yükü azaltır.

Protein Kinaz: Protein sentezinde görev yapan ökaryotik başlatma faktör-2 (eIF-2)'yi fosforile ve aktive ederek viral protein sentezini inhibe eder.

Mx proteini: Gerçek etki şekli tam olarak bilinmemektedir.

İFN'ler aynı zamanda transmetilasyonu inhibe ederek mRNA'yı bloke ederler. İFN- α cilt altı ve kas içi enjeksiyon sonrası %80 oranında emilir. Standart İFN'nin 6 saatte serum seviyesi pik yapar, 16 saatte serumda tesbit edilemez (2). PEG İFN'nin ise yarılanma ömrü 2b'de 40 saat, 2a'da 72-96 saattir. İFN çeşitli vücut sıvılarında inaktivasyon, hücrel "uptake" ve özellikle böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kası ve akciğer gibi organlardan metabolize edilerek atılır. Az miktarda biyolojik aktif İFN idrarla atılır. Güçlü ilaçlar olduğundan çeşitli kontrendikasyonları vardır. Tablo 5'te tedavi kontrendikasyonları verilmiştir.

Tablo 5. Kronik hepatit C infeksiyonunda tedavi kontrendikasyonları

İnterferon	İnterferon + ribavirin*
Otoimmün hepatit	İleri yaş
Dekompanse karaciğer hastalığı	Anemi
Nöropsikiyatrik durumlar	Koroner arter hastalığı
Gebelik	Gut artropatisi
Psöriyazis	Hemoglobinopatiler (talasemi veya orak hücreli anemi)
Konvülsiyon	Yetersiz kontrasepsiyon
Ağır veya tedavi edilmemiş depresyon	Akciğer hastalığı
Kontrolsüz diyabet	Böbrek yetmezliği veya bozukluğu
Kontrolsüz hipertansiyon	
Kontrolsüz tiroid hastalıkları	
"Unstable" koroner arter hastalığı	

*İnterferonun kontrendike olduğu durumlar interferon + ribavirin tedavisi için de geçerlidir

İFN tedavisi verilen hastalarda yan etkiler sık görülür. Çoğunda ateş, kırgınlık, kas ağrıları gibi grip benzeri semptomlar ortaya çıkar. Bu semptomlar birkaç hafta sonra azalır veya kaybolur. Tedavinin kesilmesine bile sebep olabilir (64) (Tablo 6).

Tablo 6. Antiviral Tedavinin Yan etkileri (64)

İnterferon:

Grip benzeri semptomlar
Kemik iliği baskılaması
Duygusal etkiler (irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, depresyon)
Otoimmün bozukluk (özellikle tiroidit)
Saç dökülmesi
Döküntü
İshal
Uyku bozukluğu
Görsel bozukluklar (nadir retinal kanama)
Kilo kaybı
Nöbet
Duyuma kaybı
Pankreatit
İnterstisyel pnömoni
Enjeksiyon yerinde kızarıklık, kaşıntı

Ribavirin:

Hemolitik anemi
Akciğerde konjesyon, kuru öksürük, dispne
Kaşıntı
Sinüs bozukluğu
Döküntü
Gut
Bulantı
İshal
Teratojenite

Ribavirin

KHC tedavisinde kalıcı viral yanıtı artırmak için kullanılan nükleozid analogudur. Ribavirin mRNA işlemi veya protein translasyonu sırasında viral RNA sentezinin inhibisyonu ile viral replikasyonu durdurur. İFN- α ile birlikte kullanıldığında HCV'ye karşı şu şekilde etkili olmaktadır:

- 1- Virusa karşı konağın hücresel immünitesinin aktive edilmesi,
- 2- Hücre içi guanozin trifosfat havuzunun azalması, böylece inozin monofosfat dehidrogenaz enzim blokajı yoluyla viral replikasyonun azalması,
- 3- RNA'ya bağımlı RNA polimerazın inhibisyonu,
- 4- HCV genomu üzerinde hatalar meydana getiren bir RNA mutajeni olarak görev yapmasıdır. Yüksek oral biyoyararlanımı vardır. Vücuttaki tüm hücrelere girer. Özellikle eritrositlerde kandaki konsantrasyonunun 60-70 katına ulaşır. Ribavirinin eritrositlerdeki yarı ömrü 40 gündür. Eritrositlerde defosforilasyon

enzimleri yoktur. Bu nedenle eritrositlerde birikim ve hemoliz görülür (64) (Tablo 6).

Ribavirin teratojeniktir. Hemodiyaliz hastalarında eritrositlerde birikmesi nedeniyle kullanılmaz. Tablo 5’te kontrendikasyonları verilmiştir. Bunlar içinde en önemlisi ve en çok tedaviyi sınırlandıranı hemolitik anemidir. Ayrıca kaşıntı, döküntü ve nefes darlığına neden olabilir. Ribavirin tedavisi sırasında %10 olguda doza bağımlı, geri dönüşümlü hemolitik anemi görülür. İlk 4-8 haftada hemoglobin düzeyinde 2-3 g/dL düşme olabilir. Hemoglobin düzeyi 10 g/dL’nin altına inerse tedavi yarıya indirilir, 8.5 g/dL’nin altına inerse tedavi kesilir (65).

Tablo 7’de IFN + ribavirin kombinasyon tedavisinin uygun endikasyonları, Tablo 8’de ise hasta temelinde karar verilmesi gereken durumlar özetlenmiştir (56, 64, 66).

Tablo 7. Tedavinin endikasyonları

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

Tablo 8. Tedaviye hasta temelinde karar verilmesi gereken durumlar (56, 64, 66)

-
- ALT düzeyinin sürekli normal olması
 - Daha önceki tedavilere (klasik IFN- α veya klasik IFN- α ile ribavirin kombinasyonu veya PEG IFN- α) yanıtız veya relaps gelişen olgular
 - Alışkanlık bırakma programlarına istekli olan intravenöz ilaç ve alkol bağımlıları
 - Karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozisin olmaması veya hafif olması
 - AHC infeksiyonu
 - HIV ile koinfeksiyon
 - 18 yaş altı
 - Hemodiyalize bağımlı veya bağımsız kronik böbrek hastalığı
 - Dekompanse siroz ve karaciğer transplant alıcıları
-

Tedavi verilmesi planlanan olgularda tedavi öncesi dönemde eşlik eden durumlara (hepatit A, HIV, HBV serolojileri, tiroid fonksiyon testleri, otoantikörler, v.b.) ilişkin değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi süresince ve tedavi sonrası dönemde biyokimyasal, virolojik ve tedaviye bağlı yan etkiler açısından çok iyi bir izlem gereklidir. Tedavi yanıtını değerlendirirken bazı tanımlamalar kullanılmaktadır;

ALT düzeylerinin normal olması **biyokimyasal yanıt**, HCV-RNA'nın negatifleşmesi **virolojik yanıt** olarak tanımlanır.

Erken virolojik yanıt: Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinde en az 100 kat azalma olması veya HCV-RNA'nın kaybolmasıdır.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi bitiminde HCV-RNA'nın negatifleşmesidir.

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

Yanıtsızlık: Tedavi sonunda HCV-RNA'nın pozitif kalmasıdır.

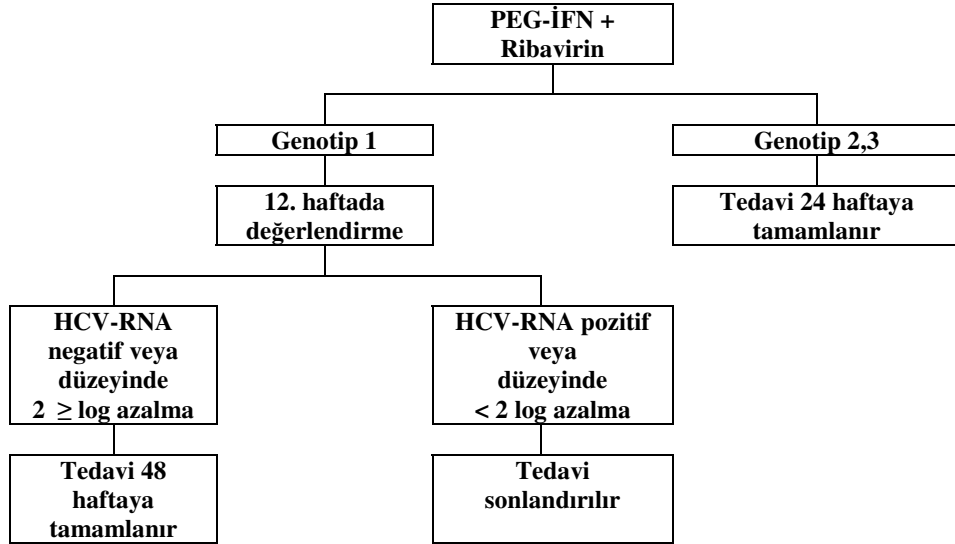
Alevlenme ("Breakthrough"): Tedavi devam ederken HCV-RNA negatifleşen hastada HCV-RNA'nın pozitifleşmesi olarak tanımlandı.

Relaps (nüks): Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir (2, 37, 48, 55, 56).

KHC infeksiyonunda ideal tedavi arayışları büyük bir hızla devam etmektedir. Bindokuzyüzdoksanlı yıllardan itibaren KHC infeksiyonunun tedavisinde önemli ilerlemeler olmuştur. İFN- α monoterapileri ile başarı oranı %5-15 iken, İFN- α ve ribavirin kombinasyonlarının kullanımı ile bu oran %40'lara ulaşmıştır. PEG İFN'lerin klinik kullanıma girmesinin ardından yapılan uluslararası çalışmalarda, PEG İFN- α tedavisi ile elde edilen yanıt oranlarının standart İFN- α monoterapisine göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (16, 67). KHC'li hastalarda PEG İFN- α -2a ve PEG İFN- α -2b ile ribavirin kombinasyonunun etkisi çok merkezli randomize klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Manns ve ark.'nın (68) çalışmalarında KHC'li olgularda PEG İFN- α -2b (1.5 μ g/kg, haftada tek doz) + ribavirin (800 mg/gün) kombinasyonu 48 hafta süreyle uygulanmış ve KVV oranı %54 bulunmuştur. Genotip 1 ile infekte olgularda KVV oranı %42, genotip 2-3 infeksiyonlarda ise %82 saptanmıştır. Çalışma verilerinin retrospektif analizi ribavirin dozunun kiloya ayarlı

uygulamasý ile başarı oranının %61'e çıktığını göstermiştir. Ayrıca tedavinin erken dönemlerinde doz azaltımının olmaması EVY olasılığını artırmaktadır (69). EVY alınan olgularda KVV oranı %56-72 iken, EVY alınamayan olgularda KVV %0-3 bulunmuştur (70). Genotiplere göre KVV oranları değerlendirildiğinde, genotip 1 ile infekte olgularda oran %46, genotip 2 ve 3 ile infekte olgularda ise %76 saptanmıştır. EVY veren hastalarda KVV %65 iken, EVY alınamayan hastalarda bu oran %3 bulunmuştur (15). Günümüzdeki KHC tedavisindeki bilgilerimize temel oluşturan Hadziyannis ve ark.'nın (71) yaptığı çok merkezli bir çalışmada genotip 1 ile infekte kronik hepatitli olgularda 48 haftalık PEG İFN- α -2a (180 μ g, haftada tek doz) + ribavirin (1000-1200 mg/gün) kombinasyonu ile elde edilen KVV oranının %52 olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada genotip 2 ve 3 ile infekte olgularda PEG İFN- α -2a (180 μ g, haftada tek doz) + ribavirin (800 mg/gün) kombinasyonunun 24 hafta süreyle uygulanması ile KVV oranı %84 bulunmuştur.

Yukarıdaki bilgiler ışığında günümüzde genotip 1 ile infekte naiv olgularda PEG İFN- α ve ribavirin kombinasyonunun 48 hafta süreyle verilmesi önerilmektedir. PEG İFN- α subkutan yolla, haftada bir kez (PEG İFN- α -2a: 180 μ g veya PEG İFN- α -2b: 1,5 μ g/kg) ve ribavirin oral yolla, günde iki doz şeklinde (75 kg veya altında olanlarda toplam günlük doz 1000 mg, 75 kg'dan fazla olanlarda ise 1200 mg) verilir. Tedavinin onikinci haftasında EVY alınamazsa tedavi sonlandırılır. Genotip 2 veya 3 ile infekte olgularda ise PEG İFN- α ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi süresi 24 haftadır. Tedavinin dördüncü haftasında virolojik yanıtı olanlarda 12 hafta tedavinin 24 hafta kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar da var (72). PEG İFN- α dozları genotip 1 ile infekte hastalara uygulandığı gibidir. Ribavirinin toplam günlük dozu 800 mg'dır ve iki doz şeklinde verilir (2, 21, 56, 73) (Şekil 6).



Şekil 6. Kronik hepatit C’de tedavi algoritmi

Genotip 2 ile infekte olgularda kombine tedaviye yanıt oranları genotip 3 ile infekte olgulara göre daha yüksektir. Bu sonucun genotip 3 infeksiyonunda steatozun daha sık görülmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (71, 74). Son çalışmalarda yüksek viral yüke sahip genotip 3 ile infekte olgularda tedavi süresinin 48 haftaya uzatılmasının daha yararlı olabileceği düşünülmektedir (75). Genotip 4 infeksiyonunda tedavi zordur. Bu nedenle tedavi şeması ve süresi genotip 1 infeksiyonu ile aynıdır (21).

KHC infeksiyonu tedavisinde KVV’yi olumlu yönde etkileyen faktörler tanımlanmıştır. Tedavi öncesi döneme ilişkin faktörler Tablo 9’da gösterilmiştir; 40 yaş altı, vücut ağırlığının 75 kg’dan az olması, karaciğer biyopsisinde histolojik aktivitenin hafif olması, genotip 2 veya 3 infeksiyonu, HCV-RNA düzeyinin 2 milyon kopya/mL veya 800.000 İÜ/mL’nin altında olmasıdır. Tedavi dönemine ilişkin faktörler ise EVY alınması ve hastanın tedaviye uyumlu olması şeklinde belirlenmiştir (15, 21, 70, 71, 76).

Farklı genetik durumlar KHC’de tedaviye yanıtı etkilemektedir. Siyah ırkta yapılan birçok araştırmada yanıt olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bunların Kafkas ırkından farklı gen ekspresyonu ve viral kinetik seyir gösterdikleri ortaya konmuştur. Kemokin ve sitokin genlerindeki polimorfizm tedaviye yanıtı

etkilemede rol oynayabilir. İFN salınımını uyaran genlerin tedaviye yanıtı etkileme olasılığı daha fazladır. Bu genler virus replikasyonunu ve yayılımını sınırlar. Genlerin polimorfizmi ve ekspresyon profili tedaviye yanıt ile bağıntılıdır (60, 77).

Tablo 9. PEG İFN + Ribavirin tedavisine yanıtı olumlu yönde etkileyen faktörler (70)

Genotip 1 dışı infeksiyon
Düşük HCV-RNA seviyesi
Siroz veya köprüleşme fibrozisinin yokluğu
Tedavi süresi (genotip 1 için)
40 yaşından küçük olmak
Düşük vücut ağırlığı
Siyah ırk dışında olmak
Uyum
Biyopside steatoz yokluğu

KHC infeksiyonlu olgularda PEG İFN- α ve ribavirin kombinasyonunun etkinliğini araştıran çalışmalarda bu tedavi rejimi ile yaşam kalitesinin klasik İFN- α temelli tedavilere göre daha az bozulduğu gösterilmiştir (78). Tedaviye uyumun da değerlendirildiği Amerikalı Siyah ırkta yapılan bir çalışmada planlanan dozun %60'ından fazlasını alanlarda KVV %30 ve %60'ından azını alanlarda KVV %0 bulunmuştur (79). KHC'de tedavi beklentilerinden biri de karaciğerdeki inflamasyonun azaltılmasıdır. Yapılan araştırmalar kullanılan tedaviden bağımsız olarak virolojik yanıt ile histolojik yanıt arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir. PEG İFN- α içeren tedavi protokollerinde karaciğerdeki nekroinflamasyon ve fibroziste düzelme daha belirgindir (80).

KHC tedavisinde genel olarak klasik interferonlarla indüksiyon tedavilerinin uygulandığı klinik çalışmalarda da başarılı sonuçlar bildirilmiştir (11, 81, 82). Genotip 1 ile infekte ve daha önce tedavi almamış hastalarda ribavirinle kombine yüksek doz İFN- α indüksiyon tedavisinin standart kombinasyon tedavisine göre üstün olduğu görülmüştür (9). Fakat Bjoro ve arkadaşları (10)'nın çalışmalarında ise ribavirinle İFN- α indüksiyon tedavisinin klasik İFN + ribavirin tedavisine göre KVV'yi artırmadığı saptanmıştır. Konuyla ilgili çelişkili verilerin varlığına rağmen yapılan araştırmalarda genotip 1 ile infekte hastalarda ribavirinle kombine edilen dört veya sekiz haftalık yüksek doz İFN- α tedavisinin EVY'yi artırmasına karşın, TSY

veya KVY'yi artırmadığı ve relaps oranını azaltmadığı yolunda veriler ağırlıktadır (11-14).

KHC'de KVY olasılığını artırmak için indüksiyon tedavilerinin yanı sıra PEG İFN ile uzun süreli tedavi çalışmaları sürmektedir. Bununla ilgili olarak yüksek viral yüke sahip ve genotip 1 ile infekte, tedavisi güç olgularda tedavi süresinin 48 haftadan daha uzun olması veya PEG İFN ile indüksiyon İFN + ribavirin tedavileri ile ilgili deneyimler yeterli değildir. Küçük hasta sayısını içeren çalışmalarda benzer yanıt oranları vardır (17). KVY oranını artırmayı hedefleyen bu yaklaşımların uygulanabilmesi için hasta motivasyonunun artırılması ve deneyimli uzmanlar tarafından hasta izlemlerinin çok iyi yapılması gerekmektedir (83, 84). KHC infeksiyonunda İFN'ye veya İFN + ribavirin kombinasyonuna amantadin eklenmesi ile arzu edilen başarılı sonuçlara ulaşılamamıştır (85-87).

Kontrollü klinik çalışmaların subgrup analizleri, sirozlu olgularda PEG İFN ve ribavirin kombinasyonunun etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kompanse sirozlu hastalarda uygulanan tedavi şeması sirozu olmayan KHC infeksiyonlu olgulardan farklı değildir (77, 88).

ALT düzeyi normal olan hastalarda tedavi: KHC infeksiyonlu hastaların yaklaşık %30'unda ALT düzeyi normal, %40'nda ise yükselme iki kattan azdır (52, 53). Persistan normal ALT düzeyi kriteri için kabul edilmiş evrensel bir tanımlama olmamakla beraber, klinik çalışmaların çoğunda kullanılan tanımlama "ALT düzeyinin en az altı ay süresince ve en az birer ay aralıklarla en az üç kez normal sınırlar içinde olması" şeklindedir (89-91). ALT düzeyi normal olguların karaciğer biyopsisinde genellikle hafif kronik hepatit bulguları saptanırken, yaklaşık %10-20 olguda ileri fibrozis ve/veya siroz gözlelenebilir. Taşıyıcı olanların %30'unun beş yıl içinde tedaviye aday olabileceğini gösteren çalışmaların yanında on yıllık izlemde siroza ilerlemenin olmadığını veya yavaş olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (92-94). Bu olgularda karaciğer biyopsisinin yapılıp yapılmaması tartışmalıdır, ancak günümüzde tedavinin potansiyel yararı olacak seçilmiş olgularda biyopsi yapılması önerilmektedir (95).

Geçmişte ALT düzeyi normal KHC'li hastaların tedavi edilmemesi gerektiği yönündeki görüş günümüzde değişmiştir. Yapılan çalışmalarda gerek klasik İFN monoterapisi ile gerekse klasik İFN ile ribavirin kombinasyonu ile elde edilen KVV oranlarının ALT düzeyi yüksek KHC'li hastalarda elde edilen yanıtlara benzer olduğu gösterilmiştir (96, 97). PEG İFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile yapılan çalışmalarda tedavinin etkisi ve güvenilirliği persistan normal veya yüksek ALT düzeyine sahip KHC'li hastalarda benzer bulunmuştur (96). Bu hasta grubunda tedavinin verilmesi ile yaşam kalitesi iyileşmekte, daha az yorgunluk göze çarpmaktadır (78). Sonuçta KHC'li hastalarda ALT düzeyi hastalığın ağırlığını ve/veya şiddetini belirlemede zayıf bir gösterge olarak kabul edilmektedir. ALT düzeyi normal hastaların tedavi kararı için karaciğer biyopsi sonuçlarına ek olarak viral genotip, hastanın yaşı, enfeksiyona ilişkin semptom ve komplikasyonlar, hepatite eşlik eden durumlar, yaşam kalitesi ve hastanın motivasyonu gibi faktörler de dikkate alınmalıdır (94).

Tedaviye yanıtız veya relaps gelişen hastalarda tedavi: Bu olguların tedavisinde genotip, daha önceki tedavide kullanılan ilaçlar, hastanın tedaviye verdiği yanıt tipi, tedavi uyumu ve ilaçlara ilişkin yan etkiler dikkate alınmalıdır. Günümüzde klasik İFN monoterapisi veya klasik İFN + ribavirin tedavisi sonrası relaps gelişen hastalarda PEG İFN ve ribavirin kombinasyonu önerilmektedir (55, 56, 98). Bu hastalara tekrar tedavi verildiğinde KVV oranı %40-50'ye kadar çıkabilmektedir. Bu oran yanıtızlarda %20 civarındadır. Tedaviye yanıtız olgularda yeniden başlanacak tedavinin 72 hafta süreyle uygulanmasının, özellikle geç virolojik yanıt veren hastalar için faydalı olabileceği belirtilmektedir. Tedavinin ilk 12 haftasında yüksek doz (270µg-360µg) PEG İFN uygulaması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (70, 74). Ayrıca PEG İFN veya konsensus İFN + ribavirin kombinasyonlarının yüksek dozları veya üçlü kombinasyonları ile çalışmalar yapılmaktadır (99, 100). Yanıtız olgularda konsensus İFN ümit verici bir ajan olarak gözükmektedir (101). Ayrıca İFN + ribavirin kombinasyonuna yanıtız olgularda konsensus İFN'nin etkinliğinin daha fazla olduğu gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (102).

PEG İFN ve ribavirin kombinasyonuna yanıt alınamayan veya relaps gelişen durumlarda hastanın periyodik olarak izlenmesi veya PEG İFN ile tedaviye uzun süre devam edilmesi düşünülebilir. Özellikle relaps gelişen olgularda daha önceki tedavi ile EVY alınmışsa veya hasta HCV-RNA'nın negatifleşme olasılığı olan grupta yer alıyorsa uzun süreli PEG İFN tedavisi faydalı olabilir. Özellikle tedavin ilk 12 haftasında doz azaltılmaması yanıtı artırma da etkilidir (103). PEG İFN ve ribavirin tedavisine yanıtı olmayan olgularda ise tekrar aynı kombinasyon ile tedavi önerilmemektedir (56).Yeni kombinasyonlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (75).

Son dönem böbrek yetmezliğinde tedavi: Böbrek yetmezliğinde ribavirin kontrendikedir. Ayrıca İFN'nin klirensi azalmıştır. İFN + düşük doz ribavirin kombinasyonu ile çalışmalar yapılmaktadır. PEG İFN- α 2a 135 μ g dozda önerilmektedir. PEG İFN- α 2b için ise doz modifikasyonu gerekmemektedir. Bu hasta grubunda potansiyel yarar ve olası zararlar hesaplanarak, uzman klinisyenlerin gözetimi altında tedavi verilmelidir (64).

Yeni tedavi seçenekleri: Günümüzde KHC tedavisinde PEG İFN ve ribavirin kombinasyonu standart tedavi olarak kabul edilse de naiv hastaların yaklaşık yarısında tedaviye yanıt alınamaması ve tedaviye ilişkin önemli yan etkilerin gözlenmesi yeni tedavi arayışlarının sürmesine yol açmıştır. İFN'nin tek başına veya ribavirin ile kombinasyon uygulamalarında kontrendike olan bir çok durum söz konusudur. Modifiye İFN'ler ve ribavirin, virusun yaşam siklusunu hedef alan ilaçlar (proteaz inhibitörleri, polimeraz inhibitörleri, "antisense" oligodeoksinükleotidler), immün modülatör ajanlar (histamin hidroklorid, timozin alfa-1), antifibrotik ajanlar (E vitamini, pirfenidon, fosfolipid deriveleri), proinflamatuvar sitokinler (interlökin 2 ve 12) ve anti inflamatuvar sitokinler (interlökin 10) üzerinde çalışmalar devam etmektedir (88, 104).

NS3-4A serin proteaz inhibitörlerinden BILN 2061 ve VX 950 in vitro etkili olan iki ajandır. BILN 2061 (Ciluprevir) ilk klinik denemesi yapılan proteaz inhibitörüdür. Etkinliği olmasına rağmen maymunlarda kalp toksisitesi gözlemlenmesinden dolayı klinik denemeleri durdurulmuştur. İlk kovalent reversibl

inhibitör ise VX 950'dir. Genotip 1 ile infekte hastalarda iki haftalık tedavi sonunda viral yükte hızlı düşüş sağlamıştır. Tedavinin üç ile yedinci günleri arasında viral yükte artış saptanmış ve bu artış genotipik dirençli varyantların seçilmesine bağlanmıştır. Diğer bir NS3-4A proteazın α -ketoamid inhibitörü de SCH 503034'tür. Bu ajan kombine tedavilerde düşünülebilir, ancak monoterapide dirençten dolayı etkinliği diğer ajanlara üstün değildir (105, 106).

NS5B polimeraz inhibitörleri RdRp'yi inhibe eder. NM 283 (Valopicitabine) 2'-C-metilsitidinin ön ilacıdır. HVC'li hastalarda etkinliği gösterilmiş bir ribonükleozid analogudur (107). Son zamanlarda bildirilen HCV RdRp'nin allosterik inhibitörü HCV-796'nın faz iki çalışmaları devam etmektedir (108).

RNA bazlı ilaçlar için diğer bir hedef HCV genomunun 5' ucundaki IRES'tir. Hem "antisense" oligonükleotidler hem de ribozimler IRES'i etkiler ve replikasyonu engeller. "Toll like" reseptörleri (TLR) makrofajlar, monositler, dentritik ve B hücreleri de içeren immün hücreler tarafından salınır. HCV enfeksiyonu tedavisinde TLR'nin sentetik agonistleri de denenmektedir. Bu ajanlar konağın doğal ve adaptif immünitesini uyarır. TLR 7 ve 9 HCV'nin kontrolünde potansiyeli gösterilmiştir. İlk veriler viral yükte anlamlı düşüşü desteklemektedir (109, 110).

Timozin α 1: İmmunmodülatör etkili sentetik polipeptittir. T hücre yapımı ve olgunlaşması, İFN- γ ve interlökin 2 gibi sitokinlerin yapımının uyarılması ve NK hücrel sitotoksitenin aktivasyonu gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir (65).

Aşılar: HCV'nin çoğaltılması ve analizi için güvenilir doku sistemleri veya yeterli hayvan modellerinin yokluğu ve viral heterojeniteden dolayı etkili HCV terapötik aşısının ortaya çıkarılması zordur. Zarf proteini E1 ile aşılama en ileri stratejidir ve faz 2 çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda iyi tolere edilmiş, anti-E1 antikoru seviyeleri artmıştır. Sonuçta viral yükte anlamlı azalma olmamasına rağmen karaciğer histolojisinde iyileşme gözlemlenmiştir (109).

KORUNMA VE KONTROL

Tüm araştırmalara karşın HCV'ye etkili, koruyucu bir aşının geliştirilememiş olması, etkenin bulaşını önlemeye yönelik önlemlerin önemini artırmaktadır (21). Bu önlemler hem yeni enfeksiyonların insidansını hem de HCV'lilerde kronik

karaciğer hastalığını azaltmaya yöneliktir. Öncelikli olarak riskli kişilerin belirlenmesi gerekir (32, 111, 112).

İnfeksiyondan korunmak için gerekli öneriler aşağıda sıralanmıştır:

- İnfekte olanlar etkenin bulaş yolları başta olmak üzere hastalık hakkında bilgilendirilmelidir.
- HCV ile infekte kişiyle aynı evde kalanlar hastanın traş malzemeleri, diş fırçası gibi kanla kontamine olma riski olan kişisel malzemelerini kullanmama konusunda uyarılmalıdır.
- HCV'nin cinsel ilişki ile bulaşma oranı düşük olduğu için heteroseksüel tek eşlilerde kondom gibi bariyer önlemlerinin kullanılması gerekli değildir. Poligamik kişilerde ise bariyer önlemleri kullanılmalıdır.
- Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar ortak iğne ve enjektör paylaşımı gibi etkenin olası bulaş yolları ve korunma yöntemleri hakkında eğitilmelidir.
- Sağlık çalışanları bütün tıbbi girişimlerde evrensel enfeksiyon kontrol önlemlerini uygulamalıdır.
- HCV ile infekte olan kadınlarda gebelik kontrendike değildir. İnfekte gebeden virusun bebeğe bulaşma oranı sezeryan veya vajinal yol gibi doğum şekli ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla beraber virusun bebeğe bulaş oranını azaltmak için fetal skalp monitörizasyonuna ve membran rüptüründen sonra travayın uzamasına izin verilmemelidir. İnfekte annelerin bebeklerinde anti-HCV testi doğumdan 18 ay sonra bakılmalıdır. Daha erken dönemde tanı konulması isteniyorsa HCV-RNA testi çalışılabilir. Emzirme ile virus bebeğe bulaşmaz.
- Kan, doku ve organ vericilerinde ELİSA ile anti-HCV taraması yapılmalıdır.
- HCV ile infekte olanlar A ve B hepatitine karşı bağışık değillerse aşılanmaları önerilmelidir (31, 32, 57, 58).

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çalışmayla ilgili EÜTF Etik Kurulu ve yazılı hasta onayı alındı. Çalışmaya 18-65 yaş grubunda, daha önce tedavi görmemiş KHC tanısı konulan hastalar alındı. KHC tanısı için aşağıdaki kriterler kullanıldı;

- Semptomatik veya asemptomatik olgularda serumda ELİSA ile anti-HCV pozitifliğinin olması,
- PCR ile HCV-RNA pozitifliğinin saptanması,
- Serum ALT seviyesinin tedaviden önce ve en az dört hafta arayla yapılan iki ölçümde normal üst sınırın 1,5 katından fazla olması,
- Tedavinin başlamasından en fazla altı ay öncesinde karaciğer biyopsisinde KHC ile uyumlu patolojik bulguların görülmesi (11, 12, 56, 113).

KHC tanısı alan ve Tablo 10'daki kriterlere uygun hastalar çalışmaya alındı. Tablo 11'deki tedaviye alınmama kriterlerini taşıyan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Tablo 10. Çalışmaya alınma kriterleri (11, 12, 56, 57)

-
- Yaşı 18-65 arasında olanlar
 - ALT düzeyi normalin 1,5 katından yüksek olanlar
 - Karaciğer biyopsisinde anlamlı (orta-şiddetli) nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis olması
 - Karaciğer hastalığının kompanse olması: Total serum bilirubini <1.5 g/dL, INR <1.5, albumin >3.4 g/dL, hepatik ensefalopati veya asit kanıtlarının olmaması
 - Kabul edilebilir hematolojik ve biyokimyasal bulguların varlığı: Hemoglobin değeri erkekler için >13 g/dL, bayanlar için >12 g/dL, nötrofil sayısı >1500/mm³, kreatinin <1.5 mg/dL, trombosit sayısı >75.000/mm³)
 - Diyabetik ancak kan şekeri düzeyleri iyi kontrol edilebilen hastalar
 - Depresyon tanısı alan ancak hastalığı kontrol altında olan olgular
 - Tedavi uyumunun yeterli olacağı düşünülen hastalar
-

Tablo 11. Çalışmaya alınmama kriterleri (56, 57)

-
- Kanıtlanmış dekompanse sirozu olan olgular
 - Serum alfa-fetoprotein değeri >50ng/mL
 - Anti-HIV pozitifliği
 - KHC ile birlikte;
 - HBV
 - Hemokromatoz
 - Alkolik hepatit
 - Otoimmün hepatit gibi diğer sebeplerinin olması
 - Porfiri
 - Wilson hastalığı
 - Alfa-1 antitripsin eksikliği
 - Karaciğer kanseri
 - Daha önceden herhangi bir organ nakli yapılanlar
 - Kontrolsüz psikiyatrik hastalık
 - Felç
 - Hemoglobinopatiler
 - Hemofili
 - Kronik böbrek yetmezliği ve kontrolsüz diyabet
 - Miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, anjina pectoris, klinik olarak anlamlı aritmi, semptomatik kalp kapak hastalığı
 - Otoimmün hastalık
 - Tiroid stimulan hormon (TSH) değerinin normal sınırlar içinde olmaması
 - Güvenli cinsel korunma yöntemi kullanılmasının kabul edilmemesi
 - Alkol ve intravenöz ilaç bağımlılığı
-

Hastaların demografik verileri ve tedavi öncesi takip süreleri kaydedildi. Enfeksiyon etkeninin olası bulaş yolunu saptayabilmek için kan ve kan ürünleri transfüzyonu, delici-kesici alet yaralanmaları, diş tedavisi, her türlü cerrahi işlem ve şüpheli cinsel ilişki öyküleri sorgulandı.

Laboratuvar Testleri

Çalışmaya alınan hastalarda tedavi öncesinde ve tedavinin birinci, ikinci, dördüncü haftalarında, daha sonra ise ayda bir tam kan sayımı ve biyokimyasal testler çalışıldı. Ayrıca tedavi öncesinde tam idrar tahlili, antinükleer antikor (ANA), anti-ds DNA, anti-mitokondrial antikor (AMA), karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti-

LKM 1-3), düz kas antikor (ASMA), anti-tiroid antikor (ATA), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), protein elektroforezi, α -feto protein, tiroid fonksiyon testleri, ferritin, hepatit göstergeleri ve batin ultrasonografisi yapıldı. HBsAg, anti-HBs, anti-HBc (total), anti-HBc-IgM, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV testleri ELİSA (Abbott AxSYM HCV version 3.0 made in Ireland) yöntemiyle çalışıldı. Bu testler EÜTF Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı.

HCV-RNA seviyesi tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü, altıncı aylarında, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden altı ay sonra ölçüldü. HCV-RNA düzeyleri EÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Laboratuvarı'nda "ABI Prism 7700 sequence detection system real time PCR-USA kantitatif yöntemi"yle çalışıldı. HCV-RNA negatifliği 50 IU/mL'nin altındaki ölçümler kabul edildi. HCV genotipi için hastalardan alınan kanlardan serum ayrıldı ve -70°C'de saklandı. Soğuk zincirle Makro Sağlık Ürünleri Laboratuvarı'na (Ankara) kurye ile gönderilen serumlardan ABI 310-USA cihazı kullanılarak dizi analizi yöntemiyle genotip belirlendi.

Karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesi

Çalışma başlangıcından önceki altı ay içerisinde ve kabul eden hastalara tedavi bitiminden altı ay sonra "Menghini" (9cm x 14-16 G) karaciğer iğne biyopsi seti kullanılarak perkütan karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi için hastalara gerekli bilgi verildikten sonra yazılı izin alındı. Alınan karaciğer dokuları %10'luk formalin solusyonunda tespit edilerek EÜTF Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Formalin fikse parafin gömülü bloklardan 4-5 μ 'luk kesitler hazırlanıp Haematoksilen Eozin ile boyandı ve aynı patolog tarafından değerlendirildi (115). Biyopsi materyalleri Modifiye Knodell histolojik aktivite indeksine (Ishak) göre skorlandı (114) (Tablo 12). Ayrıca dokuda fibrozisi değerlendirmek amacıyla ek histokimyasal yöntemler (Masson Trikrom ve gümüş boyama) kullanıldı (116).

Tablo 12. Modifiye Knodell histolojik aktivite indeksi (Ishak) (114)

Nekroinflamatuvar skor:	
A. Periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekroz)	Skor
Yok	(0)
Hafif (fokal, birkaç portal alan)	(1)
Hafif/ Orta (fokal, çoğu portal alanlar)	(2)
Orta (Septa veya traktın <%50 devam eden alan)	(3)
Şiddetli (Septa veya traktın >%50 devam eden alan)	(4)
B. Geniş nekroz	
Yok	(0)
Fokal geniş nekroz	(1)
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	(2)
Çoğu alanlarda zon 3 nekroz	(3)
Zon 3 nekroz + bazı alanlarda portal- sentral (P-C) köprüleşme	(4)
Zon 3 nekroz + multipl portal- sentral (P-C) köprüleşme	(5)
Panasiner veya multiasiner nekroz	(6)
C. Fokal litik nekroz, apopitoz ve fokal iltihap	
Yok	(0)
10X büyütmede 1 veya daha az odak	(1)
10X büyütmede 2-4 odak	(2)
10X büyütmede 5-10 odak	(3)
10X büyütmede 10'dan daha fazla odak	(4)
D. Portal inflamasyon	
Yok	(0)
Hafif (bir kısım veya tüm portal alanlarda)	(1)
Orta (bir kısım veya tüm portal alanlarda)	(2)
Orta/ Belirgin (tüm portal alanlarda)	(3)
Belirgin, tüm portal alanlarda	(4)
EVRELEME	
Yok	(0)
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme +/- kısa fibröz septa	(1)
Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme +/- kısa fibröz septa	(2)
Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme, bazı alanlarda porto portal (P-P) köprüleşme	(3)
Portal alanlarda fibröz genişleme, belirgin köprüleşme (P-P)ve (P-C)	(4)
Arasına nodülleri olan belirgin köprüleşme (inkomplet siroz)	(5)
Siroz, muhtemel veya kesin	(6)

Tedavi protokolü

Hastalar basit sıralı yöntemle iki gruba ayrıldı. İki hasta indüksiyon tedavisini kabul etmediği için PEG İFN grubuna alındı;

1-İndüksiyon grubu: İFN- α 2a (Roferon A®, La Roche) bir ay süreyle her gün 6 MÜ subkutan ve takiben 11 ay süreyle haftada üç kez 6 MÜ subkutan + ribavirin

(Rebetol®, Schering-Plough corporation, Copegus® Hoffman La Roche) 12 ay süreyle, 75 kg'nin altında olan hastalarda günde 1000 mg, 80 kg veya üstünde olan hastalara ise 1200 mg, oral, iki doz şeklinde uygulandı.

2-Peginterferon (PEG İFN) grubu: PEG İFN- α 2a (Pegasys®, Hoffman La Roche, Basel, İsviçre) 180 µg subkutan haftada bir kez + ribavirin (Rebetol®, Schering-Plough corporation, Copegus® Hoffman La Roche) 12 ay süreyle, 75 kg'nin altında olan hastalara günde 1000 mg, 80 kg veya üstünde olan hastalara ise 1200 mg, oral, iki doz şeklinde uygulandı.

Hastaların takibi ve değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastalara hastalıkları hakkında temel bilgi verildi, uygulanacak tedavi planı, gelişebilecek yan etkiler konusunda gerekli açıklamalar yapıldı ve yazılı katılımcı onamı alındı (Ek Tablo-1). Tüm hastalar Ek Tablo-2'de gösterilen “kronik hepatit hasta takip formu”na kaydedildi.

Her iki tedavi grubundaki hastalar ilaca bağlı yan etkiler ve/veya hastalığına bağlı komplikasyonlar gelişmediği sürece tedavi sonuna kadar ilk bir ay haftada bir kez, tedavi bitimine kadar ayda bir kez ve tedavi bitiminden üç ve altı ay sonra olmak üzere tam bir fizik muayene ve çeşitli laboratuvar testleriyle (periferik kan bulguları, biyokimyasal parametreler) değerlendirildi. Hastaların tedavi başlangıcında yapılan tetkiklerine ek olarak tedavinin altıncı ayında, sonunda ve altı aylık takip dönemi sonrasında otoimmün antikorlar, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testleri çalışıldı. İlaça bağlı oluşabilecek erken ve geç yan etkiler titizlikle değerlendirildi (Ek Tablo 3).

Serumda HCV-RNA seviyesi tedavi başlangıcında, tedavinin üçüncü, altıncı ayında, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden altı ay sonra çalışıldı.

İFN tedavisinin ilk dozu klinikte doktor kontrolü altında uygulandı. İFN'ye bağlı ateş, baş ağrısı gibi yan etkileri önlemek amacıyla İFN öncesi parasetamol tablet verildi.

Tedaviye yanıt kriterleri (2, 37, 48, 55, 56, 57)

Erken virolojik yanıt: Tedavinin onikinci haftasında HCV-RNA düzeyinde en az 100 kat azalma olması veya HCV-RNA'nın kaybolması.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi bitiminde HCV-RNA'nın negatifleşmesi.

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

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

Alevlenme ("Breakthrough"): Tedavi devam ederken HCV-RNA negatifleşen hastada HCV-RNA'nın pozitifleşmesi olarak tanımlandı.

Relaps (nüks): Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesi.

Tedavi sonrası karaciğer biyopsisi yapılanlarda hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer biyopsileri değerlendirildi. Histolojik yanıt nekroinflamatuvar skorda en az iki puan veya başlangıç fibrozise göre en az bir puan azalma olarak tanımlandı (80, 117).

İlaç dozlarının azaltılması veya tedavinin sonlandırılması

Hastaların tedavi döneminde mevcut karaciğer hastalığının kötüleşmesi, İFN veya ribavirin uygulamasına bağlı tedavinin devamını engelleyecek ciddi hematolojik değişimler, ağır depresyon, konvülsiyon, kalp ve böbrek bozuklukları, retinopati, işitme kaybı ve ağır infeksiyon gibi ciddi yan etkilerin gözlendiği hastalar, tedaviye alınma kriterlerine uymayan herhangi bir hastalığın ortaya çıktığı olgular, ilaçlarını düzenli kullanmayan, çalışma protokolüne uymayan hastaların tedavisi kesildi ve çalışma dışı bırakıldı.

Anemi gelişen hastalarda ($Hb < 10g/dL$) ribavirin dozu %50 azaltıldı, Hb değeri $8,5g/dL$ 'nin altına inenlerde ise ribavirin tedavisi kesildi. Kalp hastalığı olanlarda dört haftalık doz azaltılmasına rağmen $Hb < 12g/dL$ ise tedavi sonlandırıldı. Nötrofil sayısı $< 750/mm^3$, trombosit sayısı $< 50.000/mm^3$ ise İFN dozu %50 azaltıldı. Nötrofil sayısı $< 500/mm^3$, trombosit sayısı $< 25.000/mm^3$ ise tedavi kesildi (11, 91). Hematolojik yan etkiler nedeniyle ribavirin veya İFN dozu %50 azaltılan ve haftalık periferik kan ölçümleri yapılarak izlenen hastalarda, hemoglobin $> 10g/dL$, nötrofil sayısı

$>1000/\text{mm}^3$ ve trombosit $>70.000/\text{mm}^3$ ise tedavi dozları başlangıç dozlarına çıkarıldı. Hastaların tedavi dönemi boyunca anemi ve trombositopeni dışındaki şiddetli yan etkiler için İFN ve ribavirin dozu %50 azaltıldı. Yan etki kaybolunca tam doza geçildi. Yan etkinin devam ettiği hastalarda tedavi kesildi.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{X} \pm SS$) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov” testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerde zamanlar arasındaki farklılık tekrarlayan varyans analizi (“Repeated measures” Anova testi) ile değerlendirildi. Hangi zamanın farklı olduğunu değerlendirmek için “Bonferroni” testi ve iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmede “Student-t” testi kullanıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (min-mak) olarak tanımlandı. Zamanlar arasındaki farklılığı değerlendirmede “Friedman” testi, hangi zamanın farklı olduğunun ayırımında “Wilcoxon signed ranks” testi ve iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmede “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Sayılabilen veriler yüzde (%) olarak tanımlandı. Gruplar arası farklılığın değerlendirilmesinde “Chi-square” (χ^2) testi (2×2 şeklindeki tablolarda beklenen değer beşten küçük ise “Fisher” kesin “Chi-square” testi) kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde α yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve KHC tanısı konulan toplam 40 naiv hasta alındı. Hastaların başlangıç özellikleri Tablo 13'te gösterilmiştir. İndüksiyon grubunda bulunan 18 hastanın 15 (%83.3)'i kadın, üçü (%16.7) erkekti. PEG İFN grubundaki 22 hastanın 17 (%77.3)'si kadın, beşi (%22.7) erkekti. Enfeksiyon etkeninin hastaların tamamında parenteral yol ile bulaştığı düşünüldü. Hastaların 12 (%32.5)'sinde kan ve kan ürünleri transfüzyonu, 26 (%65)'sında cerrahi girişim, 36 (%90)'sında diş tedavisi, toplam 32 kadın hastanın yedi (%21.8)'sinde uterus küretajı hikayesi vardı. Yirmiyedi (%67.5) hastanın öyküsünde enfeksiyon etkeninin bulaşı için birden fazla yol olabileceği belirlendi. Üç hastanın eşinde anti-HCV pozitifliği saptandı ve bunlardan biri tedavi grubundaydı. Hastaların tedavi öncesinde bilinen anti-HCV pozitifliğinin ortanca süresi indüksiyon grubunda 9.5 ay ve PEG İFN grubunda 3.5 ay idi

Yaş ortalaması indüksiyon grubunda 48.6 ± 8.3 yıl, PEG İFN grubunda 54 ± 4.2 yıl idi. Ağırlık ortalamaları birinci gruptaki hastalarda 76.2 ± 13.2 kg iken, ikinci gruptaki hastalarda 70.7 ± 8.9 kg olarak saptandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları her iki grupta sırasıyla 28.9 ± 4.7 kg/m² ve 27.5 ± 3.5 kg/m² idi. Hastaların ALT ortalamaları indüksiyon grubunda 82.9 ± 38.1 Ü/L, PEG İFN grubunda 87.7 ± 45.4 Ü/L idi. Tedavi öncesi indüksiyon grubundaki hastaların ortalama beyaz küre değeri $6.79 \pm 1.59 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit değeri $218 \pm 82.8 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemoglobin değeri 14.1 ± 1.3 gr/dL bulundu. PEG İFN grubunda aynı

parametreler sırasıyla, $6.03 \pm 1.3 \times 10^3/\text{mm}^3$, $198.8 \pm 69.8 \times 10^3/\text{mm}^3$, $14.3 \pm 1.3 \text{ gr/dL}$ idi. Her iki tedavi grubu arasında cinsiyet, ağırlık, infeksiyon etkeninin olası bulaş yolu, ALT, beyaz küre, trombosit ve hemoglobin ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). İndüksiyon grubundaki hastaların yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p=0.01$).

İndüksiyon grubunda HCV-RNA düzeyi ortancası $1.57 \times 10^6 \text{ İÜ/mL}$ ve PEG İFN grubunda $1.29 \times 10^6 \text{ İÜ/mL}$ olarak saptandı. HCV-RNA düzeyi indüksiyon grubunda 14 hastada (%77.8) ve PEG İFN grubunda 14 hastada (%63.6) 600.000 İÜ/mL 'nin üzerindeydi. Her iki tedavi grubu arasında HCV-RNA ortancaları ve HCV-RNA seviyesinin 600.000 İÜ/mL 'nin üzerinde olması açısından fark yoktu ($p>0.05$). Genotip tayini için serumu gönderilen 39 hastanın 34'ünde sonuç elde edilebildi ve bu olguların tamamında genotip 1b infeksiyonu saptandı. Önceden HCV-RNA değerleri pozitif olmasına rağmen beş hastada HCV-RNA elde edilemediğinden ve bir hastada örnek kaybedildiği için genotip tayini yapılamadı.

Tedavi öncesi alınan karaciğer biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda indüksiyon grubundaki olgularda Ishak skoruna göre nekroinflamasyon ortancası 5 (0-8) ve fibrozis evre ortancası 1 (0-5), PEG İFN grubundaki olgularda ise sırasıyla 5.5 (0-9) ve 1 (0-5) bulundu. Gruplar arasında nekroinflamasyon derecesi ve fibrozis evresi açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

PEG İFN grubunda iki hastanın kalp kapak hastalığı ve bir hastanın insüline bağımlı diyabeti vardı. İndüksiyon grubunda ise iki hastada iyi kontrollü koroner arter hastalığı ve ikisi diyetle, biri insülinle kontrol altında olmak üzere üç olguda diyabet vardı. Altta yatan hastalıkları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 13. Hastaların başlangıç özellikleri

Hastaların özellikleri	İndüksiyon grubu (n:18)	Peginterferon grubu (n:22)	İstatistiksel değer	p
Cinsiyet, n(%) Kadın Erkek	15 (83.3) 3 (16.7)	17 (77.3) 5 (22.7)	0.227**	0.47
Yaş (yıl), $\bar{x} \pm SS$	48.6±8.3	54±4.2	2.4*	0.02
Ağırlık (kg), $\bar{x} \pm SS$	76.2±13.2	70.7±8.9	1.5*	0.12
VKİ (kg/m²), $\bar{x} \pm SS$	28.9±4.7	27.5±3.5	1.1*	0.28
Beyaz küre (x10³/mm³), $\bar{x} \pm SS$	6.79±1.59	6.03±1.30	1.6*	0.11
Trombosit (x10³/mm³), $\bar{x} \pm SS$	218.0±82.8	198.8±69.8	0.7*	0.43
Hemoglobin (gr/dL), $\bar{x} \pm SS$	14.1±1.3	14.3±1.3	0.3*	0.70
ALT (Ü/L), $\bar{x} \pm SS$	82.9±38.1	87.7±45.4	0.3*	0.72
HCV RNA (İÜ/mL) Ort (min-mak)	1.57x10 ⁶ (1.57x10 ⁶ -1.08x10 ⁷)	1.29 x10 ⁶ (79-5.1x10 ⁷)	189,0 ^u	0.81
HCV RNA (İÜ/mL), n (%) > 600.000 < 600.000	14 (77.8) 4 (22.2)	14 (63.6) 8 (36.4)	0.750**	0.49
Histopatolojik bulgular Ort (min-mak) Nekroinflamasyon	5 (0-8)	5.5 (0-9)	176,0 ^u	0.56
A	1 (0-3)	1 (0-3)	189,5 ^u	0.81
B	0 (0-1)	0 (0-1)	193,0 ^u	0.90
C	1 (0-3)	1 (0-2)	192,0 ^u	0.88
D	2 (0-3)	2 (0-4)	162,0 ^u	0.32
Fibrozis/Evre	1 (0-5)	1 (0-5)	168,0 ^u	0.42
Tedavi öncesi takip süresi (ay), Ort (min-mak)	9.5 (1-62)	3.5 (1-120)	170,5 ^u	0.45

VKİ: vücut kitle indeksi, $\bar{x} \pm SS$: aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, ALT: alanin aminotransferaz, Ort (min-mak): Ortanca (minimum-maksimum), A: Periportal veya periseptal interface hepatit, B: Geniş nekroz, C: Fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap, D: Portal inflamasyon, * İstatistiksel “t” değerleri ** İstatistiksel “ χ^2 ” değerleri ^u İstatistiksel “U” değerleri

Tablo 14’te çalışmaya alınan hastaların birinci ay sonundaki laboratuvar bulguları gösterilmiştir. Her iki grupta birer hasta tedavinin ikinci haftasında inatçı bulantı-kusma ve İFN’ye bağlı grip benzeri semptomları tolere edemedikleri için

kendi istekleriyle çalışmadan ayrıldılar. Tedavinin birinci ayı sonunda çalışmaya devam eden hasta sayısı birinci grupta 17, ikinci grupta ise 21 idi. Hastaların ortalama ALT değeri indüksiyon grubunda 34.0 ± 17.3 Ü/L, PEG İFN grubunda 41.9 ± 29.6 Ü/L idi. Tedavinin ilk dört haftası sonunda indüksiyon grubundaki hastaların ortalama beyaz küre değeri $3.80 \pm 1.20 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit değeri $163.2 \pm 63.7 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemoglobin değeri 12.0 ± 1.0 gr/dL idi. PEG İFN grubunda aynı parametrelerin değerleri sırasıyla $4.20 \pm 2.20 \times 10^3/\text{mm}^3$, $154.7 \pm 54.4 \times 10^3/\text{mm}^3$, 12.6 ± 1.5 gr/dL idi. Bir aylık tedavi sonrası iki grup karşılaştırıldığında ALT, beyaz küre, trombosit, ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 14. Hastaların birinci ay sonunda çeşitli laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	İndüksiyon gurubu (n=17)	PEG İFN gurubu (n=21)	<i>p</i>
ALT (Ü/L)	34.0 ± 17.3	41.9 ± 29.6	0.37
Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	3.80 ± 1.20	4.20 ± 2.20	0.97
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	163.2 ± 63.7	154.7 ± 54.4	0.78
Hemoglobin (g/dL)	12.0 ± 1.0	12.6 ± 1.5	0.31

Tablo 15'te çalışmaya alınan hastaların üçüncü ay sonundaki laboratuvar bulguları gösterilmiştir. PEG İFN grubunda bir hasta çalışma planına uymadığı ve indüksiyon grubundan bir hasta da akut bruselloz nedeniyle tedavinin sekizinci haftasında çalışma dışı bırakıldı. Tedavinin üçüncü ayı sonunda tedaviye devam eden hasta sayısı indüksiyon grubunda 16, PEG İFN grubunda ise 20 idi. Hastaların ortalama ALT değeri indüksiyon grubunda 26.3 ± 21.3 Ü/L, PEG İFN grubunda 40.6 ± 27.7 Ü/L idi. İndüksiyon grubundaki hastalarda ortalama beyaz küre düzeyi $4.48 \pm 1.60 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit düzeyi $207.9 \pm 77.0 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemoglobin düzeyi 12.2 ± 1.4 gr/dL bulundu. PEG İFN grubunda aynı laboratuvar testlerinin düzeyleri sırasıyla $3.30 \pm 0.70 \times 10^3/\text{mm}^3$, $138.0 \pm 44.9 \times 10^3/\text{mm}^3$, 11.9 ± 1.4 gr/dL idi. Tedavinin üçüncü ayı sonunda indüksiyon grubunda ALT değeri daha düşük iken PEG İFN grubunda

beyaz küre ve trombosit değerleri daha düşük bulundu (sırasıyla, $p=0.01$, $p=0.02$ ve $p=0.01$). Hemoglobin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 15. Hastaların üçüncü ay sonunda çeşitli laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	İndüksiyon grubu (n=16)	PEG İFN grubu (n=20)	<i>p</i>
ALT (Ü/L)	26.3 ± 21.3	40.6 ± 27.7	0.01
Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.48 ± 1.60	3.30 ± 0.70	0.02
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	207.9 ± 77.0	138.0 ± 44.9	0.01
Hemoglobin (g/dL)	12.2 ± 1.4	11.9 ± 1.4	0.67

İndüksiyon grubundan bir hastada tedavinin beşinci ayında hemoglobin düzeyi 8.4 g/dL olduğundan ribavirin tedavisine bir hafta ara verildi. Daha sonra hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında seyrettiğinden ribavirin tedavisi yarı dozda tamamlandı. Ayrıca tedavinin üçüncü ayında indüksiyon grubundan bir ve PEG İFN grubundan iki hasta kendi istekleriyle çalışmadan ayrıldı. Tedavinin altıncı ayı sonunda tedaviye devam eden hasta sayısı birinci grupta 15 ve ikinci grupta 18 idi (Tablo 16). İndüksiyon grubunda hastaların ortalama ALT düzeyi 19.8 ± 7.7 Ü/L, beyaz küre düzeyi $4.24 \pm 1.55 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit düzeyi $205.7 \pm 71.8 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemoglobin düzeyi 11.6 ± 1.7 gr/dL idi. PEG İFN grubunda ortalama ALT düzeyi 25.4 ± 10.5 Ü/L, beyaz küre düzeyi $3.15 \pm 0.85 \times 10^3/\text{mm}^3$, trombosit düzeyi $140.2 \pm 60.5 \times 10^3/\text{mm}^3$, hemoglobin düzeyi 11.5 ± 0.9 gr/dL idi. Söz konusu laboratuvar parametreleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında, PEG İFN grubunda beyaz küre ve trombosit değerleri daha düşüktü (sırasıyla, $p=0.01$ ve $p=0.008$). Diğer bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 16. Hastaların altıncı ay sonunda çeşitli laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	İndüksiyon grubu (n=15)	PEG İFN grubu (n=18)	<i>p</i>
ALT (Ü/L)	19.8 ± 7.7	25.4 ± 10.5	0.09
Beyaz küre (x10 ³ /mm ³)	4.24 ± 1.55	3.15 ± 0.85	0.01
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	205.7 ± 71.8	140.2 ± 60.5	0.008
Hemoglobin (g/dL)	11.6 ± 1.7	11.5 ± 0.9	0.95

Tablo 17’de çalışmaya alınan hastaların onikinci ay sonundaki laboratuvar bulguları gösterilmiştir. PEG İFN grubundan bir hasta tedavinin altıncı ayından sonra ilaç temin edilememesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Birinci grupta 15, ikinci grupta ise 17 hasta çalışmayı tamamlayabildi. Hastaların ortalama ALT seviyesi indüksiyon grubunda 20.7 ± 7.9 Ü/L, PEG İFN grubunda 26.3 ± 18.3 Ü/L idi. Tedavinin sonunda indüksiyon grubu içerisindeki hastaların ortalama beyaz küre düzeyi 3.89 ± 1.18x10³/mm³, trombosit düzeyi 194.2 ± 46.5x10³/mm³ ve hemoglobin düzeyi 12.0 ± 2.2 gr/dL idi. PEG İFN grubunda ortalama beyaz küre düzeyi 3.41 ± 1.67x10³/mm³, trombosit düzeyi 151.9 ± 54.6x10³/mm³ ve hemoglobin düzeyi 11.5 ± 1.2 gr/dL idi. Tedavinin onikinci ayı sonunda çalışmayı tamamlayan hasta grupları karşılaştırıldığında PEG İFN grubunda trombosit değerleri daha düşüktü (p=0.02). Diğer bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo 17. Hastaların onikinci ay sonunda çeşitli laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	İndüksiyon grubu (n=15)	PEG İFN grubu (n=17)	<i>p</i>
ALT (Ü/L)	20.7 ± 7.9	26.3 ± 18.3	0.44
Beyaz küre (x10 ³ /mm ³)	3.89 ± 1.18	3.41 ± 1.67	0.37
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	194.2 ± 46.5	151.9 ± 54.6	0.02
Hemoglobin (g/dL)	12.0 ± 2.2	11.5 ± 1.2	0.48

Tedaviyi tamamlayan indüksiyon grubunda 15 ve PEG İFN grubundan 17 hastanın takip altıncı ay özellikleri Tablo 18’de gösterilmiştir. Hastaların ortalama ALT düzeyi indüksiyon grubunda 40.5 ± 50.9 Ü/L ve PEG İFN grubunda 26.8 ± 15.1 Ü/L idi. Takip altıncı ayda indüksiyon grubu içerisindeki hastaların ortalama beyaz küre düzeyi 6.78 ± 2.13x10³/mm³, trombosit düzeyi 202.1 ± 42.4x10³/mm³, hemoglobin düzeyi 14.0 ± 1.3 gr/dL idi. PEG İFN grubunda aynı parametrelerin değerleri sırasıyla 5.52 ± 0.95x10³/mm³, 204.0 ± 54.0x10³/mm³, 14.1 ± 1.1 gr/dL idi. Tedavinin tamamlanmasından sonraki takip eden altıncı ayda PEG İFN grubunda beyaz küre sayısı indüksiyon grubundan anlamlı oranda daha düşüktü (p=0.02). Ortalama ALT, trombosit ve hemoglobin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tablo 18. Hastaların takip altıncı ay sonunda laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri	İndüksiyon grubu (n=15)	PEG İFN grubu (n=17)	<i>p</i>
ALT (Ü/L)	40.5 ± 50.9	26.8 ± 15.1	0.56
Beyaz küre (x10 ³ /mm ³)	6.78 ± 2.13	5.52 ± 0.95	0.02
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	202.1 ± 42.4	204.0 ± 54.0	0.91
Hemoglobin (g/dL)	14.0 ± 1.3	14.1 ± 1.1	0.93

Tablo 19’da tedavi süresince her iki grupta çalışmadan çıkarılan hasta sayıları ve nedenleri gösterilmiştir. Üç hasta önemli yan etkiler ve uyum sorunu nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Tedavinin ikinci haftasında ortaya çıkan inatçı bulantı, kusma nedeniyle her iki gruptan birer hastanın tedavisi sonlandırıldı. PEG İFN grubunda bir hasta uyumsuzluk nedeniyle tedavinin ikinci ayında, iki hasta kendi istekleriyle tedavinin üçüncü ayından sonra ve bir hasta ilaç temin edilememesi nedeniyle tedavinin altıncı ayından sonra çalışmadan çıkarıldı. İndüksiyon grubundan bir hasta akut bruselloz nedeniyle tedavinin ikinci ayında ve bir hasta tedavinin üçüncü ayından sonra kendi isteğiyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan hasta sayısı indüksiyon grubunda üç (%16.6), PEG İFN grubunda beş (%22.7) olmak üzere toplam sekiz (%20) idi.

Tablo 19. Hastaların tedavilerinin sonlandırılma nedenleri

Tedavinin sonlandırılma nedenleri	Birinci ay	Üçüncü ay	Altıncı ay	Onikinci ay	Toplam sayı (%)
İndüksiyon grubu (n:18)					3 (%16.6)
İlaç yan etkileri	1	1			1 (5.5)
Akut bruselloz			1		1 (5.5)
Hastanın isteği					1 (5.5)
PEG İFN grubu (n:22)					5 (%22.7)
İlaç yan etkileri	1	1			1 (4.5)
Uyumsuzluk					1 (4.5)
İlaç temin edememe			2	1	1 (4.5)
Hastanın isteği					2 (9.1)

Çalışma süresince her iki tedavi grubundaki hastalarda saptanan ALT, beyaz küre, trombosit ve hemoglobin düzeylerindeki değişimler Tablo 20 ve 21’de özetlenmiş ve Şekil 7, 8, 9 ve 10’da şematize edilmiştir.

Tablo 20. İndüksiyon tedavisi uygulanan hastalarda çeşitli laboratuvar bulgularında saptanan değişimler

Tedavi ve takip dönemi	Laboratuvar bulguları ($\bar{X} \pm SS$)			
	ALT (Ü/L)	Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (gr/dL)
Başlangıç	82.9 $\pm$ 38.1	6.79 $\pm$ 1.59	218.0 $\pm$ 82.8	14.1 $\pm$ 1.3
Birinci ay sonu	34.0 $\pm$ 17.3 ^a	3.80 $\pm$ 1.20 ^a	163.2 $\pm$ 63.7	12.0 $\pm$ 1.0 ^a
Üçüncü ay sonu	26.3 $\pm$ 21.3 ^{ab}	4.48 $\pm$ 1.60 ^a	207.9 $\pm$ 77.0	12.2 $\pm$ 1.4 ^a
Altıncı ay sonu	19.8 $\pm$ 7.7 ^{ab}	4.24 $\pm$ 1.55 ^a	205.7 $\pm$ 71.8	11.6 $\pm$ 1.7 ^a
Onikinci ay sonu	20.7 $\pm$ 7.9 ^a	3.89 $\pm$ 1.18 ^a	194.2 $\pm$ 46.5	12.0 $\pm$ 2.2 ^a
Onsekizinci ay	40.5 $\pm$ 50.9 ^{ade}	6.78 $\pm$ 2.13 ^{bcde}	202.1 $\pm$ 42.4	14.0 $\pm$ 1.3 ^{bcde}
	p<0.001	p<0.001	p=0.14	p=0.001

a: Başlangıca göre farklı olan grup.

b: Birinci aya göre farklı olan grup.

c: Üçüncü aya göre farklı olan grup.

d: Altıncı aya göre farklı olan grup.

e: Onikinci aya göre farklı olan grup.

$\bar{X} \pm SS$:aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma

Tablo 21. PEG İFN tedavisi uygulanan hastalarda çeşitli laboratuvar bulgularında saptanan değişimler

Tedavi ve takip dönemi	Laboratuvar bulguları ($\bar{X} \pm SS$)			
	ALT (Ü/L)	Beyaz küre ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (gr/dL)
Başlangıç	87.7 $\pm$ 45.4	6.03 $\pm$ 1.30	198.8 $\pm$ 69.8	14.4 $\pm$ 1.2
Birinci ay sonu	41.9 $\pm$ 29.6 ^a	4.20 $\pm$ 2.20 ^a	154.7 $\pm$ 52.7 ^a	12.6 $\pm$ 1.3 ^a
Üçüncü ay sonu	40.6 $\pm$ 27.7 ^a	3.30 $\pm$ 0.70 ^a	138.0 $\pm$ 44.9 ^a	11.9 $\pm$ 1.5 ^a
Altıncı ay sonu	25.4 $\pm$ 10.5 ^{abc}	3.15 $\pm$ 0.85 ^a	140.2 $\pm$ 60.5	11.5 $\pm$ 0.9 ^a
Onikinci ay sonu	26.3 $\pm$ 18.3 ^{ac}	3.41 $\pm$ 1.67 ^a	151.9 $\pm$ 54.6	11.5 $\pm$ 1.2 ^a
Onsekizinci ay	26.8 $\pm$ 15.1 ^a	5.52 $\pm$ 0.95 ^{cde}	204.0 $\pm$ 54.0 ^{bcde}	14.1 $\pm$ 1.1 ^{bcde}
	p<0.001	p<0.001	p= 0.002	p<0.001

a: Başlangıca göre farklı olan grup .

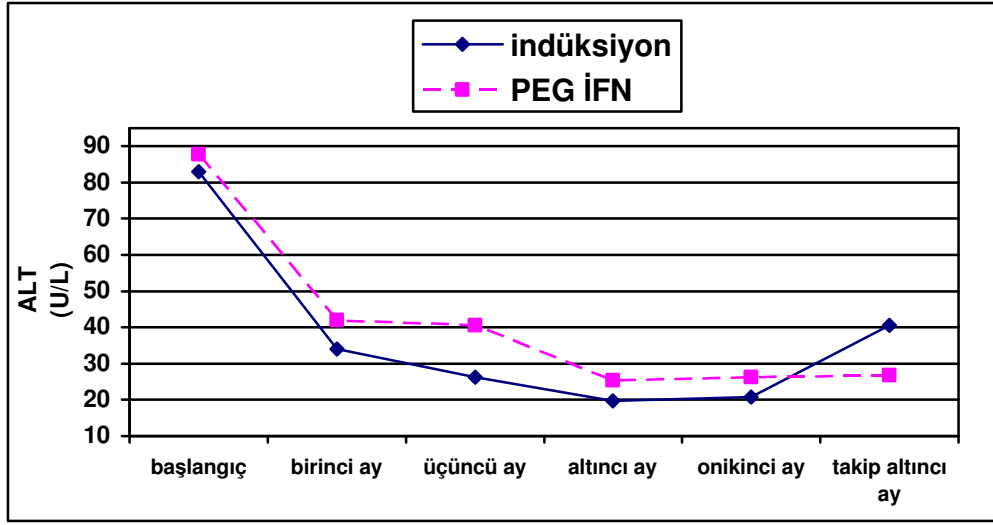
b: Birinci aya göre farklı olan grup.

c: Üçüncü aya göre farklı olan grup.

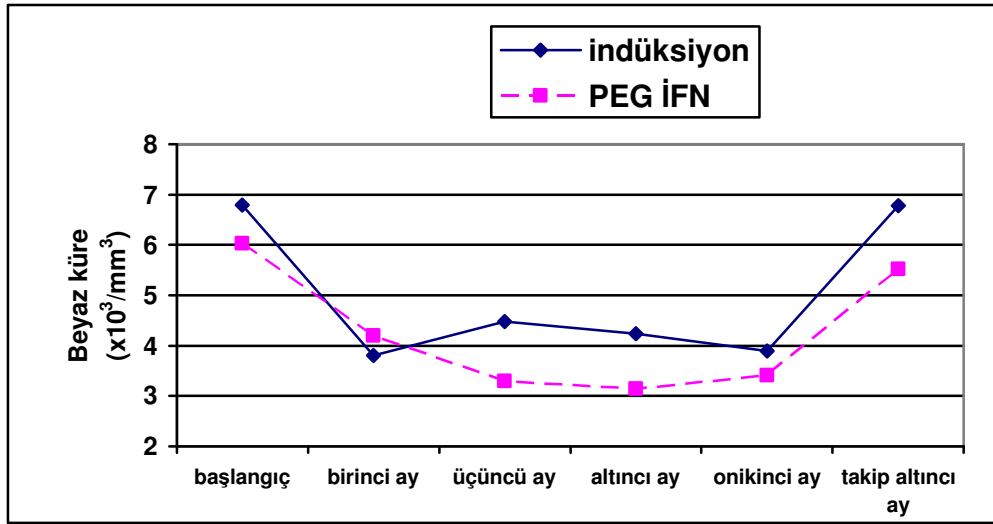
d: Altıncı aya göre farklı olan grubu gösterir.

e: Onikinci aya göre farklı olan grubu gösterir.

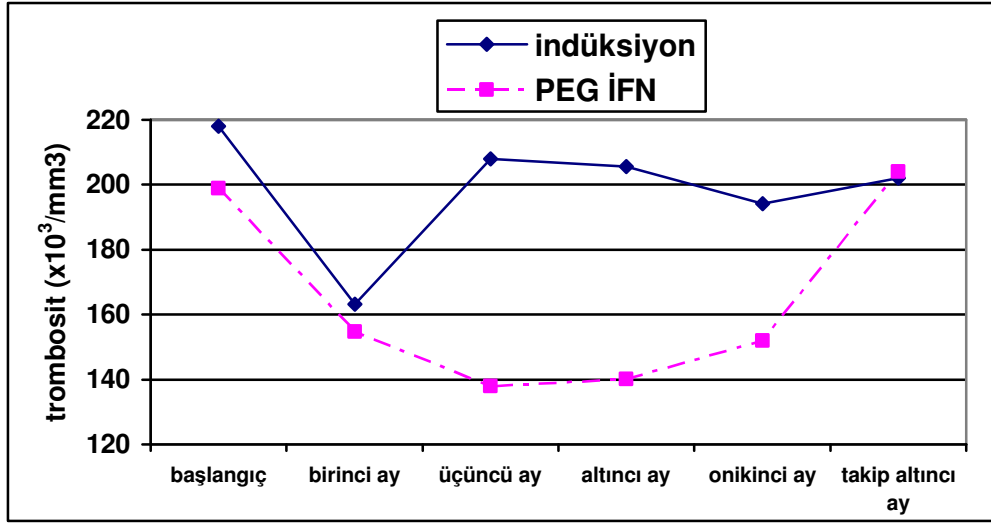
$\bar{X} \pm SS$:aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma



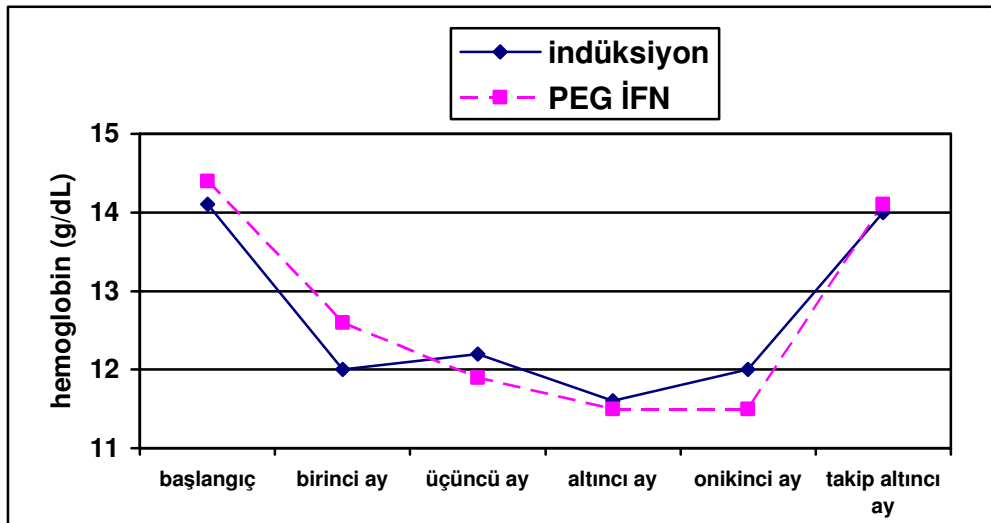
Şekil 7. Tedavi gruplarında ALT değerlerindeki değişimler



Şekil 8. Tedavi gruplarında beyaz küre değerlerindeki değişimler



Şekil 9. Tedavi gruplarında trombosit değerlerindeki değişimler



Şekil 10. Tedavi gruplarında hemoglobin değerlerindeki değişimler

Tedavinin birinci, üçüncü ve altıncı ayı sonunda laboratuvar bulgularına göre yapılan değerlendirmelerde; indüksiyon grubunda başlangıç düzeyine göre birinci, üçüncü ve altıncı ay ortalama ALT ($p<0.001$), beyaz küre ($p<0.001$), hemoglobin ($p<0.001$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. PEG İFN grubunda başlangıç düzeyine göre birinci, üçüncü ve altıncı ay ortalama ALT ($p<0.001$), beyaz küre ($p<0.01$), hemoglobin ($p<0.001$) değerleri ve birinci ($p=0.02$), üçüncü ($p=0.02$) ay trombosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma vardı.

Bununla birlikte her iki çalışma grubunda başlangıç düzeylerine göre bir aylık tedavi dönemi sonrasında gözlenen ortalama ALT, hemoglobin, beyaz küre seviyelerindeki büyük azalma eğilimi tedavinin üçüncü ve altıncı ayı sonunda gözlenmemiştir. Hatta tedavinin üçüncü ayı sonunda indüksiyon grubunda ilk dört haftalık tedavi sonuçlarına göre ortalama ALT düzeylerinde azalma, beyaz küre, trombosit ve hemoglobin değerlerinde artış saptanmıştır. Benzer şekilde PEG İFN grubunda ortalama ALT, beyaz küre, trombosit ve hemoglobin değerlerinde azalma tespit edilmiştir.

Tedavinin üçüncü ve altıncı ayı sonunda elde edilen laboratuvar bulguları birinci ay sonunda elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında indüksiyon grubunda birinci aya göre üçüncü ($p=0.04$) ve altıncı ay ($p=0.004$) ortalama ALT değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken, diğer bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). PEG İFN grubunda birinci aya göre altıncı ay ortalama ALT değerindeki ($p=0.006$) azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer bulgular açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Oniki aylık tedavi sonunda her iki grupta başlangıç değerlerine göre ortalama ALT, beyaz küre, hemoglobin değerlerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.01$), trombosit değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmayı tamamlayan hastaların tedavisiz izlendiği altı ay sonunda ortalama ALT değeri her iki grupta başlangıca göre anlamlı azalma gösterirken ($p<0.01$), hematolojik parametrelerde fark yoktu ($p>0.05$).

Tedavinin altıncı ve onikinci ayında elde edilen ortalama ALT, beyaz küre ve hemoglobin değerleri, onsekizinci ay değerleriyle karşılaştırıldığında indüksiyon grubunda altıncı ve onikinci aya göre onsekizinci ay ortalama ALT (sırasıyla $p=0.04$, $p=0.03$), beyaz küre (sırasıyla $p=0.006$, $p<0.001$), hemoglobin (sırasıyla $p<0.01$, $p=0.002$) değerlerindeki artış anlamlı idi. PEG İFN grubunda ise altıncı ve onikinci aya göre onsekizinci ay ortalama beyaz küre, trombosit ve hemoglobin değerlerindeki artış anlamlı idi ($p<0.001$). Ortalama ALT seviyesinde istatistiksel anlamlı değişiklik yoktu ($p>0.05$).

Tablo 22. Gruplar arasında tedavi ve takip dönemlerinde ALT değeri normal sınırlarda olan hasta oranlarının karşılaştırılması

Tedavi ve takip dönemi	ALT değeri normal olan hastalar, sayı/n (%)		<i>p</i>
	İndüksiyon grubu	PEG İFN grubu	
Birinci ay	11/17 (64.7)	9/21 (42.9)	0.18
Üçüncü ay	14/16 (87.5)	10/20 (50)	0.02
Altıncı ay	14/15 (93.3)	15/18 (83.3)	0.38
Onikinci ay	13/15 (86.7)	14/17 (82.4)	0.56
Takip altıncı ay	9/15 (60)	13/17 (76.5)	0.31

Tablo 22’de her iki grupta tedavinin birinci, üçüncü, altıncı, onikinci aylarında ve tedavisiz izlendikleri takip altıncı ayda ALT değerleri normal olan hastaların karşılaştırmalı sonuçları görülmektedir. İndüksiyon grubunda ALT değerleri normal sınırlarda olan olguların sayı ve oranları sırasıyla 11/17 (%64.7), 14/16 (%87.5), 14/15 (%93.3), 13/15 (%86.7) ve 9/15 (%60) idi. PEG İFN grubu için ALT değerleri normal sınırlarda olan olguların sayı ve oranları sırasıyla 9/21 (%42.9), 10/20 (%50), 15/18 (%83.3), 14/17 (%82.4) ve 13/17 (%76.5) bulundu. Tedavi süresince indüksiyon grubundaki ALT düzeyi normal olan olguların oranları PEG İFN grubundaki hastalara göre daha fazlayken, tedavi kesildikten sonra PEG İFN grubunda ALT değerleri normal sınırlarda olan hastaların oranı daha fazlaydı. Tedavinin üçüncü ayında indüksiyon grubunda ALT değeri normal olan hastaların oranı PEG İFN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.02$) iken, tedavinin birinci, altıncı, onikinci ayları ve takip altıncı ayında her iki tedavi grubunda ALT düzeyleri normal olan hastaların oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 23’te her iki gruptaki hastalarda tedavinin üçüncü, altıncı, onikinci aylarında ve tedavisiz izlem dönemlerinde virolojik yanıt oranları görülmektedir. İndüksiyon grubunda tedavinin üçüncü, altıncı, onikinci ve takip altıncı aylarında

sırasıyla hastaların %81.3, %93.3, %80 ve %73.3'ünde HCV-RNA negatif bulundu. PEG İFN grubunda bu oranlar sırasıyla %85, %100, %82.4 ve %76.5 idi. PEG İFN grubunda üçüncü, altıncı, onikinci ve takip altıncı aydaki virolojik yanıt oranları indüksiyon grubuna göre daha yüksek olmakla beraber aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 23. Gruplar arasında tedavi ve takip dönemlerinde HCV-RNA negatiflik oranlarının karşılaştırılması

Tedavi ve takip dönemi	HCV-RNA negatifliği, sayı/n (%)		<i>p</i>
	İndüksiyon grubu	PEG İFN grubu	
Üçüncü ay	13/16 (81.3)	17/20 (85)	0.76
Altıncı ay	14/15 (93.3)	18/18 (100)	0.63
Onikinci ay	12/15 (80)	14/17 (82.4)	0.60
Takip altıncı ay	11/15 (73.3)	13/17 (76.5)	0.57

Tablo 24'te gruplar arasında tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. İndüksiyon grubunda üçüncü ayda HCV-RNA kaybı sağlayamamasına rağmen 100 kat düşüş sağlanan iki hastayla birlikte toplam 15 (%93.8) hastada EVY gerçekleşti. PEG İFN grubunda üçüncü ayda HCV-RNA kaybı sağlayamamasına rağmen 100 kat düşüş sağlayan bir hastayla birlikte toplam 18 (%90) hastada EVY gerçekleşti. EVY'yi sağlayan hastalardan biri altıncı ay sonunda ilaç temin edememesi nedeniyle çalışma dışı kaldı. İndüksiyon grubunda 12 aylık tedavi sonunda toplam 15 hastadan 12 (%80)'sinde, PEG İFN grubunda ise 17 hastadan 14 (%82.4)'ünde TSY alındı. KVV birinci grupta toplam 15 hastanın 11 (%73.3)'inde, ikinci grupta ise 17 hastanın 13 (%76.5)'ünde elde edildi. İndüksiyon grubunda ve PEG İFN grubunda üçer (sırasıyla, %20 ve %17.6) hasta yanıtız olarak kabul edildi. İndüksiyon grubunda TSY veren 12 hastanın bir (%8.3)'inde relaps görülürken, PEG İFN grubunda 14 hastanın bir (%7.1)'inde relaps görüldü. Birinci grupta üçüncü ay HCV-RNA kaybı saptanan 13 hastanın birinde (%7.6) ve altıncı ay HCV-RNA kaybı saptanan bir hastada tedavi sonunda HCV-RNA yeniden pozitifleşti. İkinci grupta ise üçüncü ay HCV-RNA

kaybı saptanan 17 hastanın ikisinde (%11.7) ve altıncı ay HCV-RNA kaybı saptanan bir hastada tedavi sonunda HCV-RNA yeniden pozitifleşti. Alevlenme birinci grupta %15.3 ve ikinci grupta %17.6 oranlarında saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında indüksiyon grubunda EVY, yanıtsızlık, alevlenme ve relaps oranları, PEG İFN grubunda TSY ve KVY oranları hafif yüksek olmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$).

Tablo 24. Gruplar arasında tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

Tedavi sonuçları	İndüksiyon grubu sayı/n (%)	PEG İFN grubu sayı/n (%)	<i>p</i>
Erken virolojik yanıt	15/16 (93.8)	18/20 (90)	0.56
Tedavi sonu yanıt	12/15 (80)	14/17 (82.4)	0.60
Kalıcı virolojik yanıt	11/15 (73.3)	13/17 (76.5)	0.57
Yanıtsızlık	3/15 (20)	3/17 (17.6)	0.56
Alevlenme	2/13 (15.3)	3/17 (17.6)	0.58
Relaps	1/12 (8.3)	1/14 (7.1)	0.72

Çalışmaya katılan ve kontrol biyopsiyi kabul eden altı (%15) hastaya takip altıncı ayda ikinci kez karaciğer biyopsisi yapıldı (Tablo 25). Biyopsi yapılan hastaların ikisi indüksiyon grubunda, dördü PEG İFN grubundaydı. PEG İFN grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası nekroinflamasyon ortanca değeri değişmedi (3.5), ancak fibrozis evresinin tedavi öncesi ortancası 3 iken tedavi sonrası 2'ye geriledi. İki hastada nekroinflamasyon skoru aynı kalırken, bir hastada skor 9'dan 3'e geriledi ve diğer hastada ise 3'ten 4'e yükseldi. Fibrozis skoru iki hastada azaldı (5'ten 3'e, 1'den 0'a), bir hastada yükseldi (0'dan 1'e) ve bir hastada değişiklik olmadı. Bu hastalardan nekroinflamasyon skoru değişmeyen ve fibroziste iyileşmesi olan bir hastada EVY elde edildi, ancak KVY sağlanamadı. Diğer hastalarda EVY, TSY ve KVY elde edildi. PEG İFN grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası nekroinflamasyon, nekroinflamasyon alt skorları (A, B, C, D) ve fibrozis evresi

açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). İndüksiyon grubundaki iki hastanın sonuçları değerlendirildiğinde tedavi öncesi nekroinflamasyon skoru ortancası 6, fibrozis evresi ortancası 0.5 iken, tedavi sonunda sırasıyla 2.5 ve 1 olarak saptandı. Her iki hastanın da nekroinflamasyon skorunda tedavi sonunda iyileşme (7'den 1'e, 5'ten 4'e) görüldü. Fibrozis evresinde ise bir hastanın skorunda düzelme (1'den 0'a), diğerinde kötüleşme (0'dan 2'ye) gözlemlendi. Fibrozis evresi yükselen hastada EVY ve KVV elde edilemedi.

Tablo 25. Tedavi öncesi ve sonrası biyopsilerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

	İndüksiyon grubu (n=2)		PEG İFN grubu (n=4)			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	<i>p</i>	<i>z</i>
Ort (Min-mak)						
Nekroinflamasyon	6 (5-7)	2.5 (1-4)	3.5 (3-9)	3.5 (3-4)	0.65	0.447
A	2 (1-3)	0.5 (0-1)	1 (1-3)	1 (1)	0.31	1.000
B	0	0	0 (0-1)	0	0.31	1.000
C	1.5 (1-2)	0.5 (0-1)	1 (1-2)	1 (1)	0.31	1.000
D	2.5 (2-3)	1.5 (1-2)	1.5 (1-3)	1.5 (1-2)	0.65	0.447
Evre	0.5 (0-1)	1 (0-2)	3 (0-5)	2 (0-5)	0.41	0.816

Tablo 26'da tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler özetlenmiştir. İndüksiyon grubunda beyaz küre veya trombosit düzeylerinde azalmaya bağlı tedaviye ara verme, doz azaltımı veya tedavinin kesilmesi gerekmedi. Buna karşın tedavinin üçüncü ayından sonra hemoglobin değeri 10 gr/dL'nin altına düşen dört (%22.2) hasta oldu. Bunlardan birinde tedavinin beşinci ayında hemoglobin düzeyi 8.4 g/dL olduğundan ribavirin tedavisine bir hafta ara verildi. Daha sonra hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında seyrettiğinden ribavirin tedavisi yarı dozda tamamlandı. Diğer hastalarda ise ribavirin dozu yarıya indirildi ve tedavi bu şekilde tamamlandı. PEG İFN grubunda tedavinin ikinci haftası ile altıncı ayı arasında üç (%13.6) hastada hemoglobin değeri 10 gr/dL altına düştüğü için ribavirin dozu yarıya indirildi. Bu

hastaların hepsinde doz azaltılmasına olumlu yanıt alındı ve takiplerde tam doza geçildi.

Hastaların çoğunda tedavi sırasında bazı semptomlar görüldü. Ateş, miyalji, artralji, baş ağrısı ve halsizlik gibi grip benzeri semptomlar indüksiyon grubunda daha sıkı (sırasıyla, %83.3 ve %77.3). Bu semptomlar çoğunlukla İFN enjeksiyonundan 4-6 saat sonra başlayıp 6-12 saat sürdü ve tedavi devam ettiği sürece zaman içinde hafifledi. Enjeksiyon öncesi oral parasetamol kullanımı bu semptomların daha hafif hissedilmesi sağlanmıştır. İştahsızlık, dispepsi, bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar her iki grupta da benzer sıklıkta (indüksiyon grubunda %72.2 ve PEG İFN grubunda %72.7) görüldü. Alopesi ve kaşıntı gibi dermatolojik semptomlar indüksiyon grubunda 13 (%72.2) ve PEG İFN grubunda 12 (%54.5) hastada görüldü. Anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk gibi psikiyatrik semptomlara her iki grupta aynı oranda rastlandı (%50). Nörolojik semptomlar indüksiyon grubunda %38.9, PEG İFN grubunda %9.1 idi ve indüksiyon grubunda altı hastada (%33.3) baş dönmesi gelişirken, PEG İFN grubunda bu yan etkiye rastlanmadı (p=0.005). Solunum sistemi semptomları indüksiyon grubunda %33.3 ve PEG İFN grubunda %31.2 oranlarındayken, kardiyovasküler semptomlar sırasıyla %27.8 ve %18.2 oranlarında saptandı. Tedavi kesildikten altı ay sonra yan etkilerde iyileşme görüldü. Tedavi sonu ve takip altıncı ayda yapılan laboratuvar değerlendirmelerinde indüksiyon grubunda sekiz (%44.4), PEG İFN grubunda beş (%22.7) olguda ATA ve/veya ANA pozitiflikleri tespit edildi. İndüksiyon grubunda dört (%22.2) hastada hipotiroidi ve üç (%16.7) hastada hipertiroidi gelişti. Hipotiroidi gelişen hastalardan klinik semptomları olan üç hastaya tiroid hormon replasman tedavisi verilerek İFN tedavilerine devam edildi. PEG İFN grubunda ise üç (%13.6) hastada subklinik hipotiroidi ve beş (%22.7) hastada subklinik hipertiroidi gelişti. Tiroid fonksiyon bozukluğuna yönelik tedavi başlanmadı ve İFN tedavisine devam edildi. Bu hastalar takip altıncı ayda tekrar değerlendirildiklerinde tiroid hormon sonuçlarının normal olduğu görüldü. Tedavi boyunca indüksiyon grubunda dört (%22.2) ve PEG İFN grubunda üç (%13.6) olmak üzere yedi (%17.5) hastada hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında ölçüldü.

İndüksiyon grubundaki bir hastada hemoglobin düzeyi 8.5 g/dL'nin de altındaydı. Beyaz küre ve trombosit düzeylerinde tedaviyi etkileyecek değişiklik saptanmadı. İki grup arasında tedavi süresince hastalarda tespit edilen istenmeyen semptom ve bulgular açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 26. Her iki tedavi grubunda gözlenen yan etkiler

Yan etkiler	İndüksiyon grubu (n:18)	PEG İFN grubu (n:22)	<i>p</i>
	Sayı (%)		
Grip benzeri semptomlar	15 (83.3)	17 (77.3)	0.70
Gastrointestinal semptomlar	13 (72.2)	16 (72.7)	0.62
Dermatolojik semptomlar	13 (72.2)	12 (54.5)	0.33
Psikiyatrik semptomlar	9 (50)	11 (50)	0.62
Nörolojik semptomlar	7 (38.9)	2 (9.1)	0.05
Solunum sistemi semptomları	6 (33.3)	7 (31.8)	0.59
Kardiyovasküler semptomlar	5 (27.8)	4 (18.2)	0.70
Otoimmün gösterge pozitifliği	8 (44.4)	5 (22.7)	0,18
Hipotiroidi	4 (22.2)	3 (13.6)	0.68
Hipertiroidi	3 (16.7)	5 (22.7)	0.79
Hematolojik yan etkiler	4 (22.2)	3 (13.6)	0.38
Hemoglobin ≤ 10 gr/dL	4 (22.2)	3 (13.6)	0.38
≤ 8.5 gr/dL	1 (5.6)	0	0.26
Trombosit ≤ 50.000/ mm ³	0	0	
Nötrofil ≤ 750/ mm ³	0	0	

TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkileyen HCV infeksiyonunun yol açtığı KHC günümüzde önemli bir sağlık sorunudur (1, 5). HCV infeksiyonunun bulaşmasında tam kan veya kan ürünleri transfüzyonu ve doku-organ transplantasyonu en iyi tanımlanmış risk faktörleridir (36). Gelişmiş ülkelerde HCV infeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu ilaç kullanımındır. Bu ülkelerde güvenli olmayan tıbbi uygulamaların genel HCV bulaşına katkısını belirlemek zordur. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda ise steril enjektör kullanımının yetersiz olması infeksiyon etkeninin bulaşması açısından en önemli sorundur (1, 37). Yaptığımız çalışmada hastaların tamamında parenteral bulaş öyküsü vardı ve olguların %67.5'inde birden fazla parenteral bulaş yolu olduğu saptandı. HCV'nin cinsel ilişki ile bulaşma riski çok düşük olmasına rağmen semen ve tükürükte viral RNA gösterilmiştir (2). Tükürükte saptanan HCV partiküllerinin bulaşma yeteneği şu ana kadar kanıtlanmamıştır (44). Uzun süreli monogamik ilişkisi olanlarda virusun bulaşma riski son derece düşüktür (%0-0.6) (43). Çalışmamızda evli olan üç hastanın eşinde HCV infeksiyonu gösterildi ve bu hastalardan ikisi birbiriyle evliydi, ancak eşlerin infeksiyonu birbirlerine bulaştırmaları konusu net değildi. AHC infeksiyonunun çoğunlukla anikterik ve subklinik seyretmesinden dolayı, kronikleşme olasılığı yüksek olan bu infeksiyonla etkenin ne zaman ve nasıl alındığı hakkında net bir bilgi sahibi olmak gerçekten güçtür. HCV'nin bulaş yolları ve risk faktörleri konusunda yoğun bilgi birikimine karşın olguların %10-30'unda infeksiyon kaynağı saptanamamaktadır (37). Fransa'dan Karmochkine ve ark 'nın (118) kan transfüzyonu veya damar içi uyuşturucu madde kullanım öyküsü olmayan hastalarda yaptığı çok

merkezli vaka-kontrol çalışmasında tanımlanmamış risk faktörleri araştırılmıştır. Buna göre hastanede yatarak tedavi alma 2.1, gastrointestinal endoskopi 1.9, düşük yapma 1.7, ayakta tedavi (cilt ülseri veya yara bakımı) 10.1, damar içi enjeksiyon 1.7, kas içi enjeksiyon 1.4, akupunktur 1.5, intranazal kokain kullanımı 4.5, temas sporları 2.3, güzellik bakımları 2, el-ayak bakımı 1.7 kat HCV'nin bulaşma riskini artırmaktadır. Bu faktörler HCV'li hastaların %73'ünde gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların öykülerine dayanarak HCV enfeksiyonunun bulaş yolu saptanamayan olgu olmamıştır.

Türkiye'deki HCV suşlarının çoğunluğunu (%66,7-100) genotip 1b oluşturmaktadır. Bunu genotip 1a (%3.4-33.7) ve 4 (%3.7) izlemektedir (35). Tedavi süreleri genotiplere göre değişmektedir. PEG İFN + ribavirin tedavisinin genotip 2-3 ile enfekte hastalarda 24 hafta, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda ise 48 hafta olması önerilmektedir (64). Çalışmamızda genotip tayini yapılan tüm hastaların genotip 1b ile enfekte olduğu saptandı.

KHC enfeksiyonu tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonudur. HCV-RNA'nın serumdan kaybolması temel alınmaktadır. Tedaviye rağmen yine de relapslar görülebilmekte ve karaciğer dokusundan HCV-RNA kaybolması yok denecek kadar az olmaktadır (58). Bundan dolayı kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, karaciğerdeki inflamasyonu, karaciğer kanseri gelişme riskini, karaciğer transplantasyonu gereksinimini, ekstrahepatik belirtileri azaltmak ve bulaşı engellemek gibi sekonder tedavi hedefleri ortaya konmuştur.

Bindokuzyüzdoksanlı yıllardan itibaren KHC enfeksiyonunun tedavisinde önemli ilerlemeler olmuştur. İFN- α monoterapileri ile başarı oranı %5-15 iken, İFN- α ve ribavirin kombinasyonlarının kullanımı ile bu oran %40'lara ulaşmıştır (67). KHC'li hastalarda PEG İFN- α 2a veya PEG İFN- α 2b ile ribavirin kombinasyonunun etkisi çok merkezli randomize klinik çalışmalarla araştırılmıştır. Manns ve ark. (68)'nın çalışmalarında KHC'li olgularda PEG İFN- α 2b (1.5 μ g/kg, haftada tek doz) + ribavirin (800 mg/gün) kombinasyonu 48 hafta süreyle uygulanmış ve KYY oranı %54 bulunmuştur. Genotip 1 ile enfekte olgularda KYY oranı %42, genotip 2-3 enfeksiyonlarda ise %82 saptanmıştır. Çalışma verilerinin retrospektif analizi ribavirin dozunun kiloya ayarlı uygulaması ile başarı oranının %61'e çıktığını göstermiştir

(69). Genotiplere göre KVY oranları değerlendirildiğinde, genotip 1 ile infekte olgularda oran %46 bulunmuştur (15). Günümüzdeki KHC tedavisindeki bilgilerimize temel oluşturan Hadziyannis ve ark.'nın (71) yaptığı çok merkezli 1311 hasta içeren bir çalışmada genotip 1 ile infekte kronik hepatitli olgularda 48 haftalık PEG İFN- α 2a (180 μ g, haftada tek doz) + ribavirin (1000-1200 mg/gün) kombinasyonu ile elde edilen KVY oranının %52 olduğu gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada EVY alınamazsa tedavinin sonlandırılması önerilmektedir (2, 21, 56, 73).

Çalışmamızda KHC'nin tedavisi konusunda farklı iki tedavi protokolünün karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle önceden tedavi almamış KHC'li olgulardan bir gruba İFN- α 2a bir ay süreyle her gün 6 MÜ subkutan ve takiben 11 ay süreyle haftada üç kez 6 MÜ subkutan + ribavirin 12 ay süreyle uygulandı. Diğer gruba PEG İFN- α 2a 180 μ g subkutan haftada bir kez + ribavirin 12 ay süreyle verildi. Her iki grupta yer alan hastalarda tedavinin biyokimyasal, virolojik ve histopatolojik etkinlikleri karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi demografik verileri değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş dışında cinsiyet, ağırlık, VKİ, beyaz küre, trombosit, hemoglobin, ALT, HCV-RNA ve histopatolojik bulgular açısından anlamlı fark yoktu.

İndüksiyon tedavisi ile ilgili yapılan bir çalışmada genotip 1 ile infekte ve daha önce tedavi almamış hastalar üç gruba randomize edilmiş ve birinci gruptaki 130 hastaya 10 MÜ İFN- α 2b iki hafta günlük, izleyen 12 hafta gün aşırı, ikinci gruptaki 124 hastaya 5 MÜ İFN- α 2b 14 hafta günlük ve üçüncü gruptaki 119 hastaya 5 MÜ İFN- α 2b 14 hafta süreyle gün aşırı uygulanmıştır. Takiben tüm hastalara 5 MÜ İFN- α 2b 24 hafta boyunca gün aşırı verilmiştir. Ayrıca tüm çalışma boyunca kiloya ayarlı ribavirin İFN- α tedavisine eklenmiştir. Gruplara göre KVY oranları sırasıyla %44.2, %28.6 ve %27 bulunmuştur. Sonuçta genotip 1 enfeksiyonlu hastalarda yüksek doz İFN- α indüksiyon + ribavirin tedavisi, düşük doz İFN- α indüksiyon + ribavirin tedavilerine göre üstün bulunmuştur (9). Diğer yandan Bjoro ve ark.'nın (10) genotip ayırımı yapmaksızın 129 hastaya ribavirinle birlikte 6 MÜ İFN- α 2b dört hafta günlük, takiben 3 MÜ İFN- α 2b 22 hafta haftada üç gün uygulaması ile 127 hastaya ribavirinle birlikte 3 MÜ İFN- α 2b 26 hafta haftada üç gün uygulamasını

karşılaştırdıkları çalışmalarında indüksiyon kolunda KVV'nin artmadığı (KVV oranları sırasıyla, %54 ve %47) görülmüştür. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hem uygulanan tedavi süreleri kısa hem de genotip ayırımı yapılmamıştır. Aygen ve ark. (14) tarafından yapılan ve 38 hastanın değerlendirildiği çalışmada bir gruba dört hafta günlük İFN- α 2b 5 MÜ, takiben haftada üç gün 5 MÜ toplam 48 hafta, diğer gruba ise haftada üç gün 5 MÜ İFN- α 2b + ribavirin 1000-1200 mg/gün kombinasyonu 12 ay süreyle verilmiştir. İFN- α indüksiyon monoterapisi ile İFN- α + ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda KVV oranları sırasıyla %35.3 ve %46.2 bulunmuştur. Gruplar arasında KVV oranları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. İndüksiyon tedavisinin etkinliğini araştırmak için yapılan çok merkezli, randomize, kontrollü 125 hastanın değerlendirildiği çalışmada bir gruba ribavirin 1000-1200 mg/gün ile dört hafta günlük 5 MÜ İFN- α 2b, sonraki dört hafta günlük 3 MÜ İFN- α 2b, takiben 40 hafta 3 MÜ İFN- α 2b haftada üç gün uygulanırken, diğer gruba ise aynı doz ve sürelerde İFN'ye ek olarak plasebo verilmiştir. KVV oranları sırasıyla %39 ve %17 olarak saptanmıştır. İFN- α indüksiyon + ribavirin tedavisinin İFN- α indüksiyon monoterapisine göre üstün olduğu görülmüştür (81). Van Vlierberghe ve ark.'nın (12) yaptığı bir diğer çalışmada genotip 1 ile infekte 209 hastaya ribavirinle kombine sekiz hafta günlük 5 MÜ İFN- α 2b uygulanırken, diğer gruptaki 197 hastaya ise sekiz hafta haftada üç gün 5 MÜ İFN- α 2b ve takiben her iki gruba da 40 hafta haftada üç gün 3 MÜ İFN- α 2b uygulanmıştır. EVY indüksiyon alanlarda daha yüksek (sırasıyla %66 ve %47) oranda görülmesine rağmen, indüksiyon tedavisinin TSY (sırasıyla %53 ve %50) ve KVV'yi (sırasıyla %41 ve %33) artırmadığı, relapsı azaltmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde Tassopoulos ve ark.'nın (119) 301 naiv hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında bir gruba sekiz hafta 5 MÜ İFN- α 2b haftada üç gün, takiben 40 hafta 3 MÜ İFN- α 2b haftada üç gün ve diğer gruba sekiz hafta günlük 5 MÜ İFN- α 2b, takiben 16 hafta günlük 3 MÜ İFN- α 2b ve izleyen 24 hafta süresince de 3 MÜ İFN- α 2b haftada üç gün verilmiştir. Tüm hastalar aynı zamanda 1200 mg/gün ribavirin tedavisini de 48 hafta süreyle almışlardır. KVV oranları sırasıyla %38.8 ve %27.9 bulunmuştur. İndüksiyon grubunda KVV oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Başlangıçta

viral yükün düşük olması ve genotip 1 dışı infeksiyon olmasıyla yüksek KVY oranları arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. İndüksiyon tedavisi alan hastalarda KVY'yi başarma olasılığının standart İFN alanlara göre 1.7 kat daha yüksek olduğu ve 48 hafta tedavi ile başarının daha da artacağı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda indüksiyon grubunda EVY, TSY ve KVY oranları sırasıyla %93.8, %80 ve %73.3 bulundu. Tedavinin üçüncü, altıncı, onikinci ve takip altıncı aylarında sırasıyla hastaların %81.3, %93.3, %80 ve %73.3'ünde HCV-RNA negatif saptandı. ALT değerleri normal sınırlarda olan olguların oranları tedavinin birinci ayında %64.7 ve diğer takip periyotlarında ise sırasıyla, %87.5, %93.3, %86.7 ve %60 idi. Ayrıca bu grupta yanıtızlık, alevlenme ve relaps oranları sırasıyla %20, %15.3 ve %8.3 bulundu. İndüksiyon grubunda tedavinin birinci, üçüncü, altıncı ayları ve tedavi sonu ortalama ALT düzeyleri başlangıç değerlerine göre anlamlı oranda düşüş gösterdi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$). Ayrıca takip altıncı ayda ortalama ALT düzeyinde başlangıca göre anlamlı oranda düşüş ($p<0.01$) görülürken altıncı ve onikinci aylara göre anlamlı oranda artış vardı ($p=0.04$, $p=0.03$).

Bruno ve ark.'nın (83) ribavirinle kombine PEG İFN- α indüksiyonu ile yüksek doz standart İFN- α tedavilerinin karşılaştırdıkları 311 hasta katılımlı çalışmalarında bir gruba sekiz hafta PEG İFN- α 2b 80-100 μ g (<65 kg olanlara 80 μ g ve >65 kg olanlara 100 μ g) haftada bir kez, takiben 40 hafta PEG İFN- α 2b 50 μ g haftada bir kez, diğer gruba 48 hafta 6 MÜ İFN- α 2b gün aşırı uygulanmıştır. Tüm hastalar aynı zamanda 48 hafta süreyle 1000-1200 mg/gün ribavirin tedavisi almışlardır. Yüksek doz İFN'ye göre PEG İFN indüksiyon tedavisi daha etkili (KVY oranları sırasıyla, %41.1 ve %29.3) bulunmuş ve daha iyi tolere (tedavi kesilme oranları sırasıyla, %19 ve %31) edilmiştir. Tsubota ve ark.'nın (17) genotip 1 ve yüksek viral yükü olan 48 naiv hastada yaptığı çalışmada bir gruba iki hafta 6 MÜ İFN- α 2b günlük, takiben 46 hafta 6 MÜ İFN- α 2b haftada üç gün uygulanırken, diğer gruba 48 hafta PEG İFN- α 2b 1.5 μ g/kg haftada bir kez uygulanmıştır. Tüm hastalara aynı zamanda 48 hafta süreyle 1000-1200 mg/gün ribavirin verilmiştir. İndüksiyon grubunda KVY oranı %40 ve PEG İFN grubunda %43 bulunmuş ve her iki grup arasında KVY oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürdeki PEG İFN veya İFN indüksiyon

çalışmalarında İFN tedavisinin iki, dört, sekiz hafta gibi farklı sürelerde ve dozlarda uygulandığı dikkati çekmektedir. Çalışmamızda HCV infeksiyonu tedavisinde İFN'nin viral kinetiğine uygun olarak dört hafta indüksiyon uygulaması seçilmiştir. İndüksiyon tedavisi için gerek doz gerek süre açısından standart bir uygulama sözkonusu değildir. Dolayısıyla indüksiyon tedavisi verilen hastalarımızda elde edilen virolojik yanıt oranlarını diğer çalışmalarla kıyaslamak uygun gözükmemektedir.

Çalışmamızda PEG İFN grubunda EVY, TSY ve KVY oranları sırasıyla %90, %82.4 ve %76.5 bulundu. Bu grupta tedavinin üçüncü, altıncı, onikinci ve takip altıncı aylarında sırasıyla hastaların %85, %100, %82.4 ve %76.5'ünde HCV-RNA negatifliği gerçekleşti. ALT değeri normal sınırlarda olan hasta oranları tedavinin birinci ayında %42.9 ve diğer takip periyotlarında ise sırasıyla %50, %83.3, %82.4 ve %76.5 idi. Ayrıca bu grupta yanıtsızlık, alevlenme ve relaps oranları sırasıyla %17.6, %17.6 ve %7.1 olarak bulundu. Tedavinin üçüncü ayında indüksiyon grubunda ALT değeri normal olan hastaların oranı PEG İFN grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.02$) iken, tedavinin birinci, altıncı, onikinci ayları ve takip altıncı ayında her iki tedavi grubunda ALT düzeyleri normal olan hastaların oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). PEG İFN grubunda tedavinin birinci, üçüncü, altıncı ayları ve tedavi sonu ortalama ALT düzeyleri başlangıç değerlerine göre anlamlı oranda düşüş gösterdi (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$). İndüksiyon grubundan farklı olarak tedavinin altıncı ay ortalama ALT düzeyi birinci ve üçüncü ay ortalama ALT düzeylerine göre anlamlı düşüş gösterdi. Bu durum PEG İFN grubunda ortalama ALT düzeylerindeki düşüşün tedavinin altıncı ayına kadar devam ettiğini düşündürülebilir. Ayrıca takip altıncı ay ortalama ALT düzeyinde de başlangıç ortalama ALT düzeyine göre anlamlı oranda düşüş ($p<0.01$) görüldü. İndüksiyon grubunda görülen ortalama ALT düzeyinin onikinci aya göre anlamlı oranda artışı PEG İFN grubunda saptanmadı ve ortalama ALT düzeyindeki düşüklük takip altıncı ayda da devam etti. Çalışmamızda EVY, TSY, KVY, yanıtsızlık, alevlenme ve relaps oranlarında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0.56$, $p=0.60$, $p=0.57$, $p=0.56$, $p=0.58$ ve $p=0.72$). Literatürde genotip 1 ile infekte hastalarda 48 hafta süreyle PEG İFN + ribavirin tedavisinin %42-46

arasında KVY sağladığı bildirilmektedir (64). Çalışmamızda PEG İFN + ribavirin tedavisiyle KVY oranı yüksek bulunmasına rağmen, hasta sayımızın az olması diğer çalışmalarla karşılaştırmayı engelleyen önemli bir sınırlamadır.

Tedavi öncesi alınan karaciğer biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda indüksiyon grubundaki olgularda Ishak skoruna göre nekroinflamasyon ortancası 5 (0-8) ve fibrozis evre ortancası 1 (0-5), PEG İFN grubundaki olgularda ise sırasıyla 5.5 (0-9) ve 1 (0-5) bulundu. Gruplar arasında nekroinflamasyon derecesi ve fibrozis evresi açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Yapılan bir meta-analizde daha önce tedavi almamış 1013 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer biyopsileri değerlendirilmiş. KVY sağlayan olgularda başlangıç fibrozisindeki düzelmenin KVY sağlayamayan olgulara göre 1.9 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Karaciğer histolojisi üzerine PEG İFN'un yararlı etkilerinin virolojik yanıt ile çok yakın ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (80). Tedavi sonunda karaciğer biyopsisi yapılan hastaların ikisi indüksiyon grubunda, dördü PEG İFN grubundaydı. Hasta sayımızın az olması hem tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaya hem de tedavi sonunda iki tedavi grubu arasında karşılaştırmaya engel olmuştur.

İFN tedavisi verilen hastalarda yan etkiler sıktır. Hastaların çoğunda ateş, kırılganlık, kas ağrıları gibi grip benzeri semptomlar ortaya çıkar. Bu semptomlar çoğunlukla İFN enjeksiyonundan 4-6 saat sonra başlayıp 6-12 saat sürer ve tedavi devam ettiği sürece zamanla azalır veya kaybolur, ancak bazen tedavinin kesilmesine bile sebep olabilir. İFN kullanımı ile ilişkili bulantı, kusma, ishal, irritabilite, konsantrasyon kaybı, depresyon, saç dökülmesi, vertigo, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi geç gelişen veya grip benzeri semptomlar gibi erken gelişen istenmeyen etkiler doza bağımlıdır ve geri dönüşümlüdür (64).

Yapılan bir çalışmada İFN tedavisini 48 hafta alanlarda 24 hafta alanlara göre yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakma oranı daha fazla (sırasıyla, %16 ve %4) görülmüştür (71). Çalışmamızda her iki gruptan birer olgu (%5.5 ve %4.5) tedavinin ikinci haftasında gelişen inatçı bulantı, kusma nedeniyle çalışma dışı kaldı. İki büyük çalışmanın verileri ribavirin ile kombine edilen İFN veya PEG İFN'nin yan etkiler

açısından benzer olduğunu göstermesine rağmen, 311 hasta içeren başka bir çalışmada PEG İFN grubunda İFN- α grubuna göre daha az yan etkiye rastlandığı bildirilmektedir (16, 68, 83). Çalışmamızda da her iki gruptaki hastalarda en sık grip benzeri semptomlar görüldü. İndüksiyon grubunda bu oran %83.3 ve PEG İFN grubunda ise %77.3 idi. Bu semptomlar indüksiyon grubunda daha fazla görülmesine rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Zeuzem ve ark'nın (16) çalışmalarında PEG İFN- α 2a ve İFN- α tedavisi uygulanan KHC'li olgularda en sık saptanan ciddi yan etkilerin psikiyatrik bozukluklar olduğunu ve özellikle depresyonun (sırasıyla, %16 ve %23) sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Aygen ve ark'nın (14) yaptığı çalışmada anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk gibi psikiyatrik semptomlar İFN- α indüksiyon grubunda, İFN- α + ribavirin kombinasyonu grubuna göre daha fazla oranda izlenmiştir (sırasıyla, %42.1 ve %15.8). Bu durum indüksiyon grubunda yüksek dozda İFN- α 2b kullanımına bağlanmıştır. Çalışmamızda her iki grupta da olguların yarısında psikiyatrik semptomlar görüldü, ancak tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar ağır bulgular gelişmedi. Benzer şekilde kulak çınlaması, vertigo gibi nörolojik semptomlar indüksiyon grubunda daha sık idi (%38.9 ve %9.1, p=0.05).

İFN tedavileri ile otoimmün tiroidit başta olmak üzere birçok otoimmün reaksiyon görülmektedir (64). HCV enfeksiyonlu olgularda ANA %10-30, ASMA %30-65, anti-LKM %5 ve ATA %42 oranlarında pozitif saptanabilir (120). Çalışmamızda indüksiyon grubunda sekiz (%44.4), PEG İFN grubunda beş (%22.7) olguda ATA ve/veya ANA pozitifliği tespit edildi. Yapılan bir çalışmada HBV veya HCV enfeksiyonu nedeniyle İFN- α tedavisi verilen 182 olgu tiroid disfonksiyonu açısından değerlendirilmiş ve %15.2 oranında tiroid disfonksiyonu görülmüştür. Hastaların yarısına hipertiroidi, diğer yarısına ise hipotiroidi tanısı konmuştur (121). Yaptığımız çalışmada indüksiyon grubunda dört (%22.2) hastada hipotiroidi ve üç (%16.7) hastada hipertiroidi gelişti. Bu grupta klinik semptomları olan üç hastaya tiroid hormon replasman tedavisi verildi ve İFN tedavilerine devam edildi. Hipotiroidisi olan olguların üçünde başlangıçta hipertiroidi mevcuttu ve takiplerinde hipotiroidi gelişti. PEG İFN grubunda ise üç hastada subklinik hipotiroidi ve beş

hastada subklinik hipertiroidi gelişti. Tedavi değişikliği yapılmadı. Bu hastaların takip altıncı ayda tiroid fonksiyon testleri sonuçlarının normal olduğu görüldü.

Literatürde nütropeninin PEG İFN tedavisi alan hastalarda İFN tedavisi alan hastalara göre daha sık görüldüğü ve bu nedenle doz azaltılmasının PEG İFN tedavisi alan (%18-20) hastalarda İFN tedavisi (%5-8) alanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (64). Ribavirin alan hastalarda hemolitik anemi en önemli sorundur. Onyedici çalışmanın meta-analizinde ribavirin tedavisi alanlarda anemi riskinin ribavirin almayanlara göre genel olarak %9 arttığı bildirilmiştir. Bu riskin %22-29 kadar yüksek olabileceğine de dikkat çekilmiştir (122). Çalışmamızda her iki grupta tedavinin birinci, üçüncü, altıncı ve onikinci aylarındaki ortalama beyaz küre ve hemoglobin düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre anlamlı düşüş gözlemlendi. Ayrıca her iki grupta ortalama beyaz küre ve hemoglobin düzeylerinde tedavinin ilk ayında anlamlı düşüş gözlenirken, birinci aydan tedavinin kesilmesine kadar geçen sürede değerlerde anlamlı fark saptanmadı. Yine her iki grupta takip altıncı ayda ortalama beyaz küre ve hemoglobin düzeylerinde başlangıca göre beklendiği gibi anlamlı değişiklik saptanmazken, onikinci aya göre anlamlı oranda artış saptandı. İndüksiyon grubunda ortalama trombosit düzeyinde tedavi ve takip döneminde başlangıca göre anlamlı değişiklik saptanmadı. PEG İFN grubunda ise ortalama trombosit düzeyinde ise birinci ve üçüncü aylarda başlangıca göre anlamlı düşüş görülürken diğer takip periyotlarında başlangıca göre anlamlı değişiklik saptanmadı. PEG İFN grubunda takip altıncı ayda ortalama trombosit düzeyi tedavi sonu düzeye göre anlamlı oranda artış gösterdi. İndüksiyon grubumuzda günlük verilen İFN- α tedavisinin sonlandırılması ve haftada üç gün uygulanması ile beyaz küre değerindeki düşme durdu ve tedavi sonuna kadar stabil seyretti. Literatürde anemi gelişen olgularda %19-22 oranında ribavirin, %1-3 oranında ise İFN- α için doz modifikasyonu gerektiği bildirilmiştir (15). Çalışmamızda indüksiyon grubundan dört (%22.2) olgu ve PEG İFN grubunda üç (%13.6) olguda anemi nedeniyle doz azaltımı yapıldı. Çalışmamızda toplam 40 hastanın yedisinde (%17.5) anemi nedeniyle doz modifikasyonu gereksinimi olması ribavirinin azımsanmayacak ölçüde anemiye neden olduğunu ve dolayısıyla hemoglobinin düzeyinin tedavi süresince çok dikkatli takip edilmesi

gerekliliğini vurgulamak açısından önemlidir. Bu çalışmada KHC’de 6 MÜ İFN- α ile yapılan indüksiyon tedavisinin PEG İFN- α tedavisi kadar güvenli olduğu ve kabul edilebilir yan etkilere neden olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada hasta sayısı az olsa da KHC’de yüksek doz İFN indüksiyon + ribavirin tedavisinin PEG İFN + ribavirin tedavisi kadar etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Buna karşın PEG İFN grubunda TSY ve KVV oranları anlamlı olmasa da indüksiyon grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Günümüzde KHC tedavisinde PEG İFN + ribavirin kombinasyonu ile en yüksek başarı oranlarının sağlandığı birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Her ne kadar çalışmamızda gruplar arasında tedavi yanıtları açısından fark görülme de PEG İFN tedavisinin haftada bir uygulanabilme üstünlüğü, hasta uyumu ve literatür verileri dikkate alındığında KHC tedavisinde PEG İFN + ribavirin kombinasyonunun seçilmesinin uygun olacağı kanısındayız.

ÖZET

Kronik HCV enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonunda uzun dönemde siroz, karaciğer kanseri gelişme risklerinin ve mortalite oranının yüksek olması tedavi konusunda çalışmaların yoğun olarak devam etmesine yol açmıştır. Günümüzde peginterferon- α (PEG İFN- α) ve ribavirin kombinasyonu KHC tedavisinde standart kabul edilmekle birlikte interferon- α (İFN- α) indüksiyon ve ribavirin kombinasyonunu ile ilgili karşılaştırmalı veriler yeterli değildir. Çalışmanın amacı KHC hastalarında ribavirinle kombine İFN- α indüksiyon tedavisi ile ribavirinle kombine PEG İFN- α tedavisini karşılaştırmaktır.

Çalışmaya daha önce tedavi almamış KHC'li 40 hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta 18 hastaya İFN- α 2a (dört hafta süreyle 6 milyon ünite (MÜ)/gün subkutan ve 48 hafta 6 MÜ haftada üç gün) ve ribavirin 1000-1200 mg/gün ikiye bölünmüş dozda 52 hafta süreyle verildi. İkinci grupta 22 hastaya PEG İFN- α 2a 180 μ g/hafta ve ribavirin 1000-1200 mg/gün ikiye bölünmüş dozda 52 hafta uygulandı. Bu iki tedavinin karaciğer fonksiyon testleri, virolojik göstergeler ve karaciğer histopatolojisi üzerine etkileri araştırıldı. İndüksiyon grubunda üç, PEG İFN grubunda beş hasta ilaç yan etkileri veya çalışma protokolüne uyumsuzluk gibi çeşitli nedenlerle çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların başlangıç demografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş dışındaki cinsiyet, nekroinflamasyon derecesi, fibrozis, viral yük, ağırlık, vücut kitle indeksi, karaciğer fonksiyon testleri ve hematolojik göstergeler bakımından anlamlı fark yoktu. Hastaların tamamında parenteral bulaş yolu tespit edildi. Viral genotip tayini yapılan 34 hastanın tümünün genotip 1b ile infekte olduğu

saptandı. Tedavi süresince her iki grupta ALT değerlerinde birinci ayda belirgin bir düşüş gözlemlendi. Bu düşüş tedavi sonuna kadar kısmen devam etti. Tedavi kesildikten sonra indüksiyon grubunda belirgin ALT artışı saptandı. Beyaz küre ve hemoglobin ortalamalarında tedavi boyunca başlangıca göre anlamlı düşüş saptanırken trombosit düzeyi ortalamalarında genel olarak anlamlı değişiklik gözlemlenmedi. Her iki gruptaki hastaların erken virolojik yanıt, tedavi sonu yanıt, kalıcı virolojik yanıt, yanıtsızlık, alevlenme ve nüks oranları benzerdi. Bu oranlar indüksiyon grubunda sırasıyla %93.8, %80, %73.3, %20, %15.3 ve %8.3 iken PEG-IFN grubunda sırasıyla %90, %82.4, %76.5, %17.6, %17.6 ve %7.1 bulundu.

Her iki grupta en sık görülen yan etkiler grip benzeri semptomlar, gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar, dermatolojik semptomlar, solunum sistemi semptomları ve psikiyatrik semptomlar idi. Yan etkilerin görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi.

Bu veriler KHC’de yüksek doz indüksiyon tedavisi ile birlikte ribavirin uygulanmasının PEG IFN- α tedavisi kadar etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: HCV, interferon, indüksiyon, peginterferon, ribavirin.

Summary

A COMPARISON OF INTERFERON α -2a INDUCTION PLUS RIBAVIRIN COMBINATION THERAPY WITH PEGINTERFERON α -2a PLUS RIBAVIRIN COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

Chronic HCV infection is an important problem in our country as well as in worldwide. Intensive studies associated with treatment for chronic hepatitis C (CHC) are carry on, because of increased risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma and also high mortality risk in CHC patients. Although peginterferon- α (PEG-IFN- α) plus ribavirin combination therapy is the standard of approach for the treatment of CHC, data about the comparison of interferon- α (IFN- α) induction plus ribavirin with standard therapy is not sufficient. The aim of study is to compare PEG-IFN- α 2a plus ribavirin combination with IFN- α 2a induction plus ribavirin for treatment of the patients with naive CHC.

Fourty naive patients with CHC were included to this study. The patients were assigned into two groups. Eighteen patients received IFN- α 2a (at a dose of 6 million units (MU) subcutaneously (sc) daily for 4 weeks and then 6 MU three times weekly for 48 weeks) plus ribavirin 1000-1200 mg/day orally for 52 weeks. The other 22 patients received PEG IFN- α 2a 180 μ g sc each week plus ribavirin 1000-1200 mg/day orally for 52 weeks. We evaluated the effects of treatment on liver function tests, virologic parameters and changes in liver histopathology. Three patients in the induction group and five patients in the PEG IFN group were excluded frm the study due to miscellaneous reasons such as adverse effects of drugs or discordance to treatment protocol.

No significant differences were observed at baseline characteristics as gender, body mass index, weight, viral load of HCV, possible transmission routes, liver function tests, hematological parameters and liver histopathology, except for age between the two treatment groups. All patients had a history of parenteral exposure as transmission route. Viral genotyping could be studied for 34 patients and genotype 1b was detected for all of them. Decrease in serum ALT levels for both groups were evident at the end of first month. This decrease continued until end of the treatment. Increase in serum ALT levels in induction group were significant after discontinuation of therapy ($p=0.03$). While mean hemoglobin and leucocyte values in both groups were significantly decreased, there was no difference for mean platelet values in both groups. No significant differences were determined at rates of EVR, EOT, SVR, non-response, breakthrough and relaps in both groups. These rates were 93.8%, 80%, 73.3%, 20%, 15.3% and 8.3% in induction group and 90%, 82.4%, 76.5%, 17.6%, 17.6% and 7.1% in PEG IFN group, respectively.

The most common adverse events in both groups were influenza-like symptoms as well as gastrointestinal, dermatologic and respiratory symptoms, and psychiatric disorders. The frequency of adverse events were similar in the two treatment groups.

In conclusion, the data of the present study suggests that IFN- α induction + ribavirin combination is as effective and safe as PEG IFN- α + ribavirin combination therapy.

Key words: HCV, interferon, induction, peginterferon, ribavirin.

KAYNAKLAR

1. Shepard CW, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
2. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1950-81.
3. Ökten A. Hepatit C giriş. Kılıçturgay K, Badur S (ed'ler), *Viral hepatit 2001*. Deniz Ofset, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını 2001, ss 180-1.
4. Ökten A, Demir K, Kaymakoglu S, Çakaloğlu Y, Dinçer D, Beşışık F. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Türk Gastroenteroloji Dergisi* 1998; 2: 113-5.
5. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, ed'ler. *Viral hepatit 2007*. Birinci baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul 2006, ss 208-19.
6. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology Rev* 2005; 2: 88-96.
7. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomised trials in the treatment of viral hepatitis: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778-89.
8. Saracco G, Rizzetto M. A Practical guide to the use of interferons in the management of hepatitis virus infections. *Drugs* 1997; 53 (1): 74-85.
9. Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, et al. Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 1006-11.
10. Bjørø K, Bell H, Hellum B, et al. Effect of combined interferon- α induction therapy and ribavirin on chronic hepatitis C virus infection: a randomized multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 226-32.
11. Perez R, Jimenez M, Crespo J, et al. Comparative study of the efficacy of an induction dose of interferon-alpha 2b with ribavirin compared with standard combined treatment in naive patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2003; 10: 437-45.
12. Van Vlierberghe H, Leroux-Roels G, Adler M, et al. Daily induction combination treatment with alpha 2b interferon and ribavirin or standard

- combination treatment in naive chronic hepatitis C patients. A multicentre randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2003; 10: 460-6.
13. Wartelle-Bladou C, Arpurt JP, Renou C, et al. High dose daily interferon-alpha induction and secondary adjunction of ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 525-32.
 14. Aygen B, Yıldız O, Bostancı F, et al. Kronik C hepatitinin tedavisinde interferon-alfa-2b indüksiyon tedavisiyle interferon-alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisinin karşılaştırılması. *Flora* 2004; 9 (3): 189-99.
 15. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
 16. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
 17. Tsubota A, Arase Y, Someya T, et al. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naive patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b high viral load. *J Med Virol* 2005; 75: 27-34.
 18. Pahsa A. Yeni hepatit virüsleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). *Viral hepatit* 2005. Birinci baskı. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*. İstanbul 2005, ss 22-42.
 19. Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (ed'ler). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. 2. baskı. *Nobel Tıp Kitabevleri Yayını*, İstanbul 2002, ss 1377-400.
 20. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, et al. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39: 5-19.
 21. Aygen B. Hepatit C. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(16): 21-33.
 22. Roccasecca RM, Ansuini H, Vitelli A, et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *J Virol* 2003; 77:1856-63.

23. 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: 77-81.
24. Xu Z, Choi J, Yen TSB, et al. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift. *EMBO J* 2001; 20: 3840-8.
25. Moradpour D, Blum HE. A Primer on the molecular virology of hepatitis C. *Liver Int* 2004; 24: 519-25.
26. Moradpour D, Evans MJ, Gosert R, et al. Insertion of green fluorescent protein into nonstructural protein 5A allows direct visualization of functional hepatitis C virus replication complexes. *J Virol* 2004; 78: 7400-9.
27. Brass V, Moradpour D, Blum HE. Molecular virology of hepatitis C virus (HCV): 2006 update. *Int J Med Sci* 2006; 3: 29-34.
28. Gomez J, Martell M, Quer J, et al. Hepatitis C viral quasispecies. *J Viral Hepat* 1999; 6: 3-16.
29. Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risks of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 1997; 25: 754-8.
30. Thomson BJ, Finch RG. Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 86-94.
31. Pearlman BL. Hepatitis C infection: a clinical review. *South Med J* 2004; 97: 365-73.
32. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3 (2): 41-6.
33. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31: (suppl 1): 54-60.
34. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 223-35.
35. Durmaz R. HCV mutasyonları. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). *Viral hepatit* 2005 . Birinci baskı. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*, İstanbul 2005, ss 170-4.

36. Aygen B. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşan infeksiyonlar. Doğanay M, Ünal S, (ed'ler). Hastane İnfeksiyonları Kitabı. 1. baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2003, ss 855-74.
37. Lo Re III V, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. Postgrad Med J 2005; 81: 376-82.
38. CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50 (RR-05): 1-43.
39. Aygen B. Hemodiyaliz ünitelerinde hastane infeksiyonu kontrolü. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2006; 10; 52-62.
40. Moreira RC, Lemos MF, Longui CA and Granato C. Hepatitis C and hemodialysis: a review. Brazilian J Infect Dis 2005; 9 (3): 269- 75.
41. Aygen B. Kesici, delici yaralanmalar ve infeksiyöz vücut sıvıları ile bulaşlarda önlemler. ANKEM Dergisi 2003 17(3): 157-63.
42. Karaca Ç, Çakaloğlu Y, Demir K, et al. Risks factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish Population. Dig Dis Sci 2006; 51(2): 365-9.
43. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. Hepatology 2002; 36: (suppl) S99-S105.
44. Ferreira MC, Dios PD, Scully C. Transmission of hepatitis C virus by saliva? Oral Dis 2005; 11: 230-5.
45. Gremion C, Cerny A. Hepatitis C virus and the immun system: a concise review. Rev Med Virol 2005; 15: 235-68.
46. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. Science 2003; 302: 659-62.
47. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, et al. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. J Immunol 2002; 169: 3447-58.
48. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral Hepatitis C. Lancet 2003; 362: 2095-100.

49. Zoulim F, Chevallier M, Maynard M, Trepo C. Clinical consequence of hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol* 2003; 13: 57-68.
50. Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, et al. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up regulation of protein phosphatase 2A. *Gastroenterology* 2004;126: 263-77.
51. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci* 2006; 3 (2): 47-52.
52. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S179-84.
53. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-23.
54. Pearlman BL. Hepatitis C treatment update. *Am J Med* 2004; 117: 344-52.
55. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV- related liver disease. *Int J Med Sci* 2006; 3 (2): 35-40.
56. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
57. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Çalışma grubu. Viral hepatit tanı ve tedavi rehberi. Antalya, 17-19 Eylül 2004.
58. Walsh K, Alexander GJM. Update on chronic viral hepatitis. *Postgrad Med J* 2001;77:498-505.
59. Melian EB, Plosker GL. Interferon alfacon-1: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001;61(11): 1661-91.
60. Paulon E, Naoumov NV. Individualization of antiviral treatment regimens for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 321-5.

61. Herrman E, Lee JH, Marinos G, Zeuzem S. Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 2003; 37: 1351-8.
62. Perelson AS, Herrmann E, Micol F, et al. New kinetic models for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2005; 42: 749-54.
63. Layden-Almer JE, Cotler SJ, Layden TJ. Viral kinetics in the treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006; 13: 499-504.
64. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 231-64.
65. Sünbül M. Kronik Hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). *Viral hepatit 2005*. Birinci baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul 2005, ss 181-98.
66. Huang RH, Hu KQ. A practical approach to managing patients with HCV infection. *Int J Med Sci* 2006; 3: 63-8.
67. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
68. 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 randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
69. Mc Hutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123 (4): 1061-9.
70. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-30.
71. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon-alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.

72. Mangia A, Santoro R, Minerva N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.
73. Alberti A, Benvegna L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38 (suppl): S104-18.
74. 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: 993-9.
75. Fontana RJ. Optimizing outcomes in hepatitis C: is treatment beyond weeks ever justified? *Gastroenterology* 2006; 130: 1357-62.
76. Heathcote J, Main J. Treatment hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005; 12: 223-35.
77. Chen L, Borozan I, Feld J, et al. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2005; 128: 1437-44.
78. Arora S, O'Brian C, Zeuzem S, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon α -2a (40KD) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol and Hepatol* 2006; 21: 406-12.
79. Howell CD, Jeffers LS, Cassidy W, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1 infections in black patients: safety, tolerability and impact on sustained virologic response. *J Viral Hepat* 2006; 13: 371-6.
80. Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa 2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004; 39: 333-42.
81. Şentürk H, Ersöz G, Özaras R, et al. Interferon-alpha 2b induction treatment with or without ribavirin in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized, controlled trial. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1124-9.
82. Leblebicioğlu H, Sünbül M, Aygen B, et al. Naiv kronik hepatit C hastalarında interferon alfa 2b ile indüksiyon tedavisi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;1(8): 5-9.

83. Bruno S, Camma C, Di Marco V, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2004; 41: 474-81.
84. Zeuzem S. Induction therapy in chronic hepatitis C: deja-vu with pegylated interferons? *J Hepatol* 2004; 41: 488-90.
85. Berg T, Kronenberger B, Hinrichsen H, et al. Triple therapy with amantadine in treatment-naïve patient with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003; 37: 1359-67.
86. Lim JK, Wooten D, Siegel R, et al. Amantadine in treatment of chronic hepatitis C virus infection? *J Viral Hepat* 2005; 12: 445-55.
87. Mangia A, Leandro G, Helbling B, et al. Combination therapy with amantadine and interferon in naïve patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of individual patient data from six clinical trials. *J Hepatol* 2004; 40: 478-83.
88. Moreno-Otero R. Therapeutic modalities in hepatitis C: challenges and development. *J Viral Hepat* 2005; 12: 10-9.
89. Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histological findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatotology* 2002; 36: 973-7.
90. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-9.
91. Tahan V, Kalaycı C. Kronik hepatit C güncel tedavisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (ed'ler). *Viral hepatit 2007. Birinci baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul 2006, ss 246-54.*
92. Persico M, Perrotta S, Persico E, et al. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. *J Viral Hepat* 2006; 13: 290-6.
93. Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005; 43: 599-605.

94. Bacon BR. Chronic hepatitis C and normal ALT: considerations for treatment. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1706-7.
95. Ahmed A, Keeffe EM. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 126: 1409-15.
96. Hui C-K, Monto A, Belaye T, et al. Outcomes of interferon- α and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patient with normal serum aminotransaminases. *Gut* 2003; 52:1644-8.
97. Lee SS, Sherman M. Pilot study of interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values. *J Viral Hepat* 2001; 8: 202-5.
98. Parise E, Cheinquer H, Crespo D, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS®) plus ribavirin (Copegus®) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to prevention conventional interferon plus ribavirin therapy. *Brasilian J Infect Dis* 2006; 10(1): 11-6.
99. Balan V, Rosati MJ, Anderson MH, Rakela J. Succesful treatment with novel triple drug combination consisting of interferon- γ , interferon alfacon-1, and ribavirin in a nonresponder HCV patient to pegylated interferon therapy. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 956-9.
100. Hoefs J, Aulakh VS. Treatment of chronic HCV infection in special populations. *Int J Med Sci* 2006; 3(2): 69-74.
101. Sjögren MH. Management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 131:332.
102. Da Silva LC, Bassit L, Ono-Nita SK, et al. High rate of sustained response to consensus interferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients resistant to alpha-interferon and ribavirin: a pilot study. *J Gastroenterol* 2002; 37: 732-6.
103. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-23.
104. Hayashi N, Takehara T. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2006; 41:17-27.

105. Lin C, Kwong AD, Perni RB. Discovery and development of VX-950, a novel , covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A Serine Protease. *Infect Disord Drug Targets* 2006; 6: 3-16.
106. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology* 2004; 127: 1347-55.
107. Carroll SS, Olsen DB. Nucleoside analog inhibitors of hepatitis C virus replication. *Infect Disord Drug Targets* 2006; 6: 17-29.
108. Koch U, Narjes F. Allosteric inhibition of the hepatitis C virus NS5B RNA dependent RNA polymerase. *Infect Disord Drug Targets* 2006; 6: 31-41.
109. Balsano C, Alisi A. HCV-related transformation and new therapeutic strategies: an update. *Curr Canc Ther Rev* 2006; 2: 41-56.
110. Müller C. Chronic hepatitis B and C—current treatment and future therapeutic prospect. *Wien Med Wochenschr* 2006; 156: 391-6.
111. Kew M, François G, Lavanchy D, et al. Prevention of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004; 11: 198-205.
112. CDC: US. Viral hepatitis C.
http://www.cdc.gov/ncidod/disease/hepatitis/c/plan/prev_control.htm
113. Akkuş M, Sünbül M, Leblebicioğlu H, et al. Kronik hepatit C enfeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9(1): 12-7.
114. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9
115. Gordon KC. Tissue processing. In: Bancroft JD, Stevens A and Turner DR, (eds). *Theory and practice of histological techniques*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990: 43-60.
116. Bradbury P and Gordon KC. Connective tissues and stains. In: Bancroft JD, Stevens A and Turner DR, (eds). *Theory and practice of histological techniques*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990: 119-42.
117. Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: (suppl): S114-20.

118. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, et al. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat* 2006; 13: 775-82.
119. Tassopolus NC, Ketikoglou I, Tsantoulas D, et al. A randomized trial to assess the efficacy of interferon-alpha daily in combination with ribavirin in the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2003; 10: 383-9.
120. Pina Dore M, Fattovich G, Sepulveda AR, et al. Cryogloblinemia related to hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 897-907.
121. Sünbül M, Şahbat E, Akkuş M, et al. İnterferon-alfa tedavisi alan kronik viral hepatitli hastalarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9(2): 67-71.
122. Chang CH, Chen KY, Lai MY, et al. Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1623-32.

Ek-tablo 1. KATILIMCI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Katılımcının

Adı, Soyadı, Adresi :

Varsa protokol ve Tel. No :

BİLGİLENDİRME

Bu klinik çalışmanın amacı **Roferon A® (interferon-α 2a) + Copegus®,Rebetol® (Ribavirin)/ Pegasys®(peginterferon alfa 2a) + Copegus®,Rebetol® Ribavirin**. isimli ilaçların etkinliğini değerlendirmektir.

Bu ilaçların hastalığınızla ilgili **KRONİK C HEPATİT'e** iyi geleceği bilinmektedir.

Tedavi edici özelliklerinin olmasına karşın, bu ilaçla ilgili yan etkiler de vardır. Bunların kansızlık, psikolojik rahatsızlık, bulantı, kusma, kas-eklem ağrıları, ateş, baş ağrısı, ishal, şeklinde ortaya çıkma ihtimali vardır. Yan etkiler doktorunuz tarafından sürekli olarak takip edilecek ve gerektiğinde tedavi kesilecektir.

Fakültemiz Etik Kurulu bu çalışmanın Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğunu onaylamış olup çalışma denetime açıktır.

Çalışma öncesinde bu ilaçlarla/ tıbbi uygulama ile ilgili tedaviyi istediğinize dair bir evrak imzalamanız gerekmektedir.

Bu çalışmaya katılmakta özgürsünüz. Başlangıçta kabil edip daha sonra fikir değiştirip, hiçbir gerekçe göstermeden çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda sizinle ilgili tıbbi özende bir değişiklik olmayacaktır.

KATILIMCI ONAMI

Aşağıda imzası bulunan ben, **Roferon A®/ Pegasys® + Copegus®,Rebetol®** adlı ilaçlarla yapılması planlanan, klinik çalışma hakkında, Dr.Hayati DEMİRASLAN'dan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu ilacın etki açısından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan dozun insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi.

Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı.

Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyid ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadım.

Yalnızca kadınlar için: Yukarıda belirtilen doktor, tıbbi olarak geçerli bir doğum kontrol yöntemiyle korunmam gerektiğini ve hamile kalmam halinde çalışmayı bırakmak zorunda olduğumu açıkladı. Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben, yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını (muhtemel geçici yan etkiler de dahil) anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde, istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan, çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ya da bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında sözkonusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:
Bilgilendirmeyi yapan
Dr. Adı, Soyadı
İmza:

Katılımcı
Adı, Soyadı
İmza:

Ek tablo 2.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
KRONİK HEPATİT HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:

Cinsiyeti:

Dosya No:

Medeni Hali:

Adresi ve tel:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Mesleği:

Şikayet:

Öykü:

Sarılık Öyküsü:

Şüpheli cinsel ilişki öyküsü:

Alkol kullanma öyküsü:

İntravenöz ilaç öyküsü:

Delici-kesici alet yaralanması

Operasyon Öyküsü:

Kan ve kan ürünleri transfüzyon öyküsü:

Diş çekimi – Tedavisi öyküsü:

Enjeksiyon öyküsü:

Her türlü cerrahi işlem:

Öz Geçmişi:

Soy Geçmişi:

Fizik Muayene Bulguları:

Hemoglobin:
Sedim:

Beyaz küre:

Trombosit:

AKŞ:
Trigiliserid:
Kolesterol:
HDL:
BUN:
Kreatin:

Ürik asit:
Na:
K:
Ca/P:
Bi:
Amilaz:

GGT:
LDH:
AST:
ALT:
Alp:
Protein:

PTT:

PT:

INR:

Hepatit Göstergeleri:

Anti-HCV:
Anti-HBs:

HBs Ag:
Hbe Ag:
Anti-HBc IgM:
Anti-Hbe:

Anti-HDV:
Anti-HBc:
Anti-HEV:

Tarih						
HCV-RNA						

Protein Elektroforezi :

Albümin: β -Glob: α -1 Glob: α -2 Glob: γ -Glob:

Otoimmün Göstergeler:

ATA: AMA: ANA: ASMA:
ANCA: Anti-LKM1-3: Anti ds DNA:

Tiroid Fonksiyonları : sT3: sT4: TSH:

TİT:

Anti-HIV : α -Fetoprotein : Ferritin:

Batın USG:

Karaciğer Biyopsisi: Modifiye Knodell (Ishak) histolojik aktivite skoru

Nekroinflamatuvar skor:	Tedavi öncesi	Tedavi sonu 6. ay
A. Periportal veya periseptal interface hepatit		
B. Geniş nekroz		
C. Fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap		
D. Portal inflamasyon		
EVRELEME		

Diğer

Tarih										
Hemoglobin										
Beyaz küre										
Trombosit										
Kolesterol										
Ürik Asit										
Bilirubin										
GGT										
LDH										
AST										
ALT										
ALP										
Prot/Alb										
PT										
aPTT										
Sedim										
DİĞER										

Kontrol vizitleri:

Ek Tablo 3. Hasta izlem planı

Hasta Takibi	Başlangıç	1. Hafta	2. Hafta	1. Ay	2. Ay	3. Ay	4. Ay	5. Ay	6. Ay	7. Ay	8. Ay	9. Ay	10. Ay	11. Ay	12. AY	Takip 3 ay	Takip 6 ay
Yazılı onay	X																
Demografik veriler	X																
Fizik Muayene	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biokimya *	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematoloji**	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
İdrar tahlili	X																
TSH, sT3, sT4	X								X						X		X
PT, PTT	X								X						X		X
KC biyopsisi****	X																X
Otoimmün Testler***	X								X						X		X
Protein Elektroforezi	X																
α -Fetoprotein	X																
Ferritin	X																
Anti-HIV	X																
HCV-RNA	X					X			X						X		X
HBs Ag	X																
İstenmeyen Etkiler	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* AST, ALT, GGT, ALP, Bilirubin, Ürik asit, Protein, Albümin, LDH, KOL, AKŞ, BUN, Kreatin

** Hemoglobin, Beyaz küre, Trombosit, Sedim

*** ANA, ATA, AMA, ASMA, ANCA, Anti-LKM1-3, AMA-2

**** Tedavi sonrası biyopsi opsiyonel