

**T.C.
ESK İH R OSMANGAZ ÜN VERS TES
TIP FAKÜLTES**

**KRONİK HEPATİT C HASTALARININ TEDAVİ
SONRASI UZUN DÖNEM RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Fatma Nilgün CAN

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESK İH R
2012**

**T.C.
ESK İH R OSMANGAZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK HEPATİT C HASTALARININ TEDAVİ
SONRASI UZUN DÖNEM RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Fatma Nilgün CAN

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gaye USLUER**

**ESK İH R
2012**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİEHİR OSMANGAZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Fatma Nilgün CAN'a ait "Kronik hepatit C hastalarının tedavi sonrası uzun dönem retrospektif değerlendirilmesi" Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:21.12.2012

Jüri Başkanı Prof. Dr. Gaye USLUER
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. İhan ÖZGÜNE
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Nurettin ERBEN
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAKAR
Dekan

TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Gaye USLUER'e, Prof. Dr. İhan ÖZGÜNE 'e, Doç. Dr. Nurettin ERBEN'e, Doç. Dr. Saygın NAYMAN ALPAT'a saygı ve te ekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Can FN. Kronik hepatit C hastalarının tedavi sonrası uzun dönem retrospektif de erlendirilmesi. Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2012. Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sa lık sorunudur. Dünya genelinde 170 milyon insanın HCV ile enfekte oldu u tahmin edilmektedir. Bu çalı mada klini imizde tedavi almı kronik hepatit C hastalarının mevcut durumları retrospektif olarak de erlendirildi. Çalı ma 30/03/2012-30/10/2012 tarihleri arasında yürütüldü. Hasta dosyalarının analizi ile KHC tedavisi almı olan, u anda tedavide olmayan 62 KHC hastası çalı maya alındı. Çalı manın istatistiksel analizi SPSS v.15.0 programı kullanılarak yapıldı. Hastaların tedavi sonrasında ortalama 54±38 aylardaki tedavi yanıtları de erlendirildi. Hastaların 24'ü(%38.7) erkek, 38'i(%61.3) kadındı. Ya ortalamaları 53.98±10.05 idi. Bilinen hastalık süresi ortalaması 90.67±58.72 ay olup, 18 ila 360 ay arasında de i mekteydi. Ailesinde HSK öyküsü olan hasta yoktu. Hastaların tedavileri INF 2a+ribavirin, INF 2b+ribavirin, Peg INF 2a+ribavirin, Peg INF 2b+ribavirin idi. Hastaların 11'inde nüks nedeniyle ikinci kez tedavi uygulanmı tı. Her bir hasta için tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı, tedavi sonu ve tedavi sonrası 6. aylarındaki HCV RNA düzeyleri kar ıla tırıldı. Hastaların tedavi öncesi HCV RNA de erleri en dü ük 1732 kopya/ml, en yüksek 235493026 kopya/ml olarak saptandı. Toplam 62 hastanın 42'sinde (%67.7) hızlı virolojik yanıt (HVY) oldu u gözlemlendi. 15 hastada ise (%24.2) HVY olmadı ı saptandı. 62 hastanın 57'sinde (%91.9) erken virolojik yanıt (EVY) oldu u tespit edildi. 5 hastada (%8.1) tedavinin 3. ayında HCV RNA pozitifli i devam etmekteydi. Tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY) 60 hastada (%96.8) alındı. 2 hastada (%3.2) virolojik yanıt alınmadı ı gözlemlendi. 62 hastanın 54'ünde (%87.1) kalıcı virolojik yanıt (KVY) var iken, 8'inde (%12.9) KVY olmadı ı saptandı. kinci kez tedavi hastalarda HVY % 36.4, EVY % 81.8, TSVY % 90.9, KVY %63.6 olarak bulundu. Sonuç olarak; kronik hepatit C hastalarında tedavi ile hastaların tedavi sonrası uzun dönem prognozları olumlu yönde etkilenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, Hızlı Virolojik Yanıt, Erken Virolojik Yanıt, Tedavi Sonu Virolojik Yanıt, Kalıcı Virolojik Yanıt

ABSTRACT

Can FN. Retrospective long term evaluation of Chronic Hepatitis C patients after therapy. Osmangazi University School of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, 2012. Hepatitis C virus (HCV) infection is a prevalent, major health problem throughout the world. Chronic HCV infection is one of the major causes of chronic hepatic disease worldwide. Approximately 170 million patients are estimated to be infected with HCV worldwide. Current conditions of chronic hepatitis C patients who received treatment in our clinic were retrospectively evaluated in this study. Study has been done between 30/03/2012 and 30/10/2012. 62 Chronic hepatitis C patients who received treatment previously and are not in treatment now, were added to the study after retrospective search through patient files. Statistical analysis is done using SPSS v.15.0. Treatment response of patients were evaluated at 54 ± 38 months. 24 patients (38.7%) were male, 38 patients (61.3%) were female. Mean age is 53.98 ± 10.05 . Mean disease duration is 90.67 ± 58.72 months and the range is 18 to 360 months. No patient has a family history of hepatocellular carcinoma. INF 2a+ribavirin, INF 2b+ribavirin, Peg INF 2a+ribavirin, Peg INF 2b+ribavirin were the treatment modalities. 11 patients received a second therapy for recurrence. HCV RNA values for every patient were compared at the first month, third month, end of therapy and 6 months later. Lowest pretherapy HCV RNA value was 1732 copy/ml, highest value was 235493026 copy/ml. Rapid virologic response (RVR) was observed 42 (67.7%) of total 62 patients. RVR was not observed in 15 patients. 15 patients (24.2%) did not response RVR. Early virological response (EVR) was detected in 57 of 62 patients (91.9%). 5 Patients (8.1%) were HCV RNA positive in the third month of therapy. End of treatment virologic (ETVR) response rate was 96.8% (60 patients). 2 patients (3.2%) did not have virological response. 54 patients (87.1%) out of 62 had sustained virological response (SVR) whereas 8 patients (12.9%) had not. Rates of RVR, EVR, ETVR and SVR were 36.4%, 81.8%, 90.9% and 63.6% respectively in second therapy patients. Finally, long term prognosis in chronic hepatitis C patients receiving therapy, is better.

Keywords: Chronic hepatitis C, rapid virologic response, early virologic response, end of treatment virologic response, sustained virologic response

Ç NDEK LER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TE EKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
Ç NDEK LER	vii
S MGELER VE KISALTMALAR D Z N	viii
EK LLER D Z N	ix
TABLULAR D Z N	x
1. G R	1
2. GENEL B LG LER	2
2.1. Hepatit C Virüsü	2
2.1.1. Epidemiyoloji ve HCV Genom Yapısı	2
2.1.2. Korunma	4
2.2. HCV enfeksiyonunun Do al Seyri	4
2.3. Kronik Hepatit C Tedavisi	7
2.3.1. nterferon (IFN)	7
2.3.2. Pegile nterferon (Peg IFN)	7
2.3.3. Ribavirin	8
2.3.4. Direkt Etkili Antiviral Ajanlarla Üçlü Tedavi	8
2.4. Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavinin Hedefleri	11
2.5. Hangi Hastalar Tedavi Edilmeli?	11
2.6. Kronik Hepatit C’de Tedaviye Yanıt Kriterleri	12
2.7. Kronik Hepatit C Enfeksiyonu Olan Naiv Hastalar Nasıl Tedavi Edilmelidir?	13
2.8. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri	15
2.9. Prognoz	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	20
5. TARTI MA	28
6. SONUÇ VE ÖNER LER	34
KAYNAKLAR	35

S İMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HSK	Hepatosellüler Kanser
KHC	Kronik Hepatit C
KHCV	Kronik Hepatit C Virüsü
HVY	Hızlı Virolojik Yanıt
EVY	Erken Virolojik Yanıt
TSVY	Tedavi Sonu Virolojik Yanıt
KVY	Kalıcı Virolojik Yanıt

EK LLER

	Sayfa
2.1. HCV enfeksiyonunda klinik tablolar	5
2.2. Kronik hepatit C tedavisinde PegIFN ile ribavirin kombinasyon tedavisinin sonlandırılma kuralları	15

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Kronik C hepatitinin seyrini etkileyen faktörler	6
2.2. Tedaviyi olumlu yönde etkileyen faktörler	11
2.3. Kronik hepatit C’de tedaviye yanıt kriterleri	12
2.4. Direkt etkili antiviral ajanlarla tedavide kullanılan yeni tanımlamalar	13
4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı	20
4.2. Hastaların aldıkları ilaçlar	21
4.3. Hastaların hızlı virolojik yanıt (HVY) oranları	21
4.4. Hızlı virolojik yanıtın (HVY) uygulanan tedavilere göre dağılımı	22
4.5. Hastaların erken virolojik yanıt (EVY) oranları	22
4.6. Erken virolojik yanıtın (EVY) uygulanan tedavilere göre dağılımı	22
4.7. Hastaların tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY) oranları	23
4.8. Tedavi sonu virolojik yanıtın (TSVY) uygulanan tedavilere göre dağılımı	23
4.9. Hastaların kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları	24
4.10. Kalıcı virolojik yanıtın (KVY) uygulanan tedavilere göre dağılımı	24
4.11. İkinci kez tedavi alan hastaların aldıkları tedaviler ve ikinci tedavi sonrası virolojik yanıt/yanıtsızlık durumları	25
4.12. İkinci kez tedavi alan hastaların hızlı virolojik yanıt (HVY) oranları	26
4.13. İkinci kez tedavi alan hastaların erken virolojik yanıt (EVY) oranları	26
4.14. İkinci kez tedavi alan hastaların tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY) oranları	26
4.15. İkinci kez tedavi alan hastaların kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları	27

1. G R

Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesinde yer alan, zarflı, tek zincirli, küresel bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (1-3).

Dünya genelinde 170 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit C ülkemiz ve tüm dünya için önemli bir sağlık sorunudur. Yılda 100.000'in üzerinde karaciğer kanseri olgusunda HCV etkindir (4). Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinomunun (HSK) en sık nedenleri arasındadır (5). Avrupa ve Amerika'da karaciğer transplantasyonlarının başlıca nedeni KHC enfeksiyonudur. KHC enfeksiyonları tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının ana sebeplerinden biridir (6).

Akut viral hepatitlerin %20'sinin, kronik hepatitlerin ise %70'inin nedeni HCV enfeksiyonlarıdır. Akut enfeksiyonların yaklaşık %85'inin kronikleşmesi hastalığın öneminin en iyi göstergelerinden birisidir. HCV nükleik asit dizisi analizine göre altı ana genotip tanımlanmıştır. Genotip tayini, kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranının tahmin edilmesine ve tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olur (4,7).

KHC tedavisinde interferon ilk kez 1986 yılında kullanılmaya başlanmış olup, interferon monoterapisine zayıf yanıt görülmesi ve yüksek nüks oranları nedeniyle 1998 yılında interferon ile ribavirin kombinasyon tedavisi uygulanmaya başlanmıştır (8).

Interferon uygulamasının dezavantajları nedeniyle polietilen glikol (Peg) interferonlar geliştirilmiştir, bu sayede interferonların plazma yarı ömrü uzatılmıştır. Klinikte kronik C hepatiti tedavisinde kullanılmak amacıyla iki Pegile interferon geliştirilmiştir. Bunlar; Peginterferon α -2a ve Peginterferon α -2b'dir. Peginterferon tedavisi ile KVY oranlarında standart interferon tedavisine göre belirgin yükselme olduğu görülmüştür (1).

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kliniğinde takip edilen, tedavi almış olan KHC hastalarının tedavi sonuçları ve tedavi sonrası uzun dönem sonuçlarının yıllara ve tedavi protokollerine göre dağılımları yapılarak değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL B LG LER

2.1. Hepatit C Virüsü

2.1.1. Epidemiyoloji ve HCV Genom Yapısı

Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesinde yer alan Hepacivirus genusu'nun tek üyesidir. Geni bir open reading frame (ORF) içeren, tek pozitif sarmallı RNA'dan olu an bir genoma sahiptir (9). Tek iplikçikli RNA yaklaşık 3000 aminoasit içeren tek bir poliprotein sentezler. HCV poliprotein bölünerek zarf glikoprotein (E1 ve E2), nükleopeptit protein (Core, C) gibi yapısal proteinleri ve çe itli yapısal olmayan proteinleri (NS2, NS5) olu turur (1). HCV replikasyonu hepatositlerde dir. Bazı çalı malarda HCV RNA T hücrelerinde, B hücrelerinde ve monositlerde de gösterilmi tir (3). HCV'nin günlük üretilen virüs miktarı 10^{10} – 10^{12} viriondur. Virüs yarı ömrü iki–üç saattir (1). Enfekte bir ki ide HCV nükleik asit diziliminde heterojenlik sıklıkla görülebilir (quasispecies). Enfekte farklı ki ilerden elde edilen HCV nükleik asit dizilimlerinde belirgin heterojenlik ve farklılık vardır (genotip) (3). HCV nükleik asit dizi analizine göre altı ana genotip ve 50'den fazla alt tip tanımlanmı tır. Genotiplerin nükleik asit dizili lerinde %30–50 kadar farklılık vardır. Genotip tayini, KVY oranının tahmin edilmesine ve tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olur (4,7). HCV genotiplerinin co rafi bölgelere göre da ılımında belirgin farklılıklar vardır. Genotip 1a Kuzey ve Güney Amerika, Avustralya'da yaygınken, genotip 1b Avrupa ve Asya'da yaygındır. Genotip 2a Japonya ve Çin'de yaygınken, genotip 2b Amerika Birle ik Devletleri (ABD) ve Kuzey Avrupa'da yaygındır. Genotip 3a Avustralya, Güney Asya'da yaygınken, genotip 4 Mısır ve Orta Afrika'da yaygındır (10). Ülkemizde de en yaygın olarak genotip 1b görülmektedir (11,12). Genotiplerin tedaviye yanıtta çok önemli belirteçler oldu u bilinmektedir. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda 1b ve 1a ile enfekte hastalara göre HCV RNA'nın serum, karaci er, hatta mononükleer lökositlerden eradikasyonunu belirgin bir ekilde daha fazla olmaktadır. Virüs sadece insan ve empanzelerde enfeksiyona neden olmaktadır. HCV hepatositlerin dı nda periferik kanda mono nükleer hücrelerde de bulunabilir ve karaci erin reenfeksiyonunda bu hücreler önemli rol oynarlar (13,14).

Dünyada 170 milyon ki inin HCV ile enfekte oldu u tahmin edilmektedir. Hepatit C ülkemiz ve tüm dünya için önemli bir sa lık sorunudur. Dünya sa lık örgütünün

raporuna göre 2001 yılında kronik karaciğer hastalığından ölümlerin 280.000'den fazlası HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir (15). Yılda 100.000'in üzerinde karaciğer kanseri olgusunda HCV etkindir (4). Avrupa ve Amerika'da karaciğer transplantasyonlarının başlıca nedeni kronik HCV enfeksiyonudur (6).

HCV insidansının en sık olduğu yaş grubu 25-39 yaşları olarak bildirilmiştir. CDC verilerine göre ABD'de yıllık akut HCV hasta sayısı 1980'lerde 230.000 iken, 1996'da 36.000, 2003-2005 yılları arasında 19.000 olarak bildirilmiştir. Bu dönemde damar içi uyuşturucu kullananlarda enfeksiyonun azalması, HCV'nin kan ve kan ürünleriyle geçişinin engellenmesi için alınan tedbirlerle ilişkilili olabilir (16,17).

Ülkemizde anti HCV pozitifliği yaklaşık %1.0-2.4 arasında, hemodializ hastalarında anti HCV pozitiflik oranı ise %14-83 arasında değişmektedir (18).

Akut vakaların %54'ü damar içi ilaç kullanımına bağlı olmaktadır. Vakaların %32'sinde belirgin bir risk faktörü bulunmamaktadır (19).

HCV enfeksiyonunun ana bulaşma yolu parenteral yoldur. Birçok hastada damar içi ilaç bağımlılığı ya da anti HCV testi öncesi dönemde kan veya kan ürünleri transfüzyonu öyküsü vardır (20). İnkübasyon süresi ortalama 50 gündür (14-120 gün) (19).

Kan transfüzyonu ilişkili vakalar belirgin şekilde azalmaktayken, parenteral ilaç kullanımı kaynaklı vakalar artmaktadır (21). Hemodiyaliz, organ nakli, dövme yaptıırma, steril olmayan bıçak ve diğer nesnelerin kullanımı HCV yayılımında diğer parenteral yollardır.

İnfüzyonun takiben %1.8 risk bildirilmiştir. HCV enfeksiyonunun bulaşmasında cinsel yol sınırlı rol oynamaktadır. Çok sayıda cinsel partneri olanlar, homoseksüeller ve cinsel geçişli hastalık taşıyanlarda HCV enfeksiyonu yüksek oranda saptanmıştır. HIV pozitifliğinin HCV geçişini kolaylaştırıcı bir etken olduğu düşünülmüştür. Vertikal geçiş oranı %6'dan yüksektir. Annede HIV pozitifliği ya da yüksek viremi varsa bu oran yükselebilir. Alternatif geçiş yolu ev halkının tıraş bıçağı, diş fırçası gibi eşyaları ortak kullanması sonucu oluşur. HCV seropozitif hastalarla aynı evi paylaşan, cinsel ilişki olmayan ev halkında %0,5-13 seroprevalans bulunmuştur (20). HCV'nin arthropodlar aracılığıyla bulaşıp bulaşmadığı da araştırılan konulardandır. Yapılan çalışmada HCV sivrisineklerde replike olmaması ve beslenme esnasında bulaşma saptanmamıştır (22).

Hepatit C enfeksiyonu için rutin test yapılması önerilen gruplar aşağıda sıralanmıştır; (23)

- HIV/HBV enfeksiyonu olanlar
- 1987 yılından önce pıhtılaşma faktörü almış olan hemofili hastaları
- Açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği olanlar
- Hemodiyaliz yapılmış hastalar
- HCV için testler yapılmadan kan transfüzyonu yapılanlar
- 1992 yılından önce kan nakli yapılmış olan hastalar
- HCV enfeksiyonu olan anneden doğan çocuklar
- HCV pozitif kan ile kontamine işiyle yaralanma veya mukoza teması olan sağlık personeli
- Uyuşturucu bağımlıları
- Cinsel partneri HCV pozitif olan kişiler

2.1.2. Korunma

Temas öncesi kullanılacak bir ağı henüz geliştirilememiştir.

Temas sonrası, öncelikle anti HCV ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerine bakılıp, önceden bir temasın olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Temastan 2-4 hafta sonra HCV RNA bakılması önerilir. Akut enfeksiyon tespit edilirse akut HCV enfeksiyonu olarak tedavi edilmesi ile kronikleşme olasılığı düşücektir.

2.2. HCV enfeksiyonunun Doğal Seyri

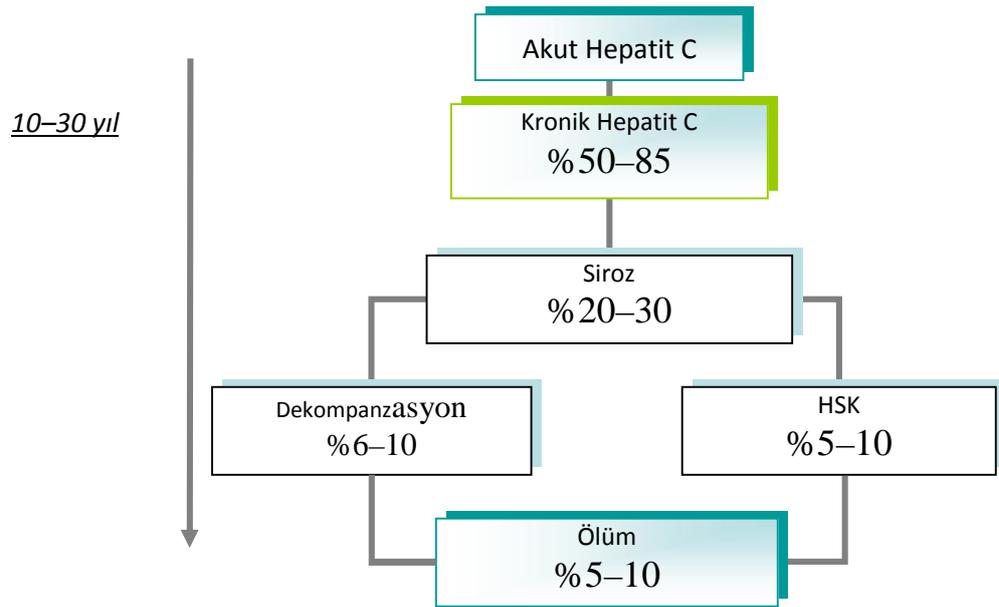
Hepatit C sessiz seyrlidir. Çoğu kez rutin serolojik ve biyokimyasal taramalarda ortaya çıkmaktadır. Hastaların sadece %20-25 kadarında ikterik hepatit gelişir. Ciddi karaciğer hastalığı ve siroz gelişmedikçe klinik belirtiler hafiftir veya hiç yoktur (24). HCV ile enfekte olanların %15'i kendiliğinden iyileşen, %25'i ise asemptomatik, aminotransferazları normal ve benign histolojiye sahip olgulardır. Geri kalan %60'lık grup ise kronikleşir (25). Kronikleşen olguların %20-30'u siroz ve terminal dönem karaciğer hastalığına ilerler. Siroza ilerlememi KHC'de HSK gelişme riski düşüktür (25).

Akut hepatit C enfeksiyonu geçirdikten sonra kronikleşme oranını arttıran faktörler; erkek cinsiyet, ileri yaş, etnik köken (zencilerde beyazlardan daha sık), klinik olarak belirtisiz, hafif anikterik geçirme, insan lökosit antijen (HLA) haplotiplerinin geni

olması ve immunsupresyondur. Hastalının seyri en iyi belirleyen faktörler ise histolojik bulgulardır.

HCV enfeksiyonuna bağlı farklı klinik tablolar söz konusudur. HCV; siroz, gastrointestinal kanama, karaciğer yetmezliği, HSK nedeni olabilir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer naklinin en önemli nedenlerindedir (4).

ekil 2.1'de HCV enfeksiyonunda klinik tablolar gösterilmiştir (1).



ekil 2.1. HCV enfeksiyonunda klinik tablolar

HCV enfeksiyonunun doğal seyri tam olarak bilmek zordur. Prospektif 20-50 yıllık izlem gerekmektedir. Araştırmalarla elde edilen sonuçlar; akut HCV enfeksiyonunun %80 belirtisiz (anikterik) geçirildiğini ve kronikleşme oranının da %50-85 civarında olduğunu göstermektedir. Kronikleşen hastaların yaklaşık %20-30'unda siroz gelişir. Sirotik evredeki hepatit C hastalarında HSK insidansı %3 civarındadır (26). Serum ALT düzeyi kronik HCV enfeksiyonunda tarihi öneme sahiptir. HCV identifikasyonundan önce non-A non-B hepatit, sürekli yüksek ALT düzeyiyle tanımlanırdı. HCV RNA testinin yaygın kullanımıyla HCV enfeksiyonlu hastalarda tahmini %25 kalıcı normal ALT seviyesi olduğu ve birçok hastada sınırda normal ALT seviyesi olduğu görüldü (27). Hastaların çoğunda ALT seviyesinde anormallik ve genelde dalgalanmalar görülmektedir (28). Bazı özellikler hastalının doğal seyri olumsuz

etkilemekte ve siroza gidi i hızlandırmaktadır. Virüs ili kili ve hasta ili kili birçok faktör tedaviye kötü virolojik yanıtla ili kilidir. HCV genotip 1 ve tedavi ba ındaki viral yük fazlalı ı, tedaviye yanıtı azaltan ana virüs ili kili faktörlerdir. KVV; genotip 1 ile enfekte hastalarda, genotip 2 veya 3 ile enfekte hastaların yarısı kadardır. Muhtemelen genotip 4, 5 ve 6 virolojik yanıt açısından genotip 1'e benzemektedir. Tedavi öncesi viral yük miktarı, tedaviye yanıtın de erlendirilmesinde ba ımsız bir i arettir. Aynı zamanda tedavi etkinli ini ölçmemizi sa lar. Yapılan birçok çalı mada 800000 IU/ml üstündeki de erler yüksek viral yük olarak tanımlanmı tır. Daha önceki tedaviye yanıtızsızlık ya da tedavi sonrası nüks, siroz varlı ı, Afrika kökenli Amerika'da ya ayanlar, ya lılık, tedavinin kontrendike olması ve obesite tedaviye yanıtı azaltan hasta ili kili faktörlerdir (29). Kadınlarda ve çocuklarda HCV enfeksiyonu daha selim seyirlidir. Hem akut enfeksiyondan iyile me oranları daha yüksek (%30–45), hem de siroza ilerleme riski (<%10) daha dü üktür (30,31). Tablo 2.1'de kronik C hepatitinin seyrini etkileyen faktörler verilmi tir (1).

Tablo 2.1. Kronik C hepatitinin seyrini etkileyen faktörler

enfeksiyon ya ı
Cinsiyet
İrk
HIV/HBV
Alkol kullanımı
Sigara içme
Hemokromatosis
Non-alkolik steatohepatit/Obezite
İstozomiyazis
Genetik (HLA klas II antijen ekspresyonu temeliyle)
ALT düzeyi

2.3.Kronik Hepatit C Tedavisi

Kronik HCV enfeksiyonunda antiviral tedavinin amacı; HCV replikasyonunun, fibrozis geli iminin önlenmesi ve hastalı ın remisyonunun sa lanarak, siroz ve HSK gibi geç komplikasyonların önlenmesidir (28).

Karaci er biyopsilerinde kronik hepatit saptanmı , aktif viral replikasyon gösteren (HCV RNA yüksekli i) ve ALT düzeyinde 1.5 kat veya daha fazla artı olan olgularda tedavi önerilir. Fibrozis görülmeyen veya hafif fibrozis olan olgularda genellikle tedavi önerilmemektedir. Bu olgular aralıklı izlenmeli ve üç dört yıl sonra biyopsi kontrolü yapılmalıdır(32,20). Kompanze sirozlu hastalarda da interferon (IFN) ve ribavirin tedavisi endikasyonu oldu u gösterilmi tir (33).

2.3.1. nterferon (IFN)

nterferonun etki mekanizmaları 3 ana ba lıkta toplanabilir:

1. Antiviral etki: Virüsün hücre içine giri ini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe eder.
2. mmunmodülatör etki: Hücre yüzeyindeki majör histokompabilite antijenlerinin ekspresyonunu arttırır. Do al öldürücü hücre aktivitesini arttırır.
3. Antiproliferatif etki: Normal hücrede dönü ümlü, neoplazik hücrede dönü ümsüz sitostaz yapar. Onkojen virüslerin transforme edici etkisini inhibe eder. Herhangi bir virüsün hücreyi enfekte etmesinden sonra saatler içinde yapılmaya ba lanan IFN, ATP'den viral mRNA'yı parçalayan endoribonükleazları aktive eden oligoadenilat bile i i olu turur. Viral protein sentezi için gerekli elongasyon faktörünü etkisiz kılan bir protein kinazı indükler. Virüs replikasyonunu keser ve di er virüslerin de hücreleri enfekte etmesini önler.

2.3.2.Pegile nterferon (Peg IFN)

Pegilasyon i lemi bir protein molekülünün mono-metoksi-polietilen glikol molekülüne kovalen ba lanması i lemidir. Bu i lem molekülün a ırlı ını ve çapını arttırır. Proteinin yarı ömrü uzar. Proteolize dayanıklı hale gelir ve antijenitesi azalır. Klinik kullanımda 2 Peg IFN molekülü bulunmaktadır (Peg IFN 2a ve Peg IFN 2b). nterferon tedavisinin kontrendikasyonları; (34)

1. Dekompanze siroz
2. Ciddi kardiyovasküler hastalıklar
3. Böbrek yetmezli i
4. ntihar e ilimi olan hastalar (Depresyon)
5. Ciddi lökopeni veya trombositopeni
6. Gebelik veya laktasyon

7. Otoimmün hastalıklar

8. Doğru organlık dönemindeki bir kadının etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayı kabul etmemesidir.

2.3.3. Ribavirin

Ribavirin KHC tedavisinde kullanılan bir antiviral ilaç olup, nükleozid analogudur. Ribavirin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Direkt virüsidal etkiden çok virüstatik ve immunomodülatör olarak etki etmektedir. Ribavirin T hücre fenotipini tip 2'den tip 1'e dönüştürerek konak T hücre ili kili bağımlı artırır, inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini baskılar (Bu enzimin inhibisyonu hücre içi GTP düzeylerinin ve viral RNA sentezinin azalmasına neden olur). RNA bağımlı RNA polimerazı doğrudan baskılar. Ribavirin ayrıca mutajenik etki ile HCV RNA mutantlarının oluşumunu artırır (35). Ribavirin tek başına kullanıldığında zaman serum aminotransferazlarını düşürmesine rağmen viral RNA'yı etkilemediği ancak IFN ile birlikte kullanıldığında etkili olduğu bilinmektedir. Ribavirin IFN'a cevabı arttırmaktan çok relapsı engellediği görülmüştür (19).

2.3.4. Direkt Etkili Antiviral Ajanlarla Üçlü Tedavi

Daha önce STAT-C ("Specifically Targeted Antiviral Therapies for Hepatitis C") diye adlandırılan bu oral antiviral ilaçlardan boceprevir ve telaprevir NS3/4 serin proteaz inhibitörleridir. HCV replikasyonunu engellerler. Bu ilaçlara karşı süratle direnç geliştirmesi için tek başlarına kullanılamazlar. Ancak PegIFN ve ribavirin ile birlikte üçlü tedavilerde naiv veya daha önce tedavi olmuş -cevapsız kalmış genotip 1 kronik C hepatiti hastalarının tedavisinde etkilidirler. Genotip 2/3 hastalarda etkileri yoktur. Telaprevirin genotip 2 hastalarda etkili olabileceğine dair çalışmalar söz konusudur (36).

Hepatit C tedavisinde yeni bir çığır açan bu ilaçlarla sağlanan sonuçlar:

1. Genotip 1, naiv veya daha önce tedavi almış (cevapsız, kısmi cevaplı, kısmi cevapsız veya nüksedenler) kronik C hepatiti hastalarının yeni standart tedavisi Peg IFN/ribavirin ile birlikte birinci jenerasyon proteaz inhibitörü ilaçlardan (Boceprevir veya Telaprevir) birisinin kombinasyonu ile yapılan üçlü tedavidir.

2. Genotip 2, 3, 4 ve di er hastalarda daha önceki standart tedavi geçerlidir. Sadece ribavirin dozunun genotip 1 ve tedaviye cevabı olumsuz etkileyen faktörlere sahip genotip 2/3 hastalarda 15 mg/kg'a yükseltilmesi yeni bir de i ikliktir.

3. Gerek standart Peg IFN ve ribavirin kombine tedavisi, gerekse proteaz inhibitörü eklenerek yapılan genotip 1 hastalardaki üçlü tedavi uygulamasında "On Treatment Response-Guided Therapy" (tedavi sırasındaki cevaba göre ayarlanan tedavi) ya da kısaca "Yanıta Ba lı Tedavi eması" uygulaması esastır.

Telaprevir

KHC hastalarında Peg IFN ile ribavirine telaprevir eklenerek üçlü yeni bir tedavi uygulanmaya ba lamı tır. Bu üçlü tedavi naiv hastalarda, relaps olanlarda, ba langıçta cevap vermeyen veya siroz hastalar gibi tüm gruplarda kullanılmaktadır. Telaprevir HCV'nin NS3/4A proteazının aktif bölgesine geri dönü ümlü ve sıkı ba lanarak aktivite gösteren oral yoldan kullanılan bir preparattır. Telaprevir 3X750mg dozunda Peg IFN + ribavirin tedavisine eklenir. HCV RNA seviyeleri tedavinin 4. 12. ve 24. haftalarında ölçülür. 4. haftada hızlı virolojik yanıtı (HVY) olanlar, 12. ve 24. haftalarda HCV RNA hala negatif ise tedavi 24 haftada kesilebilir. Bu hasta grubunda maksimum KVV olu maktadır.

Öte yandan dördüncü haftada HVY olmayanlarda daha sonra breakthrough geli ebilmektedir. Bu nedenle 48 hafta tedavi alma durumundadırlar. 12 hafta telaprevir içeren tedavi uygulanır, daha sonra 36 hafta daha Peg IFN ve ribavirine devam edilir. Bu hastalarda 4. haftada ve 12. haftada HCV RNA seviyesi 1000 IU/ml üzerinde ise veya 24. haftada HCV RNA hala pozitifse, tedavi durdurulmalıdır. Tedaviyi tamamlayan ki iler tedavi sonunda 24 hafta geçtikten sonra HCV RNA seviyesine bakılarak KVV'a ula ıp ula ılmadı ından emin olunmalıdır.

Daha önce tedaviye cevap vermeyenler ve siroz hastalarında KVV dü ük oldu undan bu hastalarda tedavi 48 hafta planlanmalıdır. 12 hafta telaprevir + Peg IFN + ribavirin kombinasyonu daha sonra sadece Peg IFN + ribavirin ile devam edilmelidir.

Peg IFN ile kombine edildi inde tedavinin 14. gününde 4 log'dan fazla azalma tespit edilmi tır. Ciddi yan etkiye rastlanmamı tır. Telaprevirle yapılan klinik çalı malar göstermi tır ki KVV oranını arttıran, kombinasyondaki ribavirindir. 12

haftalık 3'lü tedaviyi takiben 12 haftalık standart Peg IFN + ribavirin tedavisi ile genotip 1 hastalarında % 65 KVV elde edilebilir (37).

Boceprevir

Boceprevir oral yoldan kullanılan protein kinaza özgül antiviral aktivitesini HCV'nin NS3-NS4A bölgesine ba lanarak gösteren bir moleküldür. Oral alımı takiben hızla absorbe olur. Yarı ömrü 7-15 saattir(38). Faz 1 çalı malarda boceprevirin güvenli oldu u ve tüm doz seviyelerinde iyi tolere edildi i gösterilmiştir(39). Naiv hastalarda 4 hafta Peg IFN ve ribavirin öncelikli olarak verilir. Daha sonra boceprevir + Peg IFN + ribavirin 24 hafta daha verilir. Burada da ba langıçtaki 4 haftalık Peg IFN ve ribavirin tedavisi haricinde ikinci dördüncü haftadan (12.hafta) sonra HVY görüldü ü takdirde 28 haftada tedavi sonlandırılabilir.

Daha önce uygulanan aldı ı tedaviden sonra relaps olan vakalarda veya kısmi yanıtli vakalarda , yine aynı ekilde ba langıçta dört hafta Peg IFN + ribavirin daha sonra ise toplamda 36 haftaya çıkacak ekilde üçlü tedavi önerilir. Ba langıçta cevap vermeyen veya sirozlu hastalarda ise ilk dört haftalık Peg IFN ve ribavirin tedavisinden sonra boceprevir ile üçlü olarak Peg IFN + ribavirin 48 hafta boyunca önerilmektedir. Burada 12. haftada HCV RNA seviyesi 100 IU/ml'nin üzerinde olursa veya 24. haftada herhangi bir seviyede HCV RNA pozitifli i olursa tedavi tamamen durdurulmalıdır. Bu tip ki ilerde boceprevire kar ı direnç geli ti inden bu hastaların hiçbirinde KVV görülmemi tir. Bu nedenle tedavi durdurulmalıdır. Boceprevirin bu tedavilerde kullanım dozu 3x800 mg'dır (40).

Boceprevir mutlaka PegIFN ve ribavirin ile birlikte kullanılmalıdır. PegIFN ve/veya ribavirin herhangi bir sebeple kesildi i takdirde boceprevir tedavisi de durdurulmalıdır. Doz azaltımlarında boceprevir tedavisine devam edilir. Ancak boceprevir dozunda azaltma yapılamaz. Tolere edilemezse tamamen kesilir. Üçlü tedavide e er 12. haftada HCV RNA >100 IU/ml ise ve/veya 24. haftada HCV RNA pozitifli i devam ediyorsa boceprevir tedavisi kesilmelidir. PegIFN ve ribavirin tedavisine hastanın durumuna göre devam edilebilir. Tedaviye cevapsız hastalarda boceprevir kullanılmaya devam edilmesi direnç geli me riskini artırır.

2.4.Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Tedavinin Hedefleri

Primer amaç HCV'nin eradikasyonunun sağlanmasıdır. Tedavi ile KVV elde edildiğinde enfeksiyonun eradike olduğu düşünülmektedir. İkincil amaçlar ise Hepatik inflamasyonu azaltmak, kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, HSK gelişme riskini azaltmak, karaciğer transplantasyonu gereksinimini azaltmak, ekstrahepatik bulguları önlemek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak, yaşam kalitesini düzeltmektir (41-42).

2.5.Hangi Hastalar Tedavi Edilmeli?

Kronik HCV enfeksiyonunda, tedaviye başlama kararı karmaşık bir konudur. Tedaviye başlamadan önce hastanın yaşı, genel sağlık durumu, siroz riski ve tedaviye cevap oranı değerlendirilmelidir. Yüksek ALT değerlerine sahip olmak, anti HCV pozitifliği, karaciğer biyopsisinde orta iddette nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis olanlarda tedavi endikasyonu vardır. Tablo 2.2'de tedaviye yanıtı olumlu yönde etkileyen faktörler verilmiştir (43).

Tablo 2.2. Tedaviye olumlu yönde etkileyen faktörler

Kısa hastalık süresi
Genç yaş (<40 yaş)
Kadın cinsiyeti
Siroz yokluğu veya hafif hepatik fibrozis
Düşük HCV RNA düzeyi (<2.000.000 kopya/ml)
Genotip 2 veya 3 enfeksiyonu
Düşük hepatik demir depolanması

HCV RNA düzeyi ve genotip, tedaviye yanıtı belirleyen en önemli iki faktördür. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastaların tedaviye yanıtı genotip 1 hastalarına göre 2-3 kat fazladır (24).

2.6.Kronik Hepatit C'de Tedaviye Yanıt Kriterleri

KHC'de tedaviye yanıt kriterleri tablo 2.3'de verilmektedir.

Tablo 2.3. Kronik hepatit C'de tedaviye yanıt kriterleri

Hızlı virolojik yanıt (HVY)	Tedavinin 4. haftası sonunda HCV RNA'nın kalitatif olarak negatif bulunması (<50 IU/ml, hatta daha hassas testler tercih edilir). Kalıcı virolojik yanıt açısından pozitif prediktif de eri en yüksek testtir. Tedavi süresini belirler.
Erken virolojik yanıt (EVY)	Tedavinin 12.haftası sonunda HCV RNA negatif olmasıdır. Kalıcı virolojik yanıt açısından negatif prediktif de eri en yüksek olan testtir.
Yava virolojik yanıt (YVY)	Geç virolojik yanıt (GVY) da denir. Tedavinin 12.haftasında HCV RNA pozitif ancak 2 log10 azalmı olan hastalarda 24.haftada HCV RNA'nın negatif olması halidir.
Kısmi yanıt	Tedavinin 12. haftasında HCV RNA düzeyinin >2 log10 azalması ancak tedavi boyunca negatif olmaması. Bu durum kısmi yanıtsızlık olarak da tanımlanmaktadır.
Kırılma (Breakthrough)	Erken veya yava virolojik yanıt geli tikten sonra tedavinin devam etti i sırada (12/24-48 hafta arası) HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi.
Nüks (relaps)	Ba arılı bir tedaviden sonraki 24 haftalık takip döneminde HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi.
Tam yanıtsızlık	Tedavinin 12. haftası sonunda HCV RNA'da <2 log10 azalma olmasıdır.
Tedavi sonu yanıt	Tedavi bitti i anda HCV RNA negatif, ALT normal olması halidir.
Kalıcı virolojik yanıt (KVY)	Tedavi bittikten 24 hafta sonra HCV RNA'nın negatif olması durumudur.
Uzun süreli yanıt / Kür	Kalıcı virolojik yanıt halinin devamıdır (>12 ay ve sonrası). Bu hastalarda nüks ihtimali yok denecek kadar azdır (% 1-2).

KHC'de direkt etkili antiviral ajanlarla tedavide kullanılan yeni tanımlamalar Tablo 2.4'de verilmektedir.

Tablo 2.4. Direkt etkili antiviral ajanlarla tedavide kullanılan yeni tanımlamalar

Geni letilmi hızlı virolojik yanıt (gHVY)	Boceprevir için: Tedavinin 8. ve 24. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olması (naiv ve sirotik olmayan tedavi almı hastalarda daha kısa süreli tedavi). Telaprevir için: Tedavinin 4. ve 12. haftasında HCV RNA'nın saptanamaz olması (naiv ve sirotik olmayan tedavi almı hastalarda daha kısa süreli tedavi).
8. hafta cevabı	Boceprevirli tedavide ilk 4 hafta PegIFN ve ribavirin ile "lead-in" fazından sonra ikinci 4 hafta boceprevirli üçlü tedavi (toplam 8 hafta) sonrası HCV RNA'nın saptanamaz olması.
Öncü HVY	Boceprevir veya telaprevir ile ilk 4 haftalık öncü PegIFN + ribavirin tedavisi sonunda ula ılan saptanamaz HCV RNA düzeyi.

KVY'li hastaların hemen tamamında karaci er dokusunda da HCV RNA'nın kayboldu u ve bunun HCV enfeksiyonunun eradikasyonu anlamına geldi i belirtilmi tir. McHutchison ve ark. yaptıkları çalı mada; serum HCV RNA ile hepatik HCV RNA arasında çok iyi bir korelasyon oldu u, KVY'ı olan hastaların %98'inde hepatik HCV RNA'nın da negatif oldu u gösterilmi tir (44). HVY ve erken virolojik yanıt (EVY) geli mesi KVY ansını arttırmaktadır (45).

2.7.Kronik Hepatit C Enfeksiyonu Olan Naiv Hastalar Nasıl Tedavi Edilmelidir?

Ülkemizde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmı olan yeni oral antiviraller kullanıma girmede i sürece KHC enfeksiyonunun günümüzdeki optimal tedavisi Peg IFN ile ribavirin kombinasyonudur. ki tip Peg IFN vardır: Peg IFN -2a ve Peg IFN -2b. Peg IFN -2a 180 µg'lık sabit dozda, Peg IFN -2b ise 1.5 µg /kg dozunda haftada bir subkutan kullanılır. Ribavirin genotip 1 ile enfekte HCV enfeksiyonlu olgularda kiloya ba lı dozda, günde iki kez, yemekte, bol suyla ve a ızdan kullanılır. Vücut a ırlı ı 75 kg'ın altındaki ki ilerde 1000 mg/gün, 75 kg'ın üstündekilerde 1200-1400 mg/gün dozunda verilmelidir. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda ise ribavirin dozu günlük 800 mg'dır.

Genotip 1 ile enfekte hastalarda kiloya ayarlı doz da kullanılabilir: <65 kg için 800 mg, 65-85 kg için 1000 mg, 85-105 kg için 1200 mg ve >105 kg için 1400 mg/gün.

Tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe ba lı olarak de i mektedir. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın negatifle mesi EVY olarak de erlendirilir. Tedavinin 12. haftasında yanıt alındı ı takdirde tedavi süresi 48 haftaya tamamlanırken, genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli görülmektedir. 12. haftada HCV RNA negatifle mesi fakat 2 log dü mü hastalarda da tedaviye devam edilerek 24. haftada HCV RNA de erine tekrar bakılır. Bu hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA halen pozitif ise kalıcı yanıt beklenmemektedir. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA 2 log dü en hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV RNA negatifle tiyse genotip 1 hastaların tedavileri 48 haftaya tamamlanır. Genotipe göre 24 veya 48 haftalık tedavilerin sonunda HCV RNA düzeyi negatif olan hastalar tedavi sonu virolojik yanıtı (TSVY) olan hastalardır. TSVY elde edilen bu hastalarda, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra bakılan HCV RNA negatif kalmaya devam ederse bu hastalarda KVV varlı ından bahsedilir (46,47).

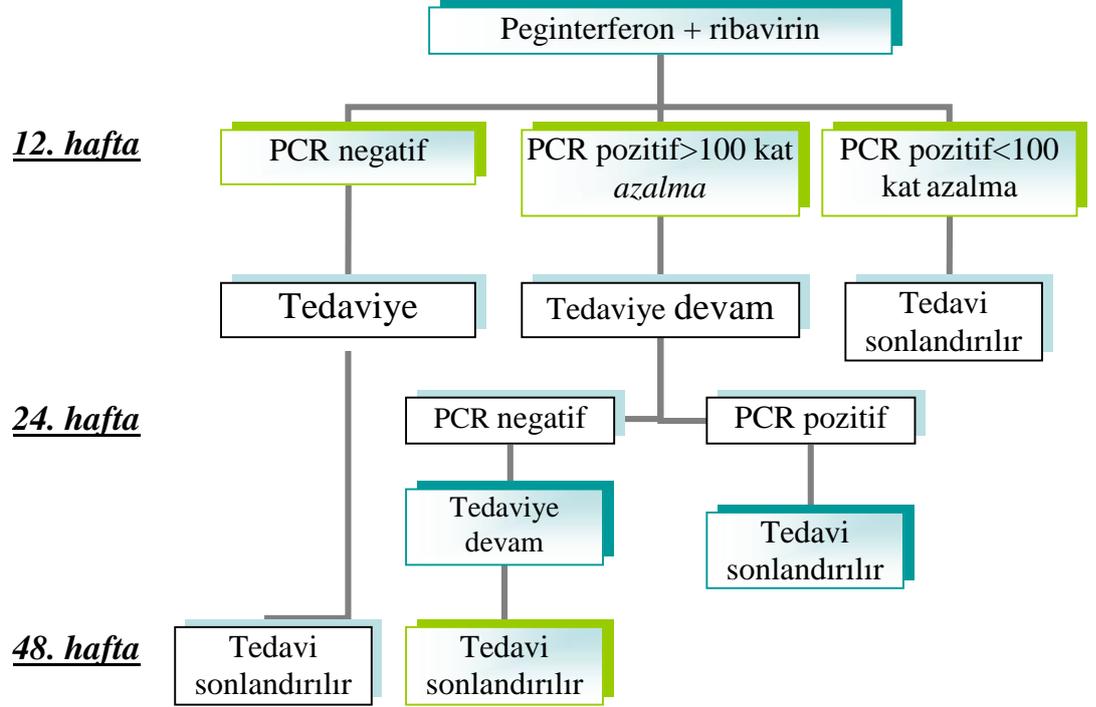
12. haftada yanıt alınamayan hastalarda KVV oranı %3'tür. Ancak 12. haftada yanıt almak kesin KVV alınaca ı anlamına gelmemektedir. 12. Haftada yanıt alınan hastaların %68'i kalıcı yanıtı olabilmektedir (48).

KVV oranı 12. haftada HCV RNA negatifle en hastalarda %80 iken, HCV RNA düzeyi 2 log dü en ancak negatifle meyen hastalarda %40 oranındadır (49).

Standart kombine tedavi verilen ve ba langıçta viral yükü dü ük olan hastalarda 4. haftanın sonunda HCV RNA'nın negatif bulunması HVY olarak de erlendirilir. Bu hastalarda 24 haftalık tedavinin yeterli olabilece i bildirilmi tir. Buna kar ın 12. haftada 2 log dü me sonrasında 24. haftada HCV RNA negatifle en hastalar geç viral klerensli grup olarak de erlendirilerek 48 haftalık tedavilerine ilaveten 24 haftalık tedavi süresi ilavesi önerilmi tir (50).

Mevcut kombinasyon tedavisi ile KVV oranları genotip 1 hastalarında %42-46, genotip 2, 3 ile hastalarında ise %72-80 arasındadır. Yanıt farklılı ı yüksek viral yük veya dü ük viral yük ile de de i mektedir. Genotip 4,5 ve 6 KHC tedavilerinde yeterli veri bulunmadı ı için bu genotiplerin genotip 1 gibi tedavi edilmeleri önerilmektedir (5,41,51-55).

ekil 2'de KHC tedavisinde PegIFN ile ribavirin kombinasyon tedavisinin sonlandırılma kuralları verilmektedir (48).



ekil 2.2. Kronik hepatit C tedavisinde PegIFN ile ribavirin kombinasyon tedavisinin sonlandırılma kuralları

2.8.Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri

Peg IFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda bu ilaçlardan birinin en az bir yan etkisi hastaların %75'inde görülebilmektedir.

Peg IFN ile ilgili yan etkiler (56);

- Nötropeni
- Trombositopeni
- Hipertiroidi
- Hipotiroidi
- Baş ağrısı
- Bulantı
- Kusma

- Hafif ate
- Kilo kaybı
- Tinnitus
- İritabilite
- Konsantrasyon ve hafıza bozuklukları
- Grip benzeri tablo ve depresyon (klasik IFN ve ribavirin tedavisine göre daha az gelişmektedir.)

Ribavirin ile ilgili yan etkiler (56);

- Hemolitik anemi
- Halsizlik
- Kaşıntı
- Döküntü
- Sinüzit
- Gut hastalığı
- Teratojenik etki

Yan etkiler özellikle tedavinin ilk haftalarında belirgin olmakta ve analjezik, non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve antidepresan ilaçlar ile kontrol altına alınabilmektedir. Hematolojik bozukluklarda ilaç dozlarında düzenlemeye gidilmesi önerilmektedir(47). Hematolojik yan etkilerin varlığında etkin ilaç dozunun devamı için hematolojik büyüme faktörlerinin kullanımı düşünülebilir (46). Ribavirin renal yoldan atılan bir ilaç olduğundan böbrek yetmezliğinde kan düzeyi yükselmektedir. Kreatinin düzeyi normalin üst sınırının 2 katını aşan hastalarda ribavirin kullanılmamalıdır (47).

Faz III çalışmalarında telaprevire bağlı en sık görülen yan etkiler döküntüler (%56), kansızlık (%36), anorektal problemler; boceprevir için anemi (%45-50), tat duyusunda bozukluk (%35-44). Her iki proteinaz inhibitörünün de klasik tedaviye eklenmesiyle hemoglobinde 10 gram altına düşme riski %20 oranında artar. Üçlü tedavilerde, Hb seviyesi sadece Peg IFN + ribavirin alanlara göre 1 gr daha düşük olmaktadır. Hemoglobinde 8,5 gramın altına nadiren düşer (%6-9).

Bu yan etkilerin monitörizasyonunda ilk önce ribavirin dozu azaltılır. Ribavirin dozu 600 mg kadar düşürülse dahi KVVY'de belirgin bir düşüklük olmadığı bilinmektedir.

2.9. Prognoz

HCV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %25'inde sarılıkla seyreden akut hepatit tablosu gelişebilir. Enfeksiyonu alanların yaklaşık %50-85'inde kronik hastalık gelişir. Enfeksiyonu 40 yaşın altında alanların %5'ten daha az kısmında 20 sene içinde siroz gelişirken, 40 yaşın üzerinde enfekte olanlarda 20 sene içinde siroz gelişme olasılığı ise %20'dir. Sonuçta KHC'li hastaların %25'inde siroz gelişir. Sirozlu hastalarda yılda %1-4 HSK gelişir (57). Dünyada sirozların %27'si, HSK'nın ise %25'i HCV ile ilişkili bulunmuştur (58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu ara tırma, 30/03/2012-30/10/2012 tarihleri arasında Eski ehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında yapıldı. Klini imizde tedavi almı KHC hastaları retrospektif de erlendirildi. ESOGÜTF etik kurulundan 30/03/2012 tarih ve 03 sayılı karar ile onay alınmı tır.

Hasta dosya analizi ile saptanan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji poliklini inde daha önce tedavi almı olan, u anda tedavide olmayan 62 KHC hastası ile görü ülerek çalı maya alındı. Bu hastalarda tedavi sonrasında ortalama 54 ± 38 ay içindeki yanıtlar de erlendirildi. Hastaların tedavileri sırasındaki 1.ay, 3.ay, tedavi sonu ve tedavi sonrası 6.aydaki HCV RNA yanıtları kaydedildi.

Hastaların dosyalarından, bilinen hastalık süresi, hastanın demografik bilgileri, AST, ALT, HCV RNA, ayrıntılı hepatit i aretleri ve anti HIV, karın ultrasonografisi (USG), fetoprotein (AFP), tam kan sayımı (CBC), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), geni biyokimya, HSK ile ilgili aile öyküsü verileri analiz edildi.

Hastalar telefonla aranarak klini imize davet edilerek son durum de erlendirmesi yapıldı. Bu hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldı. AST, ALT, HCV RNA, anti HCV, HBsAg, anti HIV, AFP, eritrosit sedimentasyon hızı, CBC, PT, aPTT, INR çalı ıldı. Karın USG yapıldı.

Veriler önceden hazırlanan standart formlara kaydedildi.

Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın kaybolması EVY; tedavi sonunda ALT düzeylerinin normal olması biyokimyasal yanıt, HCV RNA'nın negatifle mesi TSVY; hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatif olması KVY; tedavi sonunda HCV RNA'nın pozitif kalması yanıtsızlık; TSVY alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifle mesi nüks olarak kabul edildi.

Tedavi yanıtları de erlendirildi. Tedaviler ba arı oranı açısından birbirleri ile istatistiksel açıdan kar ıla tırıldı. Çalı manın istatistiksel analizi SPSS v.15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal de i kenler için sayı, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak; kategorik de i kenler için sayı ve yüzde olarak verildi.

4. BULGULAR

Klini imizde KHC enfeksiyonu tanısı ile tedavi almı olan toplam 62 hasta, tedavi sonrasında ortalama 54 ± 38 ay sonrasında yeniden de erlendirilmi , tedavi sonrası geç dönem mevcut durum analizi yapılmı tır.

Hastaların 24'ü (%38,7) erkek, 38'i (%61,3) kadındı (Tablo 4.1). Hastaların ya ortalaması $53,98 \pm 10,05$ olup, 25 ila 75 arasında de i mekteydi.

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	N	%
Erkek	24	38,7
Kadın	38	61,3
Toplam	62	100,0

Hastaların bilinen hastalık süresi ortalaması $90,67 \pm 58,72$ ay olup, 18 ila 360 ay arasında de i mekteydi. Ailesinde HSK öyküsü olan hasta yoktu.

Takiplerinde 32 (%51,6) hastaya genotip tayini yapılmı tır. Tümünde sonuç genotip 1b olarak bulunmu tur.

Hastalar klasik IFN ile ribavirin kombinasyonu ve Peg IFN ile ribavirin kombinasyonu almalarına göre 2 gruba ayrıldı. Buna göre klasik INF ile ribavirin alan 9 hasta (% 14,5), PegIFN ile ribavirin alan 53 hasta (% 85,5) mevcuttu.

Çalı maya alınan hastaların tedavileri INF 2a ile ribavirin, INF 2b ile ribavirin, Peg INF 2a ile ribavirin, Peg INF 2b ile ribavirin idi. Hastaların 11'inde nüks nedeniyle ikinci kez tedavi uygulanmı tı. Hastaların tedavilerinde aldıkları ilaçlara göre dağılımı Tablo 4.2'de verilmi tir.

Tablo 4.2. Hastaların aldıkları ilaçlar

ilaçlar	n	%
INF 2a + ribavirin	3	4.8
INF 2b + ribavirin	6	9.7
Peg IFN 2a + ribavirin	26	41.9
Peg IFN 2b + ribavirin	27	43.5

62 hastanın tedavi sonrası geç dönem mevcut durum analizi en erken 6. ay, en uzun 178. ayda de erlendirilmi tir.

Hastaların tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı, 3. ayı, tedavi sonu ve tedavi sonrası 6. aylarındaki HCV RNA düzeyleri kar ıla tırılmı tır. Hastaların tedavi öncesi HCV RNA de erleri en dü ük 1732 kopya/ml, en yüksek 235493026 kopya/ml, ortalama $8346627 \pm 31712276,06$ olarak saptanmı tır. Toplam 62 hastanın 42'sinde (%67.7) tedavinin 1.ayında bakılan HCV RNA negatif olarak bulunmu ve bu hastalarda HVY oldu u gözlemlenmi tir. 15 hastada (%24.2) tedavinin 1. ayında HCV RNA pozitif bulundu. 5 Hastada (%8.1) çe itli nedenlerle tedavinin 1. ayında HCV RNA bakılamadı ı görüldü. Tablo 4.3'de hastaların HVY oranları görülmektedir.

Tablo 4.3. Hastaların hızlı virolojik yanıt (HVY) oranları

HVY	n	%
Yok	15	24,2
Var	42	67,7
Bilinmiyor	5	8,1
Toplam	62	100,0

Tablo 4.4'de HVY'nin uygulanan tedavilere göre da ılımı verilmektedir. Tedavinin 1.ayında bakılan HCV RNA de erlerinde hastaların almı oldukları tedaviler açısından fark saptanmamı tır (P=0,378).

Tablo 4.4. Hızlı virolojik yanıtın (HVY) uygulanan tedavilere göre dağılımı

Tedavi	HVY yok	HVY var	Bilinmiyor	Toplam
Peg2a + ribavirin	7	18	1	26
Peg2b + ribavirin	8	17	2	27
INF2a + ribavirin	0	2	1	3
INF2b + ribavirin	0	5	1	6
Toplam	15(%24.2)	42(%67.7)	5(%8.1)	62(%100)

Toplam 62 hastanın 57'sinde (%91,9) tedavinin 3. ayında bakılan HCV RNA negatif olarak saptanmış, bu hastalarda EVY olduğu gözlemlenmiştir. 5 hastada (%8,1) tedavinin 3. ayında bakılan HCV RNA pozitif bulunmuştur. Tablo 4.5'de hastaların EVY oranları görülmektedir.

Tablo 4.5. Hastaların erken virolojik yanıt (EVY) oranları

EVY	n	%
Yok	5	8,1
Var	57	91,9
Toplam	62	100

Tablo 4.6'da EVY'nin uygulanan tedavilere göre dağılımı verilmektedir. Tedavinin 3. ayında bakılan HCV RNA değerlerinde (EVY) uygulanan tedaviler açısından fark olmadığı saptanmıştır (P=0,092).

Tablo 4.6. Erken virolojik yanıtın (EVY) uygulanan tedavilere göre dağılımı

Tedavi	EVY Yok	EVY Var	Toplam
Peg IFN + Ribavirin	3(%5,7)	50(%94,3)	53(%100)
Klasik INF + Ribavirin	2(%22,2)	7(%77,8)	9(%100)
Toplam	5	57	62

TSVY, tedavi sonrasında bakılan HCV RNA düzeyleri ile de değerlendirildi. Buna göre 60 hastada (%96,8) tedavi sonrası virolojik yanıt alındı, 2 hastada(%3,2) tedavi sonrası virolojik yanıt alınmadı. Tablo 4.7’de hastaların TSVY oranları görülmektedir.

Tablo 4.7. Hastaların tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY) oranları

TSVY	n	%
Yok	2	3,2
Var	60	96,8
Toplam	62	100,0

Tablo 4.8’de TSVY oranlarının tedavilere göre dağılımı verilmektedir. Tedavi sonunda bakılan HCV RNA de erlerinde hastaların almış oldukları tedaviler arasında fark saptanmamıştır (P=0,950).

Tablo 4.8. Tedavi sonu virolojik yanıtın (TSVY) uygulanan tedavilere göre dağılımı

Tedavi	TSVY Yok	TSVY Var	Toplam
Peg2a + ribavirin	1	25	26
Peg2b + ribavirin	1	26	27
INF2a + ribavirin	0	3	3
INF2b + ribavirin	0	6	6
Toplam	2	60	62

Tedavi sonrası 6.ayda bakılan HCV RNA düzeylerine göre KVV de değerlendirildi inde 62 hastanın 54’ünde (%87,1) KVV oldu u, 8’inde (%12,9) KVV olmadı ı saptandı. Tablo 4.9’da hastaların KVV oranları görülmektedir.

Tablo 4.9. Hastaların kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranları

KVY	n	%
Yok	8	12,9
Var	54	87,1
Toplam	62	100,0

Tablo 4.10'da hastaların KVY oranlarının tedavilere göre dağılımı verilmektedir. Tedavi bitiminden 24 hafta sonra bakılan HCV RNA de erlerinde hastaların almış oldukları tedaviler arasında fark saptanmamıştır (P=0,545).

Tablo 4.10. Kalıcı virolojik yanıtın (KVY) uygulanan tedavilere göre dağılımı

Tedavi	KVY Yok	KVY Var	Toplam
Peg2a + ribavirin	3	23	26
Peg2b + ribavirin	4	23	27
INF2a + ribavirin	1	2	3
INF2b + ribavirin	0	6	6
Toplam	8	54	62

24 hastada tedavi süresince yan etki nedeni ile kullandıkları ilaçların dozlarında azaltılmaya gidilmiştir.

Tedavinin başında ALT'si yüksek olan 26 hastanın 21'inde ALT normale dönmüştür. Çalınmaya alınan hastalara kontrolde yapılan karın ultrasonografisinde 27 hastada hepatomegali, 2 hastada splenomegali tespit edilmiştir. Toplam 62 hastanın 2'sinde (%3.2) siroz gelişimi görüldü. Hiçbir hastada HSK saptanmadı.

İkinci kez tedavi uygulanan KHC'li 11 hastanın birinci ve ikinci tedavileri ve ikinci tedavi sonrası virolojik yanıt/yanıtsızlık durumları Tablo 4.11'de görülmektedir.

Tablo 4.11. İkinci kez tedavi alan hastaların aldıkları tedaviler ve ikinci tedavi sonrası virolojik yanıt/yanıtsızlık durumları

Hasta no	1.Tedavi	2.Tedavi	HCV RNA
1	Peg IFN 2b+ribavirin	Peg IFN 2a + ribavirin	NEGAT F
2	Peg IFN 2b+ribavirin	Peg IFN 2a + ribavirin	NEGAT F
3	Peg IFN 2b+ribavirin	Peg IFN 2a + ribavirin	5200000IU/ml
4	Klasik IFN 2b+ribavirin	Peg IFN 2a + ribavirin	NEGAT F
5	Peg IFN 2b+ribavirin	Peg IFN 2a + ribavirin	NEGAT F
6	Peg IFN 2a+ribavirin	Peg IFN 2b + ribavirin	2550000IU/ml
7	Peg IFN 2b+ribavirin	Peg IFN 2a + ribavirin	NEGAT F
8	Peg IFN 2b+ribavirin	Peg IFN 2a + ribavirin	920000IU/ml
9	Peg IFN 2a+ribavirin	Peg IFN 2b + ribavirin	NEGAT F
10	Peg IFN 2a+ribavirin	Peg IFN 2b + ribavirin	NEGAT F
11	Peg IFN 2a+ribavirin	Peg IFN 2b + ribavirin	NEGAT F

Peg IFN 2a ile ribavirin alan 4 hastada nüks görülmesi üzerine Peg IFN 2b ile ribavirin tedavisine geçilmiştir. Kontrole çağırıldıklarında HCV RNA bu hastaların birinde pozitif, üçünde negatif saptanmıştır. Peg IFN 2b ile ribavirin alan 6 hastada nüks görülmesi üzerine, PegIFN 2a ile ribavirin tedavisine geçilmiştir. Kontrole çağırıldıklarında HCV RNA bu hastaların ikisinde pozitif, dördünde negatif olarak saptanmıştır.

İkinci kez tedavi hastalarda HVY % 36.4, EVY % 81.8, TSVY % 90.9, KVVY %63.6 olarak bulundu. Hastalardan biri siroz gelişmesi üzerine gastroenteroloji bölümünce takibe alınmıştır.

İkinci kez tedavi alan toplam 11 hastanın 4'ünde (%36.9) tedavinin 1. ayında bakılan HCV RNA negatif olarak saptanmıştır, bu hastalarda HVY olduğu gözlemlenmiştir. Tablo 4.12'de ikinci kez tedavi alan hastaların HVY oranları verilmektedir. Yedi hastada (%63.6) tedavinin 1. ayında bakılan HCV RNA hala pozitif.

Tablo 4.12. kinci kez tedavi alan hastaların hızlı virolojik yanıt (HVY) oranları

HVY	n	%
Yok	7	63,6
Var	4	36,4
Toplam	11	100,0

kinci kez tedavi alan toplam 11 hastanın 9'unda (%81.8) tedavinin 3. ayında bakılan HCV RNA negatif olarak saptanmış , bu hastalarda EVY tanımlanmıştır. 2 hastada (%18.2) tedavinin 3. ayında bakılan HCV RNA pozitif bulunmuştur. Tablo 4.13'de ikinci kez tedavi alan hastaların EVY oranları görülmektedir.

Tablo 4.13. kinci kez tedavi alan hastaların erken virolojik yanıt (EVY) oranları

EVY	n	%
Yok	2	18,2
Var	9	81,8
Toplam	11	100,0

kinci kez tedavi alan toplam 11 hastanın 10'unda (%90.9) tedavi sonunda bakılan HCV RNA negatif olarak saptanmış , bu hastalarda TSVY tanımlanmıştır. 1 hasta siroz tanısıyla gastroenteroloji bölümünce takibe alınmıştır. Tablo 4.14'de ikinci kez tedavi alan hastaların TSVY oranları görülmektedir.

Tablo 4.14. kinci kez tedavi alan hastaların tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY) oranları

TSVY	n	%
Var	10	90,9
Bilinmeyen	1	9,1
Toplam	11	100,0

İkinci kez tedavi alan toplam 11 hastanın 7'sinde (%63.6) tedavi sonrası 6. ayda bakılan HCV RNA negatif olarak saptanmıştır, Bu hastalar KVV olarak tanımlanmıştır. 3 hastada (%27.3) tedavi sonrası 6. ayda bakılan HCV RNA pozitif bulunmuştur. Tablo 4.15'de ikinci kez tedavi alan hastaların KVV oranları görülmektedir.

Tablo 4.15. İkinci kez tedavi alan hastaların kalıcı virolojik yanıt (KVV) oranları

KVV	n	%
Yok	3	27,3
Var	7	63,6
Bilinmeyen	1	9,1
Toplam	11	100,0

5. TARTI MA

HCV'nin neden oldu u viral hepatit dünyadaki ba lıca sa lık sorunlarından biridir. Ülkemizde Anti-HCV pozitifli i %1 civarındadır. HCV enfeksiyonu %80 oranında kronikle mekte ve hastaların ço u asemptomatik seyretmektedir Kronik hepatit ve siroz geli en hastaların % 25'inden HCV enfeksiyonu sorumludur (59). KHC'li olgularda HCV-RNA pozitifli i (>50 IU/ml) olan, karaci er biyopsisinde orta veya iddetli karaci er hasarı olan, METAVIR skoru F2, Ishak skoru 3, septal veya köprüle me fibrozisi saptanan ve devamlı ALT yüksekli i olan, kompanze karaci er hastalı ı olan olgular tedavi edilmelidir. Tedaviye alınması planlanan hastalarda HCV-RNA düzeyi kantitatif olarak ölçülmeli, genotip tayini yapılmalıdır (60).

nterferon ilk kez 1986 yılında HCV izolasyonundan 3 yıl önce non-A non-B hepatit tedavisinde kullanılmaya ba lanmı tır. nterferon monoterapisinde %10–20 dolayında KVY ile birlikte yüksek oranda nüks gözlenmi tir. 1998 yılında interferonun ribavirinle kombinasyonu ile naiv hastalarda KVY iki katına çıkmı tır. Peg IFN'ların ortaya çıkmasıyla kronik HCV enfeksiyonlarında önemli bir geli me sa lanmı tır (8). KHC tedavisinde giderek artan ba arı oranları tedaviye kalıcı cevabın HCV enfeksiyonunun kürü anlamına gelmesi ve hafif histolojik hasarlı hastalarda tedaviye cevabın daha iyi olması gibi gerekçelerle kontrendikasyon olmadı ı sürece her hastanın tedavi edilmesi görü ü benimsenmektedir (61).

Hastalı ın tamamıyla eradikasyonu güçtür. Antiviral tedavinin amacı viral replikasyonun baskılanması ve kronik hepatitin remisyonu sa lanarak, siroz ve HSK gibi geç komplikasyonların önlenmesidir. KHC tedavisinde antiviral tedavi ile hedeflenen ba arı kriterleri, ALT, aspartat aminotransferaz (AST)'ın normale dönmesi (biyokimyasal yanıt), HCV-RNA'nın negatifle mesi (virolojik yanıt) ve karaci erde nekroinflamasyonun azalması (histolojik yanıt)'dır (52).

Biyokimyasal yanıtın de erlendirildi i çalı malara baktı ımızda; Manns ve ark.(5) Peg IFN –2b tedavisinin etkinlik ve güvenilirli ini inceledikleri ara tırmalarında hastaları üç gruba ayırmı lar; birinci grup 48 hafta boyunca Peg IFN –2b 1,5 µg/kg ile ribavirin kombinasyon tedavisi, ikinci grup 4 hafta boyunca Peg IFN –2b 1,5 µg/kg ile ribavirin kombinasyon tedavisi, takiben 44 hafta boyunca Peg IFN –2b 0,5 µg/kg ile

ribavirin kombinasyon tedavisi, üçüncü grup interferon –2b haftada 3 gün 3 milyon ünite ile ribavirin kombinasyon tedavisi almı tır. Tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları birinci grupta %65, ikinci grupta %63, üçüncü grupta %69 bulunmu ve sonuçlar arasında anlamlı fark bulunamamı tır. Buti ve ark. (62) daha önce interferon ya da ribavirin tedavisi almamı , genotip 1 kronik HCV hastaları üzerinde yapmı oldukları çalı mada; yüksek doz (ilk hafta 3 µg/kg, 3 hafta 1,5 µg/kg, 44 hafta 1 µg/kg) Peg IFN –2b ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt %71 olarak bulunmu tur. Dü ük doz (48 hafta 0,5 µg/kg) Peg IFN –2b ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt %61,5 olarak bulunmu tur.

Çalı mamızda tedavi sonu biyokimyasal yanıt, Peg IFN + ribavirin kombinasyon grubunda % 96.2, Klasik IFN + ribavirin kombinasyon grubunda % 88.8 bulundu. Tedavi sonu biyokimyasal yanıt bakımından uygulanan tedaviler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

EVY ve tedavi sonuçlarının öngörülmesiyle ilgili çalı malara baktı mızda; Davis ve ark. (63) kronik HCV hastaları üzerinde yapmı oldukları çalı mada; Peg IFN –2b + ribavirin kombinasyonu alan hastalarda EVY %74.4 olarak bulunmu tur. Fried ve ark. (52) kronik HCV hastaları üzerinde yapmı oldukları, Peg IFN –2a + ribavirin kullanımının etkinli i ve güvenilirli ini ara tırmak üzere gerçekleştirilen çok merkezli çalı mada; 1121 hastaya 48 hafta boyunca haftada bir kez 180µg/kg Peg IFN –2a ile ribavirin kombinasyonu, haftada bir kez 180µg/kg Peg IFN –2a ile plasebo ve haftada üç kez interferon –2b 3 milyon ünite ile ribavirin kombinasyonu verilmi tir. Peg IFN –2a + ribavirin kombinasyonu alan hastalarda EVY %86 olarak bulunmu tur. Lee ve ark.(64) Peg IFN ve ribavirin tedavisinde EVY olmasının, KVVY üzerinde %94 negatif tahmin ettirici de eri oldu u görülmü tür. Berg ve ark. (65) yaptı ı ba ka bir çalı mada da ROC (Receiver Operator Characteristic Curves) analizinde Peg interferon ve ribavirin tedavisine KVVY alınamayan olgularda tedavinin 3. ayı sonunda HCV RNA titresinin (ba ka bir ifadeyle, tedaviye yanıtızsızlık için HCV RNA cut-off de erinin) > 30000 IU/ml oldu u bulunmu tur. Ceylan ve ark. (66) yaptı ı çalı mada 2001-2006 tarihleri arasında stanbul e itim ara tırma hastanesi kronik hepatit poliklini inde takip edilen ve Peg IFN + ribavirin tedavisi verilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmi tir. Toplam 98 hasta çalı maya

alınmıştır. Olguların %84'ünde EVY, %59'unda KVV oldu u bulunmu tur. Peg IFN + ribavirin tedavisinin 3. ayı sonunda virolojik yanıt alınmasının KVV üzerindeki negatif tahmin ettirici de eri % 90 bulunmu tur. Bu çalı manın sonucunda 3.ayda yapılan virolojik de erlendirme sonucu ile, KVV elde edilmesi olası hastaların belirlenebilece ini göstermektedir.

Çalı mamızda hastalarda Peg IFN + ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %94.3, IFN + ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %77.8 EVY bulundu. Tedavi grupları arasında, EVY bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların tedavilerinin 1.ayında HCV RNA'sı negatif olanlarında tedavi sonrası HCV RNA'larının negatif oldu u görülmü tür. Bu da uzun vadeli yanıtta EVY'ın önemini göstermektedir.

TSVY'ın de erlendirildi i çalı malara baktı ımızda; Manns ve ark. (5) yapımı oldukları çalı mada; TSVY, yüksek doz Peg IFN –2b + ribavirin kombinasyon tedavisi alan grupta %65, dü ük doz Peg IFN –2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan grupta %56, interferon –2b + ribavirin kombinasyon tedavisi alan grupta %54 olarak bulunmu tur. Zeuzem ve ark. (67) Peg IFN –2a'nın etkinlik ve güvenilirli ini ara tırdıkları çok merkezli ve 531 hastayı kapsayan bir çalı mada; Peg IFN –2a 48 hafta boyunca 180µg/kg haftada bir cilt altı uygulanımı , TSVY %69 saptanmıştır. Bu oran interferon –2a tedavisiyle elde edilen %28 oranından belirgin yüksektir. Fried ve ark. (52) kronik HCV hastaları üzerinde yapımı oldukları çalı mada; Peg IFN –2a ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda TSVY oranı %69, interferon –2b + ribavirin kombinasyonu alan hastalarda TSVY oranı %52, Peg IFN –2a ile plasebo alan hastalarda TSVY oranı %59 olarak bulunmu tur.

Çalı mamızda hastalarda Peg IFN –2a + ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %96.2, Peg IFN –2b + ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %96.3 , IFN –2a + ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %100, IFN –2b + ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %100 TSVY bulundu. Hastalarda tedavi gruplarının arasında, TSVY bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. Altıparmak ve ark. (68) yaptı ı çalı mada KHC tanısı almı ve hiç tedavi görmemi 26 hasta ele alınmıştır. Bu çalı mada hastalar 2 gruba ayrılarak 1.gruba (20 hasta) haftada 3 kez 3 MU interferon + 1000-1200 mg/gün ribavirin kombinasyon tedavisi, 2.gruba (6 hasta) indüksiyonlu(1 ay her gün günde 10 MU interferon + ribavirin 1000-1200 mg/gün)

kombinasyon tedavisi verilmi . Grup 1’de TSVY % 58.3, KVY % 57.1, 2.grupta TSVY % 83.3, KVY % 66.7 olarak bulunmu tur. Bu çalı manın sonunda KHC’li genotip 1,naiv hastalarda standart interferon + ribavirin kombinasyon tedavisi ile kar ıla tırıldı ında yüksek doz günlük indüksiyon interferon ve ribavirin kombinasyonu arasında TSVY ve KVY açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamı .

KHC tedavisinde KVV’li hastaların hemen tamamında karaci er dokusunda da HCV-RNA kaybolmakta ve bu hepatit C enfeksiyonunun eradikasyonu anlamına gelmektedir. Yapılan çalı malarda serum HCV-RNA ile hepatik HCV-RNA arasında çok iyi bir korelasyon oldu u, KVV olan hastaların %98’inde hepatik HCV-RNA’nın da negatif oldu u bildirilmektedir (44,69).

KVV’nin de erlendirildi i çalı malara baktı ımızda; Yenice ve ark. (70) yaptı ı çalı mada hastalar 2 gruba ayrıldı . Birinci gruba (37 hasta) haftada bir 180 µg Peg IFN 2a + ribavirin, 2.gruba (37 hasta) haftada bir 1.5 µg /kg Peg IFN 2a + ribavirin verilmi . TSVY sırası ile grup 1 ve grup 2’de %75.7, %73, KVV %48.6, 35.1 olarak bulunmu . Sonuç olarak 2 grup arasında istatistiksel fark saptanmamı tır. Reddy ve ark. (71) Peg IFN 2a’nın dozunu belirlemek için, daha önce interferon tedavisi almamı kronik HCV enfeksiyonlu hastalar üzerinde yapmı oldukları çalı mada; 45 µg haftada bir doz uygulamada KVV %10 bulunmu ve interferon 2a haftada 3 doz tedavisine göre KVV açısından anlamlı fark olmadı ı belirtilmi tir. 180 µg haftada bir doz Peg IFN 2a uygulamasında bu oran %36 bulunmu ve Peg IFN 2a’nın en uygun dozunun haftada bir kez 180 µg oldu u belirtilmi tir. Fried ve ark. (52) kronik HCV enfeksiyonlu hastalar üzerinde yapmı oldukları çalı mada; Peg IFN 2a ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda KVV oranı %56, interferon –2b ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda %44, sadece Peg IFN –2a ile plasebo tedavisi alan hastalarda %29 olarak bulunmu tur. HCV genotip 1 ile enfekte hastalarda bu tedavilere yanıt oranları sırasıyla %46, %36, %21 dir. Hadziyannis ve ark. (54) kronik HCV enfeksiyonlu hastalar üzerinde yapmı oldukları çalı mada; 48 hafta Peg IFN –2a ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda KVV oranı %63 olarak bulunmu tur. Zeuzem ve ark. (67) yapmı oldu u çalı mada; Peg IFN –2a 180µg haftada bir uygulama sonucu KVV %39 saptanmı tır. Bu oran interferon –2a tedavisiyle elde edilen %19 oranından belirgin yüksektir. Özgüne ve ark. (72) yaptıkları çalı mada naiv KHC hastalarında standart IFN tedavisi ile standart IFN ve ribavirin tedavisinin etkinli inin

kar ıla tırılmak amaçlanmı . 20 hastaya standart IFN 2a veya 2b tedavisi (monoterapi grubu), 30 hastaya ise ribavirin ile kombine edilerek verilmi .(kombinasyon grubu) KVY monoterapi grubunda %31.5, kombinasyon grubunda ise 41,3 olarak bulunmu . KVY açısından her iki grup arasında fark olmadı ı tespit edilmi tir. Yasuji ve ark. (73) yapmı oldu u çalı mada 33 kronik HCV enfeksiyonlu hasta retrospektif olarak de erlendirilmeye alınmı . -interferon ilk ba ta 4 hafta boyunca günlük 6 milyon ünite dozunda i.v. uygulanmı , ardından 20 hafta boyunca haftada 3 kez verilmi . Ribavirin vücut a ırlı na göre tanımlanan dozda 24 hafta boyunca günlük olarak verilmi . Ribavirin dozu vücut a ırlı na göre ayarlanmı (<60 kg için 600 mg; 60-80 kg için 800 mg ve >80 kg için 1000 mg). 15 hastaya kombinasyon tedavisi ba lanırken standart ribavirin dozu verilmi (standart grup). 18 hastaya hemoglobin düzeyi 13 g/dl altında oldu u veya diyabete ve/veya hipertansiyona ba lı komplikasyonlar bulundu u için standart grupla kar ıla tırıldı nda günlük 200 mg azaltılacak ekilde ribavirin redüksiyon dozu verilmi (redüksiyon grubu). Çalı maya alınan hastalarda %75,8 KVY saptanmı . Redüksiyon grubu (%72,2) ve standart grup (%80) arasında KVY açısından önemli bir fark saptanmamı . Tedavinin 4. haftasında bakılan EVY, KVY için prediktif faktör olarak bulunmu . Bu oran KVY olan hastalarda %68 iken, KVY olmayan hastalarda %13 olarak bulunmu . Olut ve ark.(74) yaptı ı çalı mada genotip 1 ile infekte 50 naiv KHC hastasına Peginterferon -2b 1.5 µg/kg/hafta ve vücut a ırlı na orantılı ribavirin 1000-1200 mg/gün tedavisi uygulanmı tır. Tedavi sonucunda amaç, KVY, yani tedavi bitiminden 24 hafta sonra duyarlı PCR yöntemi ile serumda HCV-RNA saptanmaması olarak belirlenmi tir. Toplam 50 hastanın 30'unda (% 60) KVY elde edilmi tir. Gonçalves ve ark.(75) yaptı ı 141 hastayı içeren çalı mada TSVY 77 (%54.6) hastada, KVY 56 (%39.7)olarak bulunmu .

Çalı mamızda hastalarda Peg IFN -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %88.5, Peg IFN -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %85.2, IFN -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %66.7, IFN -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %100 oranında KVY bulundu. Hastalarda tedavi gruplarının arasında, KVY bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

Hepatit C, kronik karaci er hastalı ı, siroz ve HSK'ya yol açabilen önemli bir enfeksiyon hastalı ıdır. Kronik hepatit C olgularının %20-30'unda hastalık siroza

ilerlemektedir. Her geçen yıl hastaların %5'i dekompanze olmakta, %1-2'sinde de HSK geli mektedir. Siroz geli me riski, virüse 40 ya ından sonra maruz kalanlarda, birlikte alkol alanlarda ve erkeklerde daha yüksektir. Akut hepatitten sonra kronik hepatitin geli me süresi ortalama 10 yıl, siroz geli me süresi 20 yıl, hepatoselüler karsinom geli me süresi ise 30 yıldır. Dolayısıyla hepatit C yava ilerleyen, ancak ya amları boyunca hastaların ortalama %10'unda ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açabilen bir hastalıktır. Dünyada sirozun %27'si, HSK'nın ise %25'i HCV ile ili kilidir (58). Siroz geli en HCV'li hastalarda tedavi zordur. Yan etkilerin çoklu u nedeni ile sıkı bir izlem gerekir. Tedaviyi tolere edebilen kompanze sirozlu hastalarda sirozu olmayan hastalarda oldu u gibi kombinasyon tedavisi en etkilisidir ve en yüksek virolojik yanıt sa lar. Dekompanze sirozlu hastalarda ise antiviral tedavi tavsiye edilmemekte bunun yerine karaci er transplantasyonu önerilmektedir.

Çalı mamıza dahil olan hastaların 2'sinde takipleri sırasında siroz geli mi tir. Çalı maya alınan hastalarda tedavi sırasında ve tedaviden sonra hiçbirinde HSK geli imi olmamı tır.

6. SONUÇ VE ÖNER LER

Çalı mamızda hastalara, interferon 2a+ribavirin, interferon 2b+ribavirin, pegile interferon 2a+ribavirin veya pegile interferon 2b+ribavirin tedavileri verildi. Hastalarda tedavilerinin 1. ayında, 3. ayında, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden 6 ay sonra HCV RNA bakıldı. Peg IFN+ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %94.3, IFN + ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %77.8 EVY bulundu. Hastaların tedavilerinin 1. ayında HCV RNA'sı negatif olanlarda tedavi sonrası HCV RNA'larının negatif oldu u görüldü. Uzun vadeli yanıtta EVY'nin önemli bir gösterge oldu u sonucuna varılmı tır.

Çalı mamızda hastalarda Peg IFN -2a + ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %96.2, Peg IFN -2b+ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %96.3, IFN -2a+ ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %100, IFN -2b + ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %100 TSVY bulundu.

Çalı mamızda hastalarda Peg IFN -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %88.5, Peg IFN -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %85.2, IFN -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %66.7, IFN -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %100 oranında KVVY bulundu.

Çalı mamıza dahil olan hastaların 2'sinde takipleri sırasında siroz geli mi tir. Çalı maya alınan hastalarda tedavi sırasında ve tedaviden sonra hiçbirinde HSK geli imi olmamı tır.

Bu sonuçlar dahilinde kronik hepatit C enfeksiyonunda verilen tedavi ile hastaların uzun dönem prognozları olumlu yönde etkilenmektedir. Hastaların yakın takibi ve tedavi verilmesi ile siroz, karaci er yetmezli i ve HSK gibi komplikasyonların önüne geçilebilece i çalı mamız ile desteklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl 1): 104–118.
2. Koff RS. Hepatitis C Virus. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infections Diseases*, 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 2188–2191.
3. Thomas DL, Ray S, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1950–1981.
4. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095–100
5. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling MH, Albrecht JK. Peginterferon alpha–2b plus ribavirin compared with interferon alpha–2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–965
6. Diestag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: Hauser K, Longo B, Jameson F eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005: 1822-1838.
7. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens. State Sci. Statements* 2002; 19: 1–46.
8. Pearlman BL. Hepatitis C treatment update. *Am J Med* 2004; 117: 344–352.
9. Lauer G, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52
10. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon – 2a and –2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess* 2004; 8: 1–140
11. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz AR, engezer T, Wend U, Erkan Ö, Aydemir F, Zakirhodjaev S, Orucov , Bozkaya H, Gerlich W, Karayalçın S, Yurdaydın C, Uzunalımo lu Ö. Moleculer epidemiology of hepatitis B, C and D virüs in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149: 2115–2129.
12. Balık , Memiko lu O. Kronik hepatit C'li hastalarda interferon 2b–ribavirin kombinasyon tedavisi. *Viral Hepatit Derg* 2001; 7: 360–363.
13. Bukh J, Miller RH, Purcell Rh. Genetic heterogeneity of hepatitis C virüs: quasispecies and genotypes. *Semin liver Dis.* 1995; 15: 41-63.

14. Purcel R The hepatitis C virüs; Overview Hepatology 1997;26 (suppl-1)11-14.
15. WHO. World Health Report 2002. Annex table 2:deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2001.
16. Surveillance for Acute Viral Hepatitis. United States 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008; 57: 1-24.
17. Alter HJ, Conry-Cantilena C, Melpolder J, Tan D, Van Raden M, Herion D, Lau D, Hoofnagle JH. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. Hepatology. 1997; 26: 29S-33S.
18. Özaras R. Hepatit C'de güncel yakla ımlar Flora 2005; 10: 155-162.
19. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH. A long-term study of hepatitis C virüs replication in non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med. 1991 Jul 11; 325(2): 98-104.
20. Booth JCL, O'Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. Gut 2001; 49 (Suppl.): i1-i21.
21. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. Hepatology 2002; 36: 211-8.
22. Chang TT, Chang TY, Chen CC. Yaung KC, Roan JN, Lee YC, Cheng PN, Wu HL. Existence of Hepatitis C virüs in Culex quinquefasciatus after ingestion of infected blood: Experimental approach to evaluating transmission by mosquitoes. J Clin Microbiol 2001; 39: 3353-3355.
23. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, AASLD practice guideline: Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39: 1147-1171.
24. Wood AJJ. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 1997; 336-347.
25. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-28, February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 1999; 30: 956-961.
26. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. Hepatology 2000; 31: 1014-1018.
27. Gordon SC, Fang JWS, Silverman AL, McHutchison JG, Albrecht JK. The significance of baseline serum alanin aminotransferase on pretreatment disease characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. Hepatology 2000; 32: 400-404.

28. NIH Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl.1): 2S–10S.
29. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis c: who responds less well?. *Ann Intern Med* 2004; 140: 370–381.
30. Kenny–Walsh E, for the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti–D immune globulin. *N Eng J Med* 1999; 340: 1228–33.
31. Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl A, Zeller A, Wiebecke B, Langer B, Meisner H, Hess J. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood–donor screening. *N Eng J Med* 1999; 341: 866–70.
32. Core Working Party for Asia–Pacific Consensus on Hepatitis B and C. Consensus statement on the prevention and management of hepatitis B and C in the Asia–Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 825–841.
33. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Impact of Pegylated interferon α -2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303–1313.
34. Velázquez O, Stetler HC, Avila C, Ornelas G, Alvarez C, Hadler SC, Bradley DW, Sepúlveda J. Epidemic transmission of enterically transmitted non A non B hepatitis in Mexico, 1986-1987, *JAMA*. 1990 Jun 27; 263(24): 3281-3285.
35. Dienstag JL. Chronic hepatitis In: Mandell GL, Benneth JE, DolinR. *Principles of Infectious Diseases*. New York: Churcill Livingstone; 2005: 1441-1464.
36. Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, van Heeswijk R, van Baelen B, Picchio G, Beumont M. Telaprevir alone or with Peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology* 2011; 141(3): 881-889.
37. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Müh U, Welker M, Wincheringer D, Zhou Y, Chu HM, Lin C, Weegink C, Reesink H, Zeuzem S, Kwong AD. Dynamic hepatitis C virüs genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007; 132(5): 1767-1777.

38. Malcolm BA, Liu R, Lahser F, Agrawal S, Belanger B, Butkiewicz N, Chase R, Gheyas F, Hart A, Hesk D, Ingravallo P, Jiang C, Kong R, Lu J, Pichardo J, Prongay A, Skelton A, Tong X, Venkatraman S, Xia E, Girijavallabhan V, Njoroge FG. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppressed polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha IFN in replicon cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 Mar; 50(3): 1013-1020.
39. Keeffe EB. Future treatment of chronic hepatitis C. *Antivir ther* 2007; 12: 1015-1025.
40. Assellah T, Benhamou Y, Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver International* 2009; 29: 57-67.
41. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-1444.
42. **Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, Sata M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Ishibashi H, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M. Benefit of IFN therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004; 53: 425-443.**
43. Viral Hepatit Sava ım Derne i Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehber alı ma grubu. *Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2011.
44. McHutchison JG, Poynard T, Esteban–Mur R, Davis GL, Goodman ZD, Harvey J, Ling M-H, Garaud JJ, Albrecht JK, Patel K, Dienstag JL. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology* 2002; 35: 688–693.
45. Yee HS, Currie SL, Darlig JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C program office. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2360-2378.
46. Hepatits C Disease Management and Treatment of Hepatitis C. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guideline. 2005 Third Edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005; 201-241.

47. Hepatitis Annual Update 2005. Director: Patrick J. Lynch, MD. Hepatitis C Treatment: 2005. Bruce R. Bacon, MD. Clinical Care Options, Hepatitis.Santa Barbara, California, USA. June 2005; 113-124
48. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S145–S5.
49. Hepatitis C Disease Management Guide. PDR 2005. Hepatitis C:An overview, with an emphasis on managing adverse events. Wayne PK, Healey K.2005 Third Edition. Thomson PDR, Montvale, NJ USA. April 2005; 117-150.
50. Jensen D, Morgan T, Marcellin P. Rapid virologic response at week 4 (RVR) of PegIFN -2a (40KD) plus ribavirin treatment predicts sustained virologic response (SVR) after 24 weeks in genotype 1 patients. Program and abstract of the 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 11-15, 2005; San Francisco, California. Abstract 1155.
51. Caliendo AM, Valsamakis A, Zhou Y, Yen-Lieberman B, Andersen J, Young S, Ferreira-Gonzalez A, Tsongalis GJ, Pyles R, Bremer JW, Lurain NS. Multilaboratory comparison of hepatitis C virüs viral load assays. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1726-1732.
52. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon -2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26; 347(13): 975-982.
53. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with Peginterferon -2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*. 2005 Sep; 43(3): 425-433.
54. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004 Mar 2; 140(5): 346-355

- 55.** Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of Peginterferon-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006 Apr; 130(4): 1086-1097.
- 56.** Tahan V, Kalaycı C. Kronik hepatit V güncel tedavisi. Tabak F, Balık , Tekeli E. *Viral hepatit 2007, Ankara, 2007:252*
- 57.** Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009; 29 (Suppl 19): 74-81.
- 58.** Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17): 2436-2441.
- 59.** Ökten A, Hepatit C Virüs enfeksiyonu-Genel Bakı . Tekeli E, Balık . *Viral hepatit 2003, Ankara, 2002:184*.
- 60.** Diestag JL, McHutchison JG: American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C, *Gastroenterology* 2006; 130(1): 231-264.
- 61.** Çakalo lu Y. C Hepatiti tedavisi. Tekeli E, Balık : *Viral hepatit 2003, Ankara, 2002:228*
- 62.** Buti M, Sanchez-Avila F, Lurie Y, Stalgis C, Valdés A, Martell M, Esteban R. Viral kinetics in genotype 1 chronic hepatitis C patients during therapy with 2 different doses of Peginterferon-2b plus ribavirin. *Hepatology* 2002; 35: 930-936
- 63.** Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with Peginterferon-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-652.
- 64.** Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Krajden M, Yoshida EM, Deschenes M, Heathcote J, Bailey RJ, Simonyi S, Sherman M, The Canadian Pegasys Study Group. Treating chronic hepatitis C with Pegylated interferon-2a and ribavirin in clinical practice. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 23(3): 397-408.
- 65.** Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, Wiedenmann B, Hopf U, Zeuzem S. Prediction of treatment outcome in patients

- with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37 (3): 600-609.
- 66.** Ceylan B, Fincancı M, Müderiso lu C, Eren G, Soysal F. Kronik hepatit C virüs enfeksiyonlu olgularda Pegile interferon ve ribavirin tedavisine virolojik yanıtı belirleyen faktörler, *enfeksiyon Dergisi*,2009; 23(4): 185-192.
- 67.** Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda J. Peginterferon -2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666–1672.
- 68.** Emin Altıparmak, Ba ak Çakal, Dilek O uz., Seyfettin Köklü, Osman Yüksel, Gürsel Bayram. Kronik C hepatitli naiv hastalarda interferon –ribavirin standart tedavisinin indüksiyon tedavisi ile kar ıla tırılması
- 69.** Davis GL, Nelson DR, Reyes GR. Future options for the management of hepatitis C. *Semin Liver Dis.* 1999;19 Suppl 1: 103-112.
- 70.** Yenice N, Mehtap Ö, Gümrah M, Arıcan N. Kronik hepatit C hastalarında Pegile interferon 2a yada 2b ve ribavirin etkinli i. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 2006; 17: 94-98.
- 71.** Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Schiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, Purdum PP, Jensen D, Smith C, Lee WM, Boyer TD, Lin A, Pedder S, DePamphilis J. Efficacy and safety of Pegylated (40–kd) interferon alpha–2a compared with interferon alpha–2a in non–cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433–438.
- 72.** Özgüne N, Sargın F, Yazıcı S, Üçık AC, Ceylan N, Ergen P, Aydın Ö, Do ru A, Naiv kronik hepatit C'li hastalarda standart IFN tedavisi ile standart IFN ve ribavirin tedavisinin etkinli inin kar ıla tırılması, *Viral hepatit dergisi* 2005; 10(3): 135-138.
- 73.** Yasuji Arase, Yoshiyuki Suzuki,Fumitaka Suzuki, Norio Akuta, Hitomi Sezaki,1 Yusuke Kawamura, Masahiro Kobayashi, Norihiro Imai, Yuya Seko, Tetsuya Hosaka, Naoki Matsumoto, Satoshi Saito, Kenji Ikeda, Mariko Kobayashi and Hiromitsu Kumada. Efficacy of reduction therapy of natural human b-interferon and ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C, genotype 2 and high virus load. *Hepatology Research* 2012; 42: 750–756.

- 74.** Olut AI, Arı A, Özgenç O, Avcı M, Caymaz SÖ. Genotip 1 ile infekte kronik hepatit C hastalarında Pegile interferon ve ribavirin tedavisinin etkinliği: düşük ve yüksek viral yük etkisinin karşılaştırılması. *Ankem Derg* 2011; 25(3): 164-168.
- 75.** Candice Beatriz Treter Gonçalves; Karine Medeiros Amaral; Guilherme Becker Sander; Norberto Luis Campos Martins; Lisandra Pereira; Paulo Dornelles Picon. Effectiveness of alpha interferon (+ ribavirin) in the treatment of chronic viral hepatitis c genotypes 2 and 3 in a brazilian sample. *Gastroenterol.* 2012; (2): 150-156.