

163534

T.C.

OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Gaye USLUER

KRONİK AKTİF HEPATİT C' TEDAVİSİNDE KULLANILAN PEGİLE
İNTERFERON TEDAVİLERİNİN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Saygın NAYMAN ALPAT

ESKİŞEHİR-2005

İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
GİRİŞ	3-4
GENEL BİLGİLER	5-24
GEREÇ VE	25-28
YÖNTEM	
BULGULAR	29-43
TARTIŞMA	44-50
SONUÇ	51
ÖZET	52-53
KAYNAKLAR	54-61
EKLER	62-80

ÖNSÖZ:

İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Prof. Dr. Gaye USLUER'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hasan Çolak'a, hocalarım Doç. Dr. İlhan Özgüneş ve Yrd. Doç. Dr. Elif DOYUK KARTAL'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında çok büyük destek sağlayan Gastroenteroloji Uzmanı Dr. Hasan YAVUZ'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince anlayış ve yardımlarını esirgemeyen ailem ve eşim Alp Alpat'a ayrıca teşekkür ederim.

GİRİŞ:

Hepatit C virüsü (HCV) Filaviviridae ailesinde yer alan, zarflı, tek zincirli, küresel bir Ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (1,2,3).

HCV infeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Son on yılda hastalık epidemiyolojisi değişmiş, yeni tanısal testler geliştirilmiş ve tedavi stratejileri oluşturulmuştur (1). Kronik HCV infeksiyonları tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının ana sebeplerinden biridir (4). Kan yoluyla bulaşan non-A non-B hepatitlerinin en önemli etkenidir (2,3).

Dünya genelinde 300 milyon insanın HCV ile infekte olduğu bildirilmektedir. Akut viral hepatitlerin %20'sinin, kronik hepatitlerin ise %70'inin nedeni HCV infeksiyonlarıdır. Akut infeksiyonların yaklaşık %85'inin kronikleşmesi hastalığın öneminin en iyi göstergelerinden birisidir. Kronik hepatit C infeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinomanın (HSK) en sık nedenleri arasındadır (5). Hastalık Kontrol Merkezi [Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)] tahminine göre, her yıl 25000-30000 yeni vaka olduğu bildirilmektedir (6). Türkiye'de yapılan birçok seroprevalans çalışmasında kan vericilerinde seropozitiflik oranı %0,3-3,2 arasında bulunmuştur (7).

HCV nükleik asit dizi analizine göre altı ana genotip tanımlanmıştır. Genotip tayini, kalıcı virolojik yanıt oranının tahmin edilmesine ve tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olur (4,8).

İnterferon α ilk kez 1986 yılında non-A non-B hepatit tedavisinde kullanılmaya başlanmış, interferon α monoterapisine zayıf yanıt görülmesi ve yüksek nüks oranları nedeniyle 1998 yılında interferon α ile ribavirin kombinasyon tedavisi uygulanmaya başlanmıştır (9).

İnterferon uygulamasının dezavantajları nedeniyle polietilen glikol (PEG) interferonlar geliştirilmiş, bu sayede interferonların plazma yarı ömrü uzatılmıştır. Klinikte kronik C hepatiti tedavisinde kullanılmak amacıyla iki pegile interferon, iki farklı firma tarafından geliştirilmiştir. Bunlar; Peginterferon α -2b (Peg-Intron, Schering Plough) ve Peginterferon α -2a (Pegasys, Roche)'dır (1).

Peginterferon tedavisi ile kalıcı virolojik yanıt oranlarında standart interferon tedavisine göre belirgin yükselme olduğu görülmektedir (1). Ayrıca peginterferon α -2a alan hastalarda tedavi sırasında sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYAK) interferon α -2a alan hastalara göre daha iyi bulunmuştur (10). İnterferon tedavisiyle kalıcı virolojik cevap sağlanan hastalarda SİYAK'da da belirgin düzelme gözlenmiştir (11).

Bu çalışma; Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilen kronik C hepatiti hastalarında tedavide kullanılan pegile interferon tedavilerinin yaşam kalitesi üzerine etkisini belirlemek amacıyla planlanmıştır.



GENEL BİLGİLER:

HCV Filaviridae ailesinde yer alan, zarflı, tek zincirli, küresel bir RNA virüsüdür. Yakın zamanda hepacivirus cinsinin tek üyesi olarak sınıflanmıştır. Tek iplikçikli RNA yaklaşık 3000 aminoasit içeren tek bir poliprotein sentezler. HCV poliprotein bölünerek zarf glikoprotein (E1 ve E2), nükleopeptid protein (Core, C) gibi yapısal proteinleri ve çeşitli yapısal olmayan proteinleri (NS2, NS5) oluşturur (1).

İnfekte bir kişide HCV nükleik asit diziliminde heterojenlik sıklıkla bulunabilir (quasispecies). Aynı zamanda infekte farklı kişilerden 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 tanımlanmıştır. Genotiplerin nükleik asit dizilişlerinde %30–50 kadar farklılık vardır. Genotip tayini, kalıcı virolojik yanıt oranının tahmin edilmesine ve tedavi süresinin belirlenmesine yardımcı olur (4,8). HCV genotiplerinin coğrafi bölgelere göre dağılımında 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 Birleşik Devletleri (ABD) ve Kuzey Avrupa Devletleri'nde yaygındır. Genotip 3a Avustralya, Güney Asya'da yaygınken, genotip 4 Mısır ve Orta Afrika'da yaygındır (12). Ülkemizde de en yaygın genotip 1b görülmektedir (13,14).

HCV replikasyonu hepatositlerde yapılır. Bazı çalışmalarda HCV RNA T hücrelerinde, B hücrelerinde ve monositlerde de gösterilmiştir (3). HCV'nin günlük üretilen virüs miktarı hızlı bir turnover ile birlikte 10^{10} – 10^{12} viriondur ve virüs yarı ömrü iki–üç saattir (1).

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü kronik HCV taşıyıcısıdır. Bu oran "human immunodeficiency virus" (HIV) enfeksiyonunun 4 katıdır (5). Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminine göre dünya çapında 170–200 milyon kişi kronik HCV enfeksiyonuna sahiptir (1). CDC'nin tahminine göre, her yıl 25000–30000 yeni vaka olduğu bildirilmektedir (6). ABD'de yaklaşık 4 milyon Amerikalı HCV için

seropozitifdir, bu tüm nüfusun %1,8'ini yansıtır. Takipte olmayan kişilerle bu oranlar daha da artacaktır (3). HCV, kronik karaciğer hastalarının %25-30'unun, karaciğer nakli olan hastaların %40'ının nedenidir (15). Kronik hepatit C infeksiyonu siroz ve HSK'nin en sık nedenleri arasındadır. Gelecek birkaç yıl içerisinde HCV kaynaklı karaciğer yetmezliği ve HSK'den ölüm oranları Akkiz İmmünyetmezlik Sendromu (AIDS) sonucu ölenlerden daha yüksek olacaktır. Akut viral hepatitlerin %20'sinin, kronik hepatitlerin ise %70'inin nedeni HCV infeksiyonlarıdır. Akut infeksiyonların yaklaşık %85'inin kronikleşmesi hastalığın öneminin en iyi göstergelerinden biridir (5).

Tablo I'de bazı ülkelerde genel nüfus ya da kan vericilerinde anti-HCV seroprevalans oranları gösterilmiştir (16). Batı ülkelerinde HCV infeksiyon insidansı azalmaktayken az gelişmiş olan ülkelerde insidans hala yüksektir. Bu durumun ana nedeni kontrolsüz kan nakilleri ve güvensiz parenteral uygulamalardır (17).

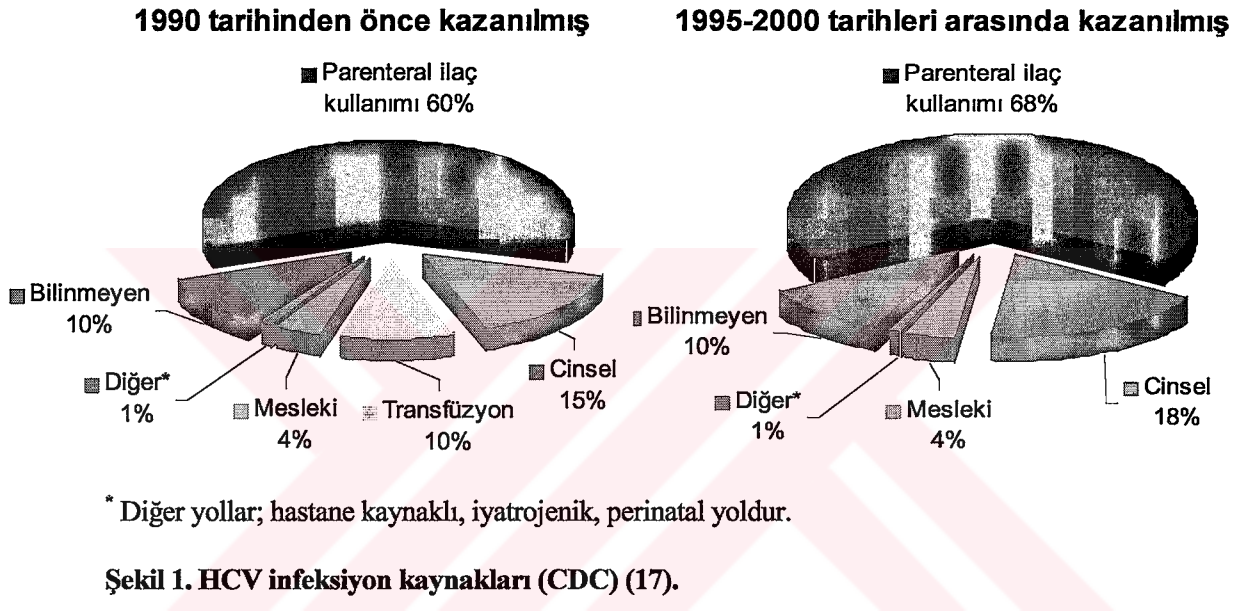
Tablo I. Bazı ülkelerde genel nüfus ya da kan vericilerinde anti-HCV seroprevalans oranları (16)

Endemik yapı	Ülke	Seroprevalans (%)
Düşük endemik (%0-2,5)	Hong Kong	0,5
	İsveç	0,7
	Avustralya	0,8
	Güney Afrika	0,9
	ABD	1,8
	Etiyopya	2,0
	Tayvan	2,5
Orta endemik (%2,5-5)	Yemen	2,6
	Güney Sudan	3
	Peru	3
	Japonya	4
	Senegal/Tunus/Burundi	4
	Kiribati	5
Yüksek endemik (>%5)	Filipinler	5
	Zaire	6
	Libya	8
	Mısır	14
	Kamerun	15

Günümüzde; HCV ile infekte kişilerin çoğu 10–20 yıl önce, virüsü ortaya koyacak testlerden önce hastalığı kazanmışlardır. Potansiyel risk faktörlerinin tanımlanması ve kan naklinin güvenliliğinin artırılması son yıllarda HCV enfeksiyon insidansının belirgin şekilde azalmasına neden olmuştur. Çoğu akut HCV enfeksiyonunun kronikleşmesi kronik HCV enfeksiyonunun prevalansında düşüş olmamasına neden olmuştur. Hastalığın yavaş ilerlemesi kronik enfeksiyonun sonuçlarını yeni yeni görmemizi sağlamıştır. ABD’de kronik HCV enfeksiyonuna bağlı oluşan siroz nedeniyle yılda 8000–12000 ölüm oluşmakta ve bu karaciğer nakli için endikasyon oluşturmaktadır. HCV enfeksiyonlu kişilerin yaşlanması ve doğal ölümüyle 2040 yılında kronik HCV enfeksiyonu prevalansı yavaş yavaş azalacaktır. Önümüzdeki 20 yılda siroz komplikasyonu belirgin artacak, karaciğer yetmezliği %106, HSK %81, karaciğer ilişkili ölümler %180 artacaktır (18). Ne yazık ki gelişmekte olan ülkelerde hepatit C nedeniyle ölüm, yetersiz tanı ve tedavi nedeniyle artmaktadır (4). Türkiye’de yapılan birçok seroprevalans çalışmasında kan vericilerinde seropozitiflik oranı %0,3–3,2 arasında bulunmuştur. Yüksek risk grubunda bulunan hemodiyaliz hastalarında ise bu oran %14–82 arasında saptanmıştır (7).

HCV, kan yoluyla bulaşan non–A non–B hepatitlerinin en önemli etkenidir (2). HCV enfeksiyonunun ana bulaşma yolu parenteraldir. Birçok hastada damar içi ilaç bağımlılığı ya da anti HCV testi öncesi dönemde kan veya kan ürünleri transfüzyonu vardır (19). Kan transfüzyonu ilişkili vakalar belirgin şekilde azalmaktayken, parenteral ilaç kullanımı kaynaklı vakalar artmaktadır (17). 1989 yılında transfüzyon sonrası hepatitlerde %85, kan ürünü alan hemofili hastalarında %60–80, daha öncesinde kan transfüzyonu olan kronik karaciğer hastalarında %60–70, damar içi ilaç bağımlılarında %50–70 anti–HCV antikor varlığı gösterilmiştir. Hemodiyaliz, organ nakli, dövme yaptırma, steril olmayan bıçak ve iğnelerin kullanımı HCV yayılımında diğer parenteral yollardır. İğne batmasını takiben %1,8 risk bildirilmiştir. HCV enfeksiyonunun bulaşmasında cinsel yol sınırlı rol oynamaktadır. Fahişeler, homoseksüeller ve cinsel geçişli hastalık

taşıyanlarda HCV infeksiyonu düşük oranda saptanmıştır. HIV pozitifliğinin HCV geçişini kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Vertikal geçiş oranı %6'dan düşüktür. Annede HIV pozitif 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 (19). Şekil 1'de CDC'nin HCV infeksiyonu kaynakları gösterilmiştir.

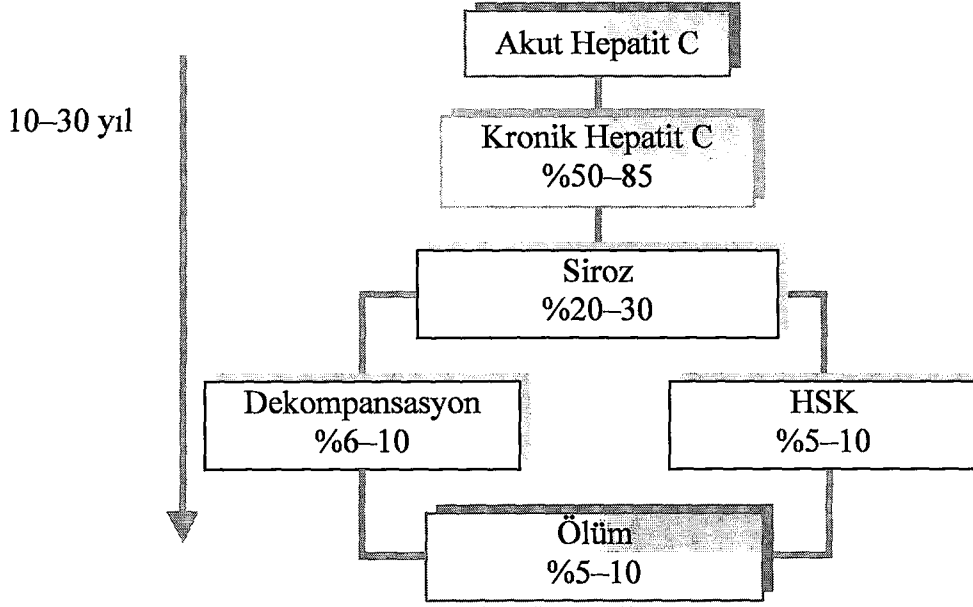


Şekil 1. HCV infeksiyon kaynakları (CDC) (17).

HCV'nin artropod aracılığı ile bulaşıp bulaşmadığı da araştırılan konulardandır. Yapılan çalışmada HCV sivrisineklerde replike olmamış ve beslenme esnasında bulaşma saptanmamıştır (20).

HCV İNFEKSİYONUNUN DOĞAL SEYRİ

HCV infeksiyonuna bağlı farklı klinik tablolar söz konusudur. HCV; siroz, gastrointestinal kanama, karaciğer yetmezliği, HSK, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer naklinin en önemli nedenlerindedir (4). Şekil 2'de HCV infeksiyonunda klinik tablolar gösterilmiştir (1).



Şekil 2. HCV infeksiyonunda klinik tablolar (1).

HCV infeksiyonunun doğal seyrini tam olarak bilmek zordur. Prospektif 20-50 yıllık izlem gerekir. Araştırmalarla elde edilen sonuçlar; akut HCV infeksiyonunun %80 belirtisiz (anikterik) geçirildiğini ve kronikleşme oranının da %80 civarında olduğunu göstermektedir. Kronikleşen hastaların yaklaşık %20'sinde siroz gelişir ve sirotik evredeki hepatit C hastalarında HSK insidansı %3 civarındadır (21). Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi kronik HCV infeksiyonunda tarihi öneme sahiptir. HCV identifikasyonundan önce non-A non-B hepatit, sürekli yüksek ALT düzeyiyle tanımlanırdı. HCV RNA testinin yaygın kullanımıyla kronik hepatit C infeksiyonlu hastalarda tahmini %25 kalıcı normal ALT seviyesi olduğu ve birçok hastada sınırda normal ALT seviyesi olduğu görüldü (22). Kalıcı normal ALT seviyesi olan hastaların tedavisi klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir. Fakat hastaların çoğunda ALT seviyesinde anormallik ve geniş dalgalanmalar görülür (23).

Bazı özellikler hastalığın doğal seyrini olumsuz etkilemekte ve siroza gidişi hızlandırmaktadır. Birçok virüs ilişkili ve hasta ilişkili faktör tedaviye kötü virolojik yanıtla ilişkilidir. HCV genotip 1 ve tedavi başındaki viral yük fazlalığı, tedaviye yanıtı azaltan ana virüs ilişkili faktörlerdir. Kalıcı virolojik yanıt; genotip 1 ile infekte hastalarda, genotip 2 veya 3 ile infekte hastaların yarısı kadardır.

Muhtemelen genotip 4, 5 ve 6 virolojik yanıt açısından genotip 1'e benzemektedir. Tedavi öncesi viral yük miktarı, tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde bağımsız bir işarettir, aynı zamanda tedavi etkinliğini ölçmemizi sağlar. Yapılan birçok çalışmada 800000 "international unit" (IU)/ml üstündeki değerler yüksek viral yük olarak tanımlanmıştır. Daha önceki tedaviye yanıtı azaltan hasta ilişkili faktörlerdir (24). Kadınlarda ve çocuklarda HCV enfeksiyonu daha selim seyirlidir. Hem akut enfeksiyondan iyileşme oranları daha yüksek (%30-45), hem de siroza ilerleme riski (<%10) daha düşüktür (25,26). Tablo II'de kronik C hepatitinin seyrini etkileyen faktörler verilmiştir (1).

Tablo II. Kronik C hepatitinin seyrini etkileyen faktörler (1)

İnfeksiyon yaşı
Cinsiyet
İrk
HIV/HBV*
Alkol kullanımı
Sigara içme
Hemokromatozis
Nonalkolik steatohepatit/Obezite
Schistosomiazis
Genetik (HLA klas II antijen ekspresyonu temeliyle)
ALT düzeyi

* Hepatit B virüs

Kronik C hepatitinden siroz ve HSK gelişmesine giden süre retrospektif çalışmalarla belirlenebilir. İlk HCV enfeksiyonu (transfüzyon sonrası veya damar içi ilaç bağımlılığı gibi) zamanı bilinen hastalarda, başlangıç ile takip biyopsilerinde kronik hepatit, siroz ve HSK saptandığı tarih arasındaki süre birçok çalışmada benzerdir (27). Tong ve arkadaşlarının (27) yapmış olduğu çalışmada gözlenen, kronik C hepatitinin doğal seyri tablo III'de verilmiştir.

Tablo III. Kronik C hepatiti doğal seyri (27)

Kronik C hepatiti için geçen süre	18,4 yıl
Karaciğer sirozu için geçen süre	20,6 yıl
HSK gelişmesi için geçen süre	28,3 yıl

HANGİ HASTALAR TEDAVİ EDİLMELİ?

Klasik olarak HCV RNA pozitif, ALT düzeyi yüksek ve biyopside kronik hepatiti olan hastalar tedavi adayıdır. 1997 [“National Institutes of Health” (NIH)] ve 1999 [“European Association for the Study of the Liver” (EASL)] yıllarında yapılan 2 uzlaşma toplantısında; ciddi kronik C hepatiti olan hastaların, yani biyopside orta–ağır nekroinflamatuvar aktivite ile evre 2–3 fibrozisi (periportal fibroz septalar veya portal–portal, portal–santral fibroz bantların gelişmesi) olan kişilerin progresif bir seyirle siroza ilerleme riski yüksektir ve tedavi edilmesi gerekir denilmiştir. Diğer taraftan biyopside minimal–hafif nekroinflamatuvar aktivite ve evre 0–1 arası fibrozis saptanan kişilerle, hastalığı ilerlemiş yani siroz gelişmiş hastalarda tedavi kararının hastaya göre verilmesi görüşü benimsenmiştir (23,28). ALT düzeylerinde dalgalanma görülebileceği için ALT düzeyi normal olan olgularda altı ay ara ile ALT kontrolü yapılmalıdır (28). ALT düzeyi normal olan olgularda HCV RNA pozitif olsa bile tedavi endikasyonu yoktur (29).

KRONİK C HEPATİTİ TEDAVİSİ

Kronik HCV infeksiyonunda antiviral tedavinin amacı; HCV replikasyonunun, fibrozis gelişiminin önlenmesi ve hastalığın remisyonunun sağlanarak, siroz ve HSK gibi geç komplikasyonların önlenmesidir (23).

Karaciğer biyopsilerinde kronik hepatit saptanmış, aktif viral replikasyon gösteren (HCV RNA yüksekliği) ve ALT düzeyinde 1,5 kat veya daha fazla artış 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 (29,30). Kompanse sirozlu hastalarda da interferon ve ribavirin tedavisi endikasyonu olduğu gösterilmiştir (31).

Tedaviye yanıtın en önemli ölçütü HCV RNA kaybı olduğundan, tedavi öncesi her hastada sağlıklı yöntemlerle HCV RNA (mümkünse genotip ve viral yük) bakılmalıdır. Araştırma amacı yoksa ülkemizde HCV RNA pozitif her hasta genotip 1b gibi kabul edilerek tedavi edilmelidir (32).

Kalıcı virolojik yanıt; hem tedavi sonunda hem de tedavi sonrası altıncı ayda dolaşımında HCV RNA'nın duyarlı bir test ile tespit edilmemesi olarak tanımlanmıştır. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın kaybolması ya da 100 kat azalması erken virolojik yanıt olarak tanımlanır. Tedavi sonu yanıt; tedavi sonunda HCV RNA'nın tespit edilmemesiyle, nüks; tedavi sonu yanıtı olan kişide HCV RNA'nın tekrar tespit edilmesiyle tanımlanır. Tedaviye rağmen HCV RNA'nın sabit kalması yanıtızlık, HCV RNA miktarının azalmasına rağmen tespit edilemeyen duruma gelmemesi kısmi yanıt olarak tanımlanır (3). Uzun süreli izlem sonuçları, kalıcı yanıtın hastaların %95'inde korunduğunu göstermektedir (33). Kalıcı yanıtı hastaların hemen tamamında karaciğer dokusunda da HCV RNA'nın kaybolduğu ve bunun HCV enfeksiyonunun eradikasyonu anlamına geldiği belirtilmiştir. Bir diğer araştırma ise serum HCV RNA ile hepatik HCV RNA arasında çok iyi bir korelasyon olduğunu, kalıcı virolojik yanıtı olan hastaların %98'inde hepatik HCV RNA'nın da negatif olduğunu göstermiştir (34).

İnterferon α ilk kez 1986 yılında HCV izolasyonundan 3 yıl önce non-A non-B hepatit tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (9). İnterferonların HCV viral replikasyonu üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. İnterferon direk olarak antiviral değildir, ancak virüs ile karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımına neden olur. İlk basamakta interferon hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır. İnterferon α ve interferon β reseptörleri birbirine benzerdir, fakat interferon γ reseptörleri farklıdır. Virüs ve hücre tipine bağlı olarak interferonların antiviral etkisi; viral penetrasyonun veya tomurcuklanmanın, mRNA'nın sentez veya metilasyonunun, viral proteinlerin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. İnterferonun etkisi ile ortaya çıkan proteinler arasında en iyi bilinenleri; 2'-5' oligoadenilat sentetaz (OAS), RNA bağımlı protein kinaz veya

protein kinaz (PKR) ve Mx proteinidir. Bunların her biri özel karakterlere sahiptir (35). 2'-5' OAS multienzim sistemi üç ayrı birimden oluşur; 2'-5' OAS, endonükleaz RNAaz ve 2'-5' oligoadenilat fosfodiesteraz. 2'-5' OAS sistemi hem hücrel hem de viral tek zincirli RNA'yı bölmek için latent hücrel endoribonükleazları aktive eden adenilat oligomerlerinin yapımına neden olur (36). PKR bir çok hücrede sitoplazmada bulunur, kısmen de nükleusta yer alır, normalde inaktiftir. İnterferonlarla uyarıldığında hızlı bir şekilde salınır, istirahat halindeki seviyesinin 5-10 katına ulaşır. PKR çift zincirli RNA ile aktive olur. PKR, protein sentezinde görev yapan bir protein olan ökaryotik başlatma faktör-2'yi fosforile ve aktive eder. Fosforilasyon, interferonun veya çift zincirli RNA'nın kontrolü altındadır. Bu protein hücre içinde birçok değişikliğin oluşmasını tetikler, bunun sonucunda viral protein sentezi inhibe olur. PKR diğer yandan hücre proliferasyonunu düzenler, tümör baskılayıcı olarak rol oynar (35). MxA proteini, ortomiksovirus ve paramiksovirus gibi bazı virüslerin etkisini kısmen inhibe edebilir. Mx1 proteinin gerçek etki şekli tam olarak bilinmemektedir. Fakat viral polimerazın aktivitesini etkilediğine inanılmaktadır (37). İnterferonlar viral infeksiyonlarda direk antiviral etki ve infeksiyona immun yanıtı düzenleyerek etkilerini gösterirler. İnterferonlar; major histokompatibilite kompleks antijenlerinin sunumunu ve sitotoksik T lenfositlerinin litik etkilerini arttırarak antiviral etkiye neden olurlar (36).

İnterferon tedavisi psikoz ya da ciddi depresyon gibi altta yatan hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Tablo IV'de interferon tedavisinin kontrendikasyonları verilmiştir (23,28,29).

Tablo IV. İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları (23,28,29)

Kesin kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Psikoz ya da ciddi depresyon, Nötropeni ve/veya trombositopeni, Karaciğerden başka organ nakli, Belirtili kalp hastalığı, Dekompanse siroz, Kontrol edilemeyen nöbetler, Gebelik.	Kontrolsüz diyabetes mellitus, Kontrolsüz hipertansiyon, Retinopati, Psoriasis, Otoimmün hastalıklar ve otoimmün tiroidit.

6–12 ay süreyle 3–10 milyon ünite/haftada 3 gün interferon α monoterapisi ile hastaların %15–20'sinde kalıcı HCV RNA kaybı sağlanır ve bu oran genotip 1 vakalarda %5–15 civarındadır (4,38).

İnterferon α monoterapisine zayıf yanıt görülmesi ve yüksek nüks oranları nedeniyle 1998 yılında interferon α ile ribavirin kombinasyon tedavisi uygulanmaya başlanmıştır (9). Ribavirin, 1970 yılında sentezlenmiş bir pürin nükleozid analogudur. Klinik izlemlerde ribavirin monoterapisi, kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda serumdaki HCV düzeyine çok az etkili olurken, ALT düzeyinde önemli miktarda düşmeye neden olmuştur. Ribavirin ile interferon α klinik sinerjik etki sağlamıştır. Ribavirinin etki mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Ribavirin T hücre fenotipini tip 2'den tip 1'e dönüştürerek konak T hücre ilişkili bağışıklığı 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 (39)

HCV viral kinetiği (virüs üretimi ile temizlenmesi arasındaki ilişki ve tedavinin etkisi) ile ilgili araştırmalar, kombine tedavi yapılan hastalarda viral yükün azalması ile ilgili olarak; süratli bir ilk faz ile çok daha yavaş bir ikinci fazdan bahsetmektedir. İlk faz; genellikle tedavinin ilk 24 saati veya ilk günlerinde, kanda serbest dolaşan viral partiküllerin süratle azaldığı evredir. İkinci faz; haftalar süren, HCV ile infekte hepatositlerin temizlendiği evredir. Ribavirinin bu ikinci fazdaki viral temizlenmede etkili olduğu (Th1 inflamatuvar yanıtı yani hücrel immünite aracılığı ile viral temizlenmeyi arttırarak) ve böylece tedaviye yanıtlı hastalarda nüksün önlenmesini sağladığı ileri sürülmektedir (40–43).

Ribavirin monoterapisi KHC tedavisinde etkili bulunmamış ama interferon α ile birlikte kullanımının viral replikasyon üzerine daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Kalıcı virolojik yanıt tek başına 48 hafta interferon α kullanan

hastalarda %13–29 iken, interferon α ile ribavirin kombine tedavisinde %38–51'dir (44–47).

İnterferon α ile ribavirin kombine tedavisi, interferon α tedavisinden sonra nüks eden vakalar veya interferon α tedavisine yanıtız kalanlarda da tek başına interferon tedavisine göre etkili bulunmuştur. Daha önce tek başına interferon α tedavisi alan cevapsız hastalarda, tek başına interferon α ile kalıcı virolojik yanıt %5 iken, interferon α ile ribavirin kombine tedavisinde bu oran %20–49'dur (48,49).

Bu sonuçlardan sonra bütün dünyada ve ülkemizde interferon α ile ribavirin kombine tedavisi, kronik C hepatitinin standart (özellikle genotip 1b vakalar için) tedavisi haline gelmiştir.

Klasik interferon'lar (interferon α -2a ve interferon α -2b) cilt altı uygulama sonrasında bir-sekiz saatte tepe düzeyine ulaşır ve hızla vücuttan uzaklaştırılır (atılım yarı ömrü üç-sekiz saat), 24 saat sonra vücutta interferon saptanamaz. Fakat viremi 24–48 saat sonra tekrarlar. Bu nedenle klasik interferonların sık aralıkla (haftada üç defa veya her gün) yapılması gerekir ve kan düzeylerinde dalgalanma görülebilir. Kan düzeylerinde değişme antiviral etkinin azalmasına neden olur. Viral yükün sürekli baskı altına alınması tedavi başarısını artırır. Klasik interferon tedavisinin bir başka dezavantajı interferon uygulaması ile ortaya çıkan yan etkilerdir. Özellikle interferon serum tepe düzeyine ulaştığı zaman yan etkilerde de artma görülür (50). İnterferon uygulamasının bu dezavantajları nedeniyle yapılan araştırmalar sonucu PEG interferonlar geliştirilmiştir.

Pegilasyon bir protein molekülünün mono-metoksi polietilen glikol molekülüne kovalen olarak bağlanması işlemidir (51). PEG'ler suda çözünebilen, inert, toksik ve immunojenik olmayan güvenli polimerlerdir (52).

Pegilasyon yapılan proteinlerin özellikleri; PEG'in yapısı ve zincir sayısına, molekül ağırlığına, PEG'in proteine bağlanma bölgesine ve kullanılan kimyasal yöntemlere göre değişir (53). Protein pegilasyonu ile ilgili iki önemli nokta vardır: PEG protein konjugatının büyüklüğü ve PEG molekülünün hangi spesifik

aminoasite konjuge edileceği. PEG protein konjugatının moleküler boyutu “stokes” yarıçapı ile ölçülür. Pegilasyon, proteinin molekül ağırlığını ve “stokes” yarıçapını artırır. PEG’in moleküler boyutu ile pegile olan molekülün in vivo yarı ömrü arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. PEG polimerinin “stokes” yarıçapı ile pegile olan molekülün glomerüler filtrasyon hızı arasında tersine bir bağıntı olduğu gösterilmiştir. “Stokes” yarıçapı 5 kDa olduğu zaman böbrekten arınma kolay olurken, 20 kDa’a eşdeğer veya daha büyük olanlarda ya hiç olmamakta ya da çok yavaş olmaktadır. Böylelikle tedavi amacıyla kullanılacak olan proteinin serum yarı ömrü uzar. Ayrıca pegile olan molekül proteolize dayanıklı hale gelir ve antijenitesi azalır. PEG’in molekül ağırlığı artıkça pegilasyonun yarı ömrü artar, biyolojik aktivite azalır (51).

Pegilasyonun önemli bir dezavantajı, konjuge edilen proteinin spesifik biyolojik aktivitesinin azalmasına neden olmasıdır. Aktivitedeki azalma konjuge edilen PEG molekülü sayısı ve büyüklüğüyle orantılıdır (51). Aktivitedeki azalma farmakokinetik eğri altında kalan alanın büyümesiyle telafi edilir. Ayrıca PEG konjugasyonu ile maddelerin çözünürlüğü artar (54).

PEG’in vücutta metabolizması hakkında sınırlı bilgiler vardır. PEG’in vücutta sitokrom P-450 oksidasyon yoluyla; keton, ester, aldehit gruplarına dönüştüğüne dair işaretler vardır. Küçük molekül ağırlığı olanlar safra ile atılır (55).

Pegilasyon bugüne kadar interlökin-2, adenozin deaminaz, L-asparaginaz, granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve insan büyüme hormonu gibi çeşitli moleküllere uygulanmış ve tedavide başarıyla kullanılmaları sağlanmıştır (56).

Pegilasyon işlemi, plazma yarı ömrünü uzatmak üzere interferonlara da uygulanmıştır. Klinikte kronik C hepatitinde kullanılmak amacıyla iki pegile interferon, iki farklı firma tarafından geliştirilmiştir. Bunlar; Peginterferon α -2b (Peg-Intron, Schering Plough) ve Peginterferon α -2a (Pegasys, Roche)’dır (1). Peginterferon α -2b; interferon α -2b’nin 34. pozisyonundaki histidin aminoasitinin, 12 kd ağırlığında tek zincirli bir mono-metoksi PEG molekülüne

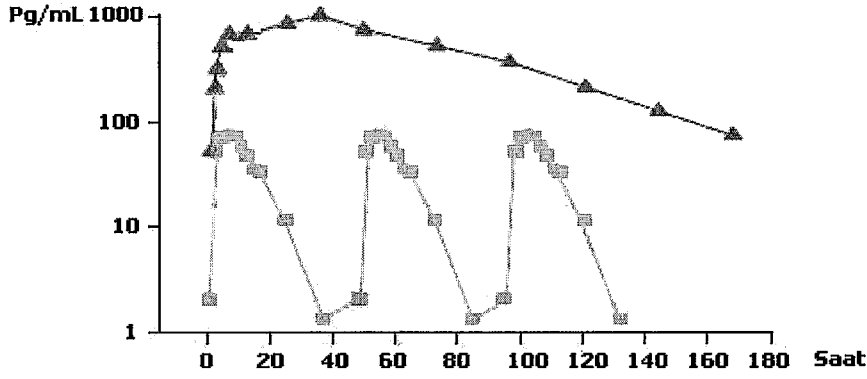
konjugasyonu ile oluşturulmuştur. Peginterferon α -2a ise; interferon α -2a'nın 4 major pozisyonel izomer (Lys31, Lys121, Lys131, Lys134) içeren 40kd ağırlığında dallı mono-metoksi PEG molekülüne konjugasyonu ile oluşturulmuştur (51). Tablo V'de Peginterferon α -2b ve Peginterferon α -2a'nın biyokimyasal ve biyolojik özellikleri gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi peginterferon α -2b'nin spesifik aktivitesi interferon α -2b'ye göre %28; peginterferon α -2a'nın ise interferon α -2a'ya göre %7 saptanmıştır. İki peginterferon α 'nın farklı spesifik aktivite göstermesi, farklı boyuttaki PEG moleküllerinden ve farklı pegilasyon bölgesinden kaynaklanmaktadır.

Tablo V. Peginterferon α -2b ve Peginterferon α -2a'nın biyokimyasal ve biyolojik özellikleri (51)

Özellik	Peginterferon α -2b	Peginterferon α -2a
İnterferon	İnterferon α -2b	İnterferon α -2a
PEG molekülü	Tek 12 kDa düz zincirli polimer	40 kDa dallı polimer
Pozisyonel izomerler	His ³⁴ , Cys ¹ , Lys ¹²¹ , Lys ³¹ , Lys ⁴⁹ , Lys ⁸³ , Lys ¹¹² , Lys ¹⁶⁴ , Lys ¹³¹ , Lys ¹³⁴ , His ⁷ , Try ¹²⁹ , Ser ¹⁶³	Lys ³¹ , Lys ¹²¹ , Lys ¹³¹ , Lys ¹³⁴
Antiviral aktivite	%28	%7

Pegilasyon işlemi sayesinde interferon α -2b'nin serum yarı ömrü 7-9 saatten 40 saate çıkarken, interferon α -2a'nın 6-9 saat olan serum yarı ömrü 72-96 saate çıkar (51,57,58).

Farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin araştırıldığı çalışmalarda peginterferon α -2b'nin serum klirensi, interferon α -2b'den 10 kat daha uzun sürede gerçekleşirken enjeksiyon yerinden emilim süresi ve dağılım hacminde belirgin bir farklılık tespit edilememiştir. Peginterferon α -2b'nin maksimum serum konsantrasyonu 48-72 saat devam ettikten sonra yavaş bir atılım ile 160 saat sonra 100 pg/ml'nin altına düşmektedir. Şekil 3'te peginterferon α -2b ve interferon α -2b'nin konsantrasyon zaman eğrileri gösterilmiştir (57).



— İnterferon α -2b 3 milyon U hafta 3 doz — Peginterferon α -2b 1,5 μ g/kg haftada bir

Şekil 3. Peginterferon α -2b ve interferon α -2b'nin konsantrasyon zaman eğrileri (57).

Uygulamanın birinci ve dördüncü haftalarındaki farmakokinetik değerler karşılaştırıldığında peginterferon α -2b'nin kayda değer bir birikim göstermediği, hematolojik yan etkiler gözlenen hastalarda tedavinin kesilmesinin ardından bir hafta içinde hücrelerin normal sayılarına ulaştığı tespit edilmiştir. İnterferon vücuttan büyük oranda (%70–80) renal yolla atılırken, peginterferonun ancak %30'u bu yolla atılmaktadır. Kalan kısmın hücrel interferon reseptörlerine bağlanma ve nonspesifik hepatik metabolizma yoluyla atıldığı düşünülmektedir (57).

Dallanmış PEG'lerin geliştirilmesi ile pegilasyon teknolojisi önemli bir ilerleme kaydetmiştir. Dallanmış PEG–protein konjugatları, düz zincirli PEG konjugatlarına göre termal stabiliteyi arttırmaktadır. 10 kDa dallanmış yapıdaki PEG, asparaginazın antijenitesini 5 kDa düz zincirli PEG ile elde edilen pegilasyona göre on kat azaltmıştır. Aynı şekilde ürikinazın immunojenite ve antijenitesini de azaltmıştır. Bu sonuçlar, dallanmış polimerlerin yüksek molekül ağırlığı ve “şemsiyeye benzer” yapısı ile açıklanan, anti–protein antikorlara ve immuno–komponent hücrelere yaklaşımını önlemesinden kaynaklanmaktadır (59). Dallanmış PEG ile konjuge olan proteinler, düz zincirli PEG ile konjuge olanlara göre enzim proteolizisine karşı daha dayanıklıdır ve bu durum proteinin emilimini artırır (59,60). Ayrıca bu fark maddenin farmakokinetik özelliklerine de etki eder (50). Standart interferon α -2a, düz zincirli (5 kDa) ve dallanmış (40 kDa) PEG

interferon α -2a ile düz zincirli (12 kDa) PEG interferon α -2b 'nin karşılaştırmalı farmakokinetik özellikleri tablo VI'da görülmektedir. Tablodan da görüldüğü gibi dallanmış PEG interferon α -2a'nın yarı ömrü 50 saate ulaşmıştır. Klirens değerlerinde de anlamlı bir azalma görülmüştür.

Tablo VI. İnterferonun farmakokinetiği üzerine PEG zincir yapısının ve büyüklüğünün etkisi (50)

	Standart interferon α	Düz zincirli PEG (5 kDa) interferon α -2a ^a	Düz zincirli PEG (12 kDa) interferon α -2b ^b	Dallanmış (40 kDa) ^c interferon α -2a
t_{max} (saat) ^d	7,3-12	20 ^e	20 ^e	80 ^e
$t_{1/2abs}$ (saat) ^d	2,3	interferona benzer	4,6	50 ^f
Vd (l) ^g	31-73	interferona benzer	interferona benzer	8-12
CL (l/h) ^g	6,6-29,2	2,5-5,0	0,725 ^b	0,06-0,10
$t_{1/2}$ (h) ^g	3-8	54 ^e	54 ^e	65 ^e

t_{max} , maksimum plazma ilaç konsantrasyonuna ulaşma zamanı; $t_{1/2abs}$, emilim yarı ömrü; Vd, dağılım hacmi; CL, sistemik klirens; $t_{1/2}$, atılım yarı ömrü

^a Tek doz 3, 6, 9, 18 milyon ünite cilt altı uygulandığında

^b 24 hafta için haftada bir defa çok doz 0.035-2 μ g/kg cilt altı uygulandığında

^c Tek doz 45-270 μ g cilt altı uygulandığında

^d Cilt altı dozu takiben

^e Eldeki sınırlı bilgidendir dolayı veriler rapor edilememiştir

^f Sadece 1.derece emilim varsayılmıştır

^g Damar içi dozu takiben

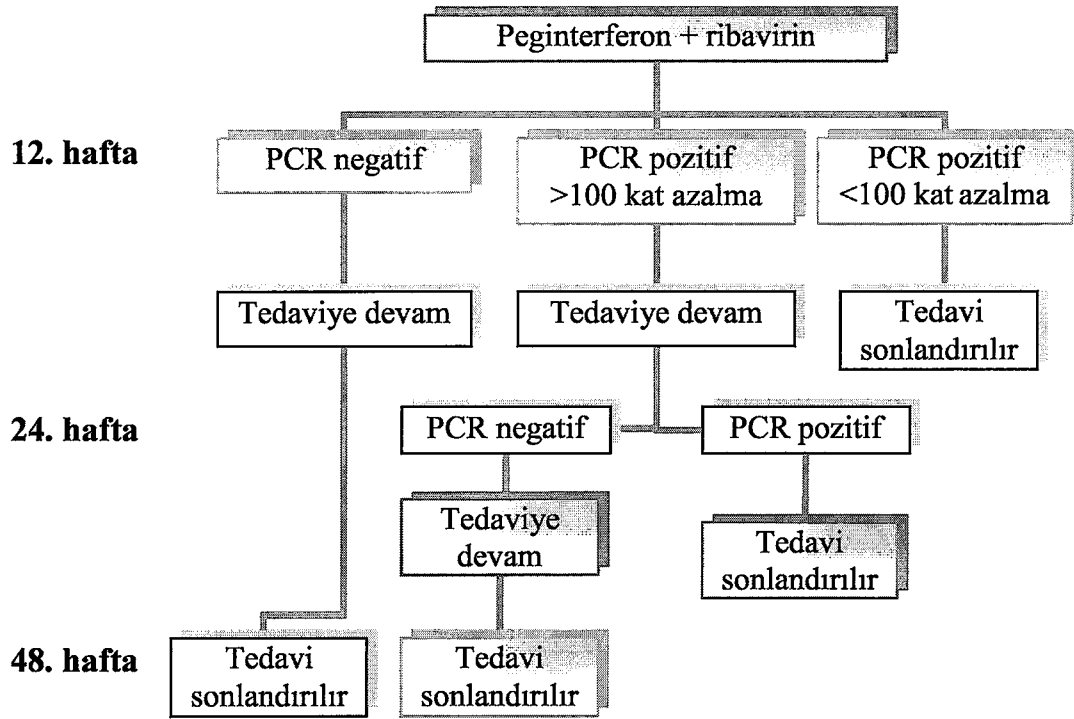
Tek doz peginterferon α -2a uygulanmasının ardından interferon α -2a ile karşılaştırıldığında maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma süresi 7 kat, serum yarılanma ömrü 10 kat uzamıştır (51,58). Virüsü sürekli olarak baskılayan ilaç konsantrasyonu, viral replikasyon hızını düşürdüğü gibi özellikle HIV ve HCV gibi plazma yarı ömrü kısa ve viral turnover hızı yüksek virüslerde viral mutasyon riskini azaltarak direnç gelişimini önlemektedir (41).

Peginterferon α -2a'nın başlıca atılım yolu karaciğer üzerindedir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda atılım %25-45 azalır (51,61). Peginterferon α -2b'nin vücuttan atılımı %30 böbrekler üzerinden olmaktadır. Hastanın böbrek fonksiyonlarında bozulma (kreatinin klirensi 50ml/dk altında) durumunda peginterferon α -2b klirensi yarıya iner (51).

İnterferonun kronik C hepatiti tedavisinde farmakodinamik değerlendirilmesi, vücut sıcaklığı, serum neopterin ve 2'-5' OAS konsantrasyonu

ölçülerek izlenir (51). Serum 2', 5' OAS aktivitesi interferon α -2a'da 24 saatte pik yapıp hızla düşerken; 135 μ g'dan yüksek doz peginterferon α -2a'da 2', 5'OAS aktivitesinde pik 48 saatte oluşmakta, bir hafta boyunca sürmektedir (50,62). Peginterferon α -2b'nin interferon α -2b kadar iyi tolere edildiği görülmüştür. Peginterferon α -2b'nin vücut ısısını yükselttiği, serum neopterin ve 2'-5' OAS konsantrasyonunu arttırdığı, trombosit ve lökosit sayısını (özellikle nötrofilleri) düşürdüğü, ancak bu etkilerin interferon α -2b ile aynı olduğu bildirilmiştir. Peginterferon α -2b tedavisi ile serum 2'-5' OAS düzeylerinde doza bağlı olarak artış gözlenirken, serum neopterin düzeyinde doza bağımlı olmayan artış gözlenmiştir (57).

Peginterferon ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda, 12. haftada viral yanıtın analizi sonucu yanıtız hastalarda tedavi sonlandırılabilir. Bu kurala göre peginterferon ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda 12. haftada kantitatif HCV RNA testi yapılmalıdır. HCV RNA testi negatif olan hastalarda tedavi 48 haftaya kadar devam etmelidir, bu hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranları yüksektir. 12. haftada kalitatif olarak HCV RNA pozitifliği saptandığında, kantitatif ölçüm yapılmalıdır. Tedavi, ancak tedavi başı HCV RNA değerine göre en az 100 kat azalma tespit edildiğinde devam ettirilmelidir. HCV RNA değerlerinde bu şekilde düşme olmayan hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır, bu hastalarda tam tedaviyle kalıcı virolojik yanıt oranları son derece düşüktür. 12. haftada başlangıç HCV RNA değerine göre en az 100 kat azalma tespit edilen hastalarda 24. haftada kalitatif HCV RNA çalışılmalı eğer sonuç negatif gelirse tedavi 48. haftaya kadar sürdürülmelidir. Şekil 4'de kronik hepatit C tedavisinde peginterferon ile ribavirin kombinasyon tedavisinin sonlandırılması kuralları gösterilmiştir (63).



Şekil 4. Kronik hepatit C tedavisinde peginterferon ile ribavirin kombinasyon tedavisinin sonlandırılması kuralları (63).

Uygun doz ve sürelerde peginterferon α -2b monoterapisi, interferon α -2b monoterapisinden daha etkilidir. Sirozu olmayan hastalarda peginterferon α -2a'nın standart interferon α -2a'ya göre tedavi sonu virolojik cevap ve kalıcı virolojik cevap bakımından belirgin üstün olduğu görülmüştür (%39'a karşı %19) (64). Kronik HCV ile infekte, daha önce tedavi almış, biyopside siroz tespit edilmiş hastalarda; 180 μ g peginterferon α -2a tedavisi ile bu fark daha da belirginleşmiştir (%30'a karşı %8) (65). Daha önce tedavi almamış hastalarda; peginterferon α -2b 1 μ g/kg tedavisinde kalıcı virolojik yanıtın, interferon α -2b tedavisine göre belirgin üstün olduğu görülmüştür (%25'e karşı %12) (66).

Daha önce tedavi almamış, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda kalıcı virolojik yanıt interferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisine göre belirgin üstündür (%54'e karşı %47). Genotip 1 hastalarda bu farkın daha belirgin olduğu görülmüştür (%42'ye karşı %33). 10,6 mg/kg veya üzerinde ribavirin ile kalıcı virolojik yanıtın %61'e (genotip 1 hastalarda %48) çıktığı belirtilmiştir (5). Daha önce tedavi almamış, peginterferon

α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda da kalıcı virolojik yanıt interferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisine göre belirgin üstündür (%56'ya karşı %44). Genotip 1 hastalarda da önemli fark vardır (%46'ya karşı %36). Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda peginterferon α ve ribavirin kombinasyonu tek başına peginterferon α 'dan daha etkilidir (67).

Tablo VII'de kronik hepatit C hastalarında 48 haftalık interferon temelli tedavilerle elde edilen kalıcı virolojik yanıtlar verilmiştir. Peginterferon tedavisi ile kalıcı virolojik yanıt oranlarında standart interferon tedavisine göre belirgin yükselme olduğu görülmektedir. Ribavirin kombinasyonu ile kalıcı virolojik yanıt oranlarında daha da yükselme olmuştur (50).

Tablo VII. Kronik hepatit C hastalarında 48 haftalık interferon temelli tedavilerle elde edilen kalıcı virolojik yanıtlar (50).

	İnterferon α -2b *	İnterferon α -2b* + ribavirin	Peginterferon α -2b [†] (1,5 μ g/kg)	Peginterferon α -2b [†] (1,5 μ g/kg) + ribavirin	İnterferon α -2a *	Peginterferon α -2a [†] (180 μ g)	Peginterferon α -2a [†] (180 μ g) + ribavirin
Kalıcı virolojik yanıt	%12-19	%38-43 ^a	%23 ^b	Genotip 1: %54 ^c Genotip 2/3: %82	%3 (6 milyon ünite/3 milyon ünite için %19)	%36-39 ^d (siroz olan hastalarda %30 ^e)	%56 ^f Genotip 1: %46 ^g Genotip 2/3: %76 ^h

* 3 milyon ünite haftada 3 doz

[†] Haftada bir doz

^a P \leq 0,001 İnterferon α -2b + ribavirin ile interferon α -2b

^b P \leq 0,001 Peginterferon α -2b ile interferon α -2b

^c P=0,028 Peginterferon α -2b+ribavirin ile interferon α -2b+ribavirin

^d P \leq 0,001 İnterferon α -2a (6 milyon ünite/3 milyon ünite) ile

^e P \leq 0,001 İnterferon α -2a (3 milyon ünite) ile

^f P=0,001 Peginterferon α -2a +ribavirin ile interferon α -2b+ribavirin

^g P=0,016 Peginterferon α -2a +ribavirin ile interferon α -2b+ribavirin

^h P=0,008 Peginterferon α -2a +ribavirin ile interferon α -2b+ribavirin

Kronik C hepatiti tedavisinde, histolojik yanıt genellikle viral yanıtla eşlik etmektedir. Peginterferon α -2a tedavisi, interferon α -2a tedavisine kıyasla anlamlı fark oluşturarak, %54 histolojik düzelme sağlamıştır (65).

Kronik C hepatitinde peginterferon α tedavisinin kalıcı virolojik yanıt oranları, interferon α tedavisinde olduğu gibi bazı faktörlere bağlıdır. Çalışmalarda;

genç yaş, kadın cinsiyet, düşük vücut ağırlığı, düşük vücut yüzey alanı, tedavi başında viral yükün düşük olması, ALT'nin yüksek olması, genotip 1 dışı genotip, sirozun yokluğu kalıcı virolojik yanıtla ilişkili bulunmuştur (5,64,65,67).

Bu sonuçlara göre kronik C hepatiti tedavisi için uygulanacak standart tedavi, kontrendikasyonlar dışında peginterferon α ve ribavirin kombine tedavisidir (1,9).

Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi:

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre, SİYAK; sadece hastalığın ve sakatlığın olmaması değil kişinin fiziksel, sosyal ve mental yönden de iyilik halidir. SİYAK aynı zamanda bir kişinin yaşamından tamamıyla tatmin olması ve kendisini genel olarak iyi hissetmesi hali olarak tanımlanabilir. SİYAK; kişinin sağlık durumundan doğrudan etkilenen fiziksel fonksiyonları, somatik duyarlılığı, psikolojik durumu ve sosyal ilişkileri kapsar. Karnofsky ve Burchenal bu kavramın öncüleridir. Kanser hastalarında fizyolojik olmayan değişkenleri değerlendirmeyi önermişlerdir. SİYAK bazı durumlarda klinik olarak yol gösterebilir.

1. Seçilen tedaviler arasında yaşam süresi bakımından küçük farklar olduğunda,
2. Klinik olarak etkili çok fazla strateji olduğu zaman,
3. Belirtisiz ya da hafif belirtili bir hastalığın tedavisi düşünüldüğünde,
4. Tedaviyle toksisite, yaşam süresi, maliyette karşılıklı değişimler oluyorsa,
5. Hasta tıbbi kararını kendisi verecekse,
6. Medikal hastalığı olan hastalarda psikososyal bozuklukların düzeltilmesi amaçlandığında (68).

SİYAK iki ana yöntemle ölçülmektedir. Bunlar “generic” (genel) ölçüm (KF-36) ve hastalık hedefli ölçümdür. Genel ölçüm, toplumun genelinin SİYAK'ına odaklanmış bir yöntemken; hastalık hedefli ölçüm medikal durum ile ilgili SİYAK'a odaklanmış bir yöntemdir. KF-36 formu 10 fiziksel

fonksiyon, 4 fiziksel rol güçlüğü, 3 duygusal rol güçlüğü, 4 enerji, 5 duygusal iyilik hali, 2 sosyal fonksiyon, 2 vücut ağrısı, 5 genel sağlık sorularından oluşur. Her parametrede en fazla 100 puan bulunabilir (69).

Hepatit C'de antiviral tedavi sırasında SİYAK olumsuz etkilenir. Bunun sebebi yorgunluk, miyalji gibi grip benzeri belirtiler, ruhsal durumda, konsantrasyon yeteneğinde, libidoda değişiklikler gibi yan etkilerin hastanın enerjisini, sosyal fonksiyonlarını kötü yönde etkilemesi olabilir (10,70). Peginterferon α -2a alan hastalarda tedavi sırasında SİYAK interferon α -2a alan hastalara göre daha iyi bulunmuştur (10). Ayrıca interferon tedavisiyle kalıcı virolojik cevap sağlanan hastalarda SİYAK'da belirgin düzelme gözlenmiştir (11).



GEREÇ VE YÖNTEM:

01.03.2003 ile 01.04.2005 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Eskişehir Yunussemre Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tedavi gören 40 kronik hepatit C hastası çalışma kapsamına alındı.

Tablo VIII'de hastaların çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri gösterilmiştir.

Tablo VIII. Hastaların çalışmaya alınma ve alınmama kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 18-65 yaş arası erkek ve kadın hasta
- Anti HCV antikor testi pozitifliği
- Ölçülebilir düzeyde serum HCV-RNA pozitifliği
- Son 6 ay içinde en az iki kez bildirilmiş serum ALT yüksekliği
- Daha önce tedavi almamış hastalar ya da tedavi sonrası nüks eden hastalar
- Son 12 ay içinde yapılmış karaciğer biyopsisinde kronik hepatit C ile uyumlu patolojik bulgular (daha önceden tedavi görmemiş hastalar için)
- Doğurgan çağıdaki kadınlar için çalışma ilacının ilk dozundan önceki 24 saat içinde bildirilmiş negatif gebelik testi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Hemoglobin değeri kadınlarda 12 g/dl'den düşük, erkeklerde 13 g/dl'den düşük
 - Kan lökosit miktarı 3000/mm³'den düşük
 - Kan nötrofil miktarı 1500/mm³'den düşük
 - Kan trombosit miktarı 100000/mm³'den düşük
 - Serum total bilirübin miktarı 2,5 mg/dl'den yüksek
 - Serum kreatinin miktarı 1,4 mg/dl'den yüksek
 - Çalışma ilacının ilk dozundan önceki 6 ay içinde herhangi bir sistemik antineoplastik ya da immünomodülatör tedavi
 - Tarama sırasında anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HBC IgM, anti-HIV antikorunun pozitif olması
 - HCV dışında başka bir kronik karaciğer hastalığı (örneğin, hemokromatozis, otoimmün hepatit, metabolik karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, toksine maruziyet) ile ilişkili duruma ait öykü ya da diğer kanıtlar
 - Son 12 ay içinde yapılmış karaciğer biyopsisinde siroz ile uyumlu bulgular olması
 - Serum AFP düzeyleri >100 ng/ml olan hastalar
 - HSK'ye ait belirti ve bulgular
 - Ağır psikiyatrik hastalık öyküsü bulunan hastalar
 - Antikonvülsif tedavi öyküsü
 - İmmün sistemi etkileyen hastalık, fonksiyonel sınırlamaya yol açan kronik pulmoner hastalık, ağır kalp hastalığı, majör organ nakli, malignensi öyküsü, ilaçlarla iyi kontrol edilemeyen tiroid hastalığı öyküsü, ciddi retinopati
 - Hamile ya da emziren kadınlar
 - Çalışmanın başlamasından önceki 1 yıl içinde uyuşturucu ve aşırı alkol kullanımı
-

Hazırlanan izlem formlarına; hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti gibi demografik bilgileri kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi değerlendirilmesinde bilinen hastalık süresi, eşlik eden hastalıklar, hastanın şikayetleri, fizik inceleme sonuçları, daha önce almış olduğu tedaviler ve eşlik eden tedaviler kaydedildi. İzlem formu Ek-1 de verilmiştir.

Hastalar tablo IX'da gösterilen hasta izlem çizelgesine göre izlendi.

Tablo IX. Hasta izlem çizelgesi

Çalışma haftası	Tedavi öncesi	Tedavi dönemi (48 hafta)								Tedavisiz izlem (24 hafta)		
	0	2	4	8	12	24	36	48	4	12	24	
Karaciğer biyopsisi	<input type="checkbox"/>											
Fizik muayene	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>			
Vital bulgular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fertil kadın hastalar için gebelik testi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							Her 4 haftada bir hasta tarafından evde yapılacak idrar testi			
HCV-RNA kantitatif	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, anti-HIV	<input type="checkbox"/>											
Tam kan sayımı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biyokimya *	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tam idrar tahlili	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
AFP [†] , ESH [‡]	<input type="checkbox"/>											
Otoantikörler [§]	<input type="checkbox"/>											
Tiroid fonksiyon testleri	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
KF-36	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Yan etkiler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

* ALT, AST (aspartat aminotransferaz), total bilirubin, direk bilirubin, ALP (alkalen fosfataz), total protein, albumin, BUN (kan üre azotu), kreatinin, kalsiyum, fosfor, kolesterol, trigliserid, glukoz, sodyum, potasyum, klor, ürik asit, LDH(laktat dehidrogenaz), GGT(gama glutamil transpeptidaz)

[†] Alfa fetoprotein

[‡] Eritrosit sedimentasyon hızı

[§] ANA (Anti-nükleer antikor), anti-DNA (Anti deoksiribonükleik asit), ASMA (Anti düz kas antikor), anti-TPO Ab (Anti topoizomeraz Antikor), anti-tiroglobulin Ab

Her iki gruptaki hastalar hasta izlem çizelgesinde de görüldüğü gibi yaşam kalitesini değerlendirmek için KF-36 formunu tedavi öncesi, tedavinin 12. haftası, tedavinin 24. haftası, tedavinin 48. haftası ve tedavi sonu 24. haftasında doldurdular. Böylece hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, enerji, duygusal iyilik hali, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, genel sağlık skorları bulundu. KF-36 formu Ek-2’de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 22 hastaya peginterferon α -2a (Pegasys, Roche) ile ribavirin kombinasyonu verildi. İkinci gruptaki 18 hastaya peginterferon α -2b (PegIntron, Schering-Plough) ile ribavirin kombinasyonu verildi. Tablo X’da kullanılan ilaç dozları gösterilmiştir.

Tablo X. Peginterferon α -2a, peginterferon α -2b ve ribavirin dozları

	< 40 kg	40–64 kg	65–75 kg	76–85 kg	>85 kg
Peginterferon α-2a			180 mcg/hafta		
Peginterferon α-2b	50 mcg/hafta	80 mcg/hafta	100 mcg/hafta	120 mcg/hafta	150 mcg/hafta
Ribavirin		1000 mg/gün		1200 mg/gün	

Tablo XI’de peginterferon ile ribavirin kombinasyon tedavisinde kullanılan doz değişiklikleri gösterilmiştir.

Tablo XI. Peginterferon ile ribavirin kombinasyon tedavisindeki doz değişiklikleri

Laboratuvar değerleri	Ribavirin dozu 600/gün’e indirilir	Peginterferon dozu yarıya indirilir	Kombinasyon tedavisi durdurulur
Hemoglobin	<10 g/dl	–	< 8.5 g/dl
Hemoglobin (stabil kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda)	Tedavi esnasında herhangi bir dört haftalık dönemde hemoglobinde ≥ 2 g/dl düşüş (sürekli doz azaltılması)		Dört hafta süreyle doz azaltılması sonunda < 12 g/dl
Beyaz kan hücreleri	–	< 1500 /mm ³	< 1000 /mm ³
Nötrofiller	–	< 750 /mm ³	< 500 /mm ³
Trombositler	–	< 50000 /mm ³	< 25000 /mm ³
Direk bilirübin	–	–	2,5 x NÜS*
İndirek bilirübin	> 5mg/dl	–	> 4 mg/dl (4 hafta süreyle)
Kreatinin	–	–	> 2,0 mg/dl

*NÜS: Normalin üst sınırı

Tedavinin on ikinci haftasında HCV RNA düzeyinde en az iki logaritmalık azalma olması veya HCV RNA'nın kaybolması erken virolojik yanıt; tedavi sonunda ALT düzeylerinin normal olması biyokimyasal yanıt, HCV RNA'nın negatifleşmesi virolojik yanıt; hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatif olması kalıcı virolojik yanıt; tedavi sonunda HCV RNA'nın pozitif kalması yanıtızlık; tedavi sonu virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesi nüks olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler "SPSS for Windows 11,5" paket programı ile yapıldı. İstatistiksel analizde bağımsız örnek T testi ve ki kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.



BULGULAR:

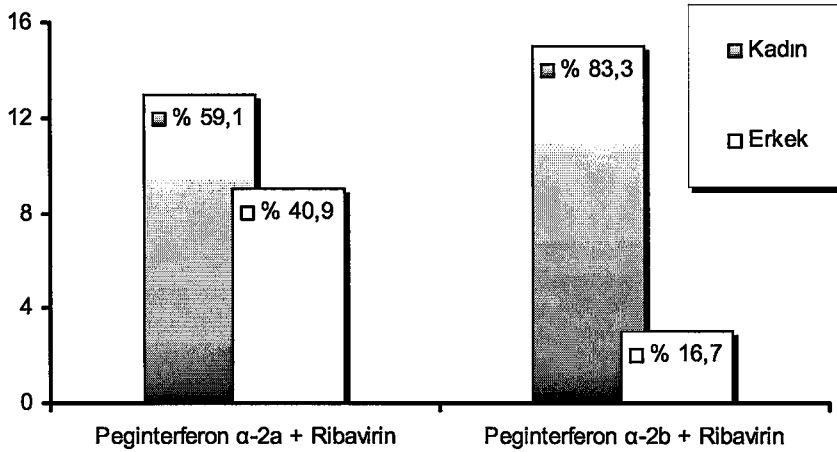
Çalışma grubu

01.03.2003 ile 01.04.2005 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tedavi gören 40 kronik hepatit C hastası çalışma kapsamına alındı.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların 13'ü (%59,1) kadın, 9'u (%40,9) erkekti; peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların 15'i (%83,3) kadın, 3'ü (%16,7) erkekti. Yapılan ki-kare testine göre her iki tedavi grubu arasında kadın-erkek dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunamadı ($p=0,188$). Tablo XII'de her iki tedavi grubunda cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Tablo XII. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalardaki cinsiyet dağılımı.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin	Peginterferon α -2b + Ribavirin	Toplam
Kadın	13 (%59,1)	15 (%83,3)	28 (%70)
Erkek	9 (%40,9)	3 (%16,7)	12 (%30)

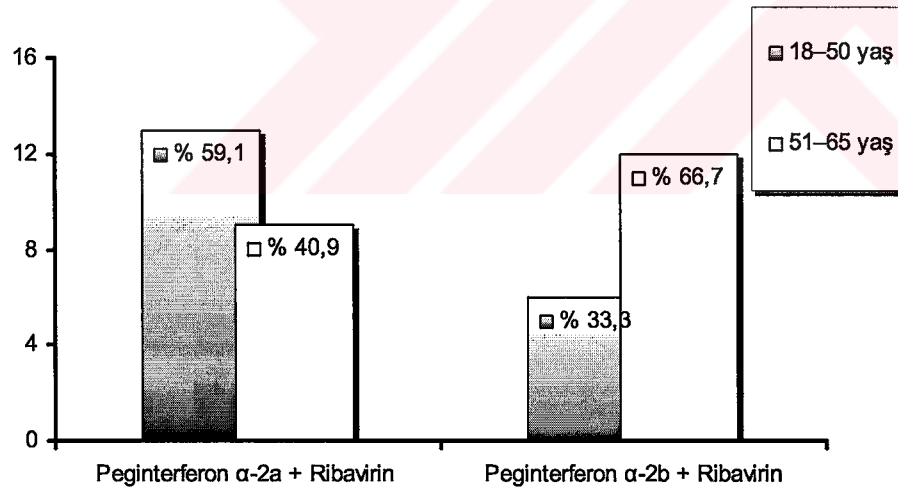


Şekil 5. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalardaki cinsiyet dağılımı.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların 13'ü (%59,1) 18-50 yaş arasında, 9'u (%40,9) 51-65 yaş arasındaydı; peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların 6'sı (%33,3) 18-50 yaş arasında, 12'si (%66,7) 51-65 yaş arasındaydı, 18 yaş ve altı ile 65 yaş ve üstü hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Yapılan ki-kare testine göre her iki tedavi grubu arasında; 18-50 ile 51-65 yaş grubu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunamadı ($p=0,192$). Tablo XIII'de her iki tedavi grubunda yaş dağılımı gösterilmiştir.

Tablo XIII. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalardaki yaş dağılımı.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin tedavisi	Peginterferon α -2b + Ribavirin tedavisi	Toplam
≤ 18	0	0	0
18-50	13 (%59,1)	6 (%33,3)	19 (%47,5)
51-65	9 (%40,9)	12 (%66,7)	21 (%52,5)
≥ 65	0	0	0



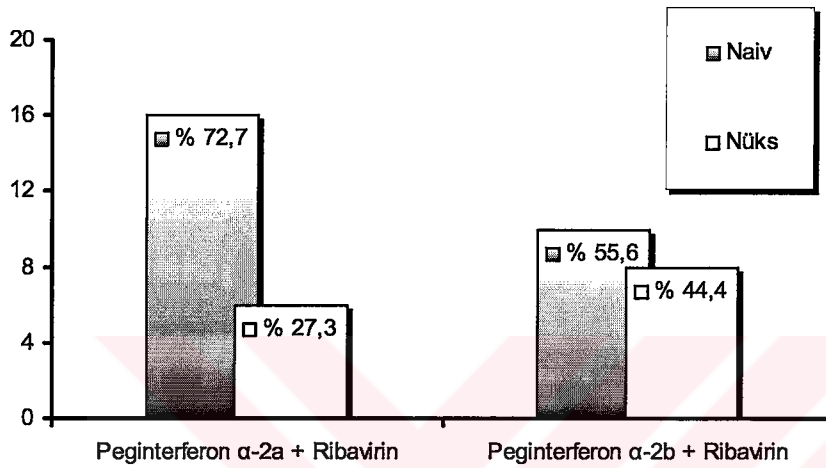
Şekil 6. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalardaki yaş dağılımı.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların 16'sı (%72,7) naiv, 6'sı (%27,3) nükstü; peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların 10'u (%55,6) naiv, 8'i (%44,4) nükstü. Yapılan ki-kare testine göre her iki tedavi grubu arasında naiv-nüks dağılımında istatistiksel olarak

anlamlı düzeyde fark bulunamadı ($p=0,434$). Tablo XIV’de her iki tedavi grubunda naiv–nüks dağılımı gösterilmiştir.

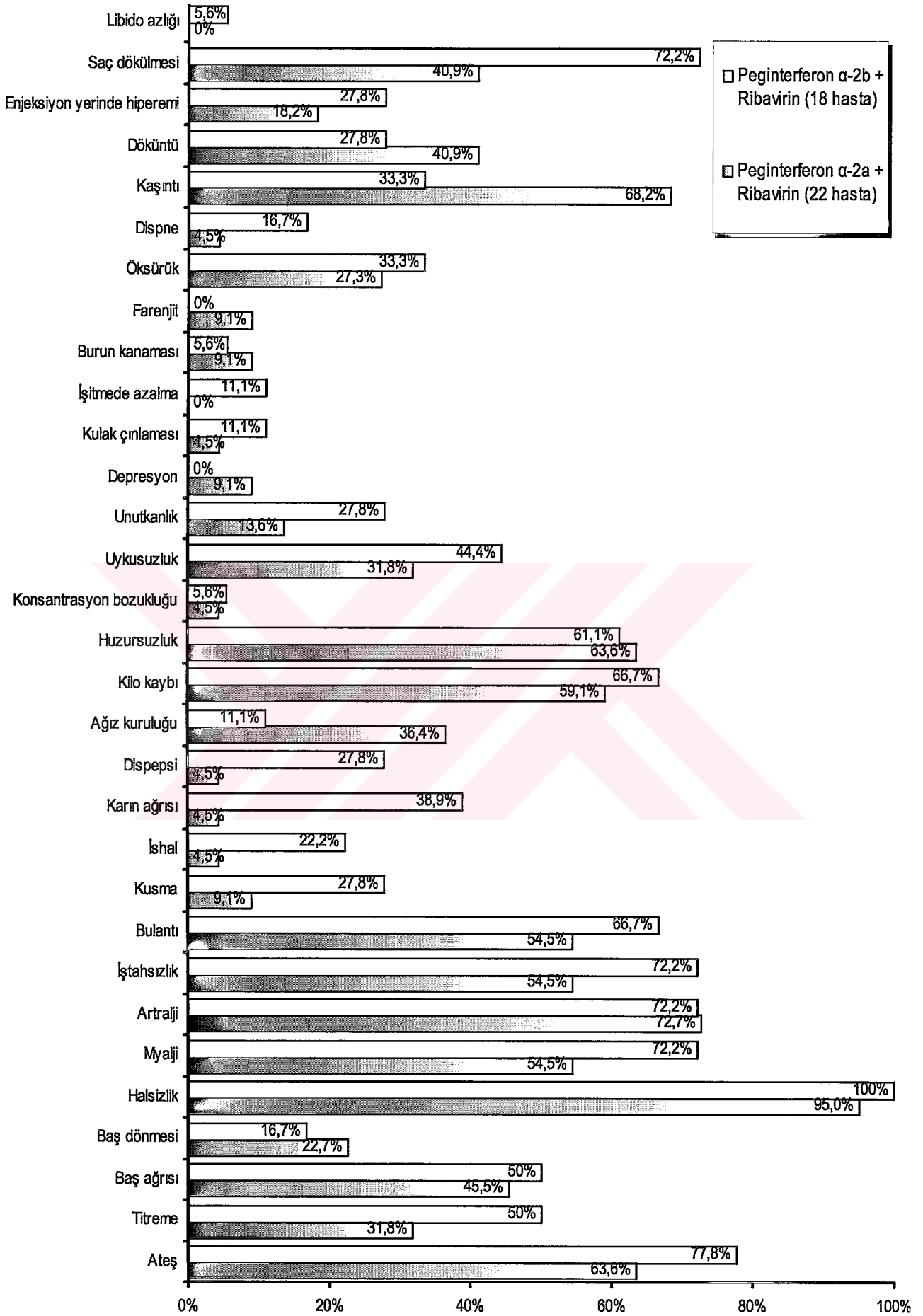
Tablo XIV. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastaların naiv–nüks dağılımı.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin	Peginterferon α -2b + Ribavirin	Toplam
Naiv	16 (%72,7)	10 (%55,6)	26 (%65)
Nüks	6 (%27,3)	8 (%44,4)	14 (%35)



Şekil 7. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastaların naiv–nüks dağılımı.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon ve peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 40 hasta, tedavi sırasında gelişen yan etkiler açısından incelendi. Her iki tedavi grubundaki hastalarda gelişen ateş, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, miyalji, artralji, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, dispepsi, ağız kuruluğu, kilo kaybı, huzursuzluk, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, unutkanlık, depresyon, kulak çınlaması, işitme azlığı, burun kanaması, farenjit, öksürük, dispne, kaşıntı, döküntü, enjeksiyon yerinde hiperemi, saç dökülmesi, libido azalması gibi yan etkiler şekil 8’de gösterilmiştir. Yapılan ki–kare testiyle her iki tedavi grubunda, her bir yan etkinin görülme sıklığında anlamlı fark bulunamadı.

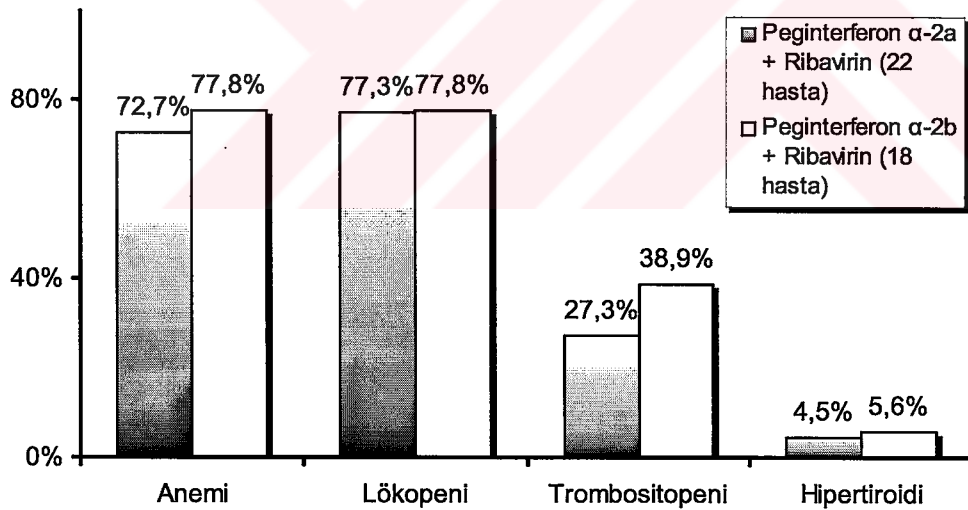


Şekil 8. Peginterferon α-2a + ribavirin ve peginterferon α-2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda görülen yan etkiler.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon ve peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 40 hasta, tedavi sırasında gelişen anemi, lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler ve tiroid fonksiyonları yönünden incelendi. Her iki tedavi grubundaki hastalarda; anemi, lökopeni, trombositopeni, hipertiroidi gelişme oranları arasında yapılan ki-kare testiyle istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı. Hiçbir hastada hipotiroidi tespit edilmedi. Tablo XV’de her iki hasta grubunda laboratuarda saptanan yan etkiler gösterilmiştir.

Tablo XV. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda laboratuarda saptanan yan etkiler.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin (22 hasta)	Peginterferon α -2b + Ribavirin (18 hasta)
Anemi	16 (%72,7)	14 (%77,8)
Lökopeni	17 (%77,3)	14 (%77,8)
Trombositopeni	6 (%27,3)	7 (%38,9)
Hipertiroidi	1 (%4,5)	1 (%5,6)



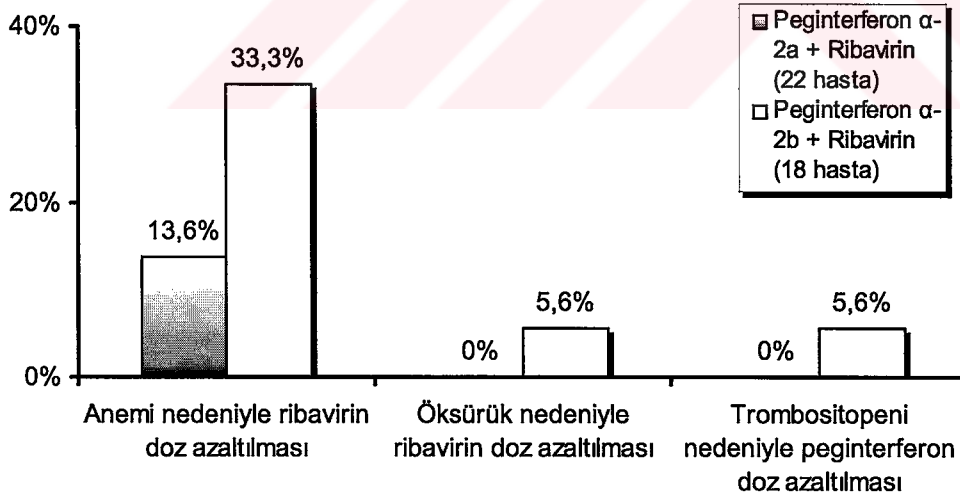
Şekil 9. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda laboratuarda saptanan yan etkiler.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 22 hastanın 3’ünde (%13,6), peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 18 hastanın 6’sında (%33,3) anemi nedeniyle ribavirin doz azaltılması yapıldı. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,253).

Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 18 hastanın 1'inde (%5,6) öksürük nedeniyle ribavirin doz azaltılması yapıldı, diğer tedavi grubunda böyle bir gerekçe oluşmadı. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,450$). Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 18 hastanın 1'inde (%5,6) trombositopeni nedeniyle peginterferon doz azaltılması yapıldı, diğer tedavi grubunda böyle bir gerekçe oluşmadı. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,450$). Tablo XVI'da her iki hasta grubunda peginterferon ve ribavirin doz azaltılması nedenleri verilmiştir.

Tablo XVI. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalardaki doz azaltılması nedenleri.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin (22 hasta)	Peginterferon α -2b + Ribavirin (18 hasta)
Anemi nedeniyle ribavirin doz azaltılması	3 (%13,6)	6 (%33,3)
Öksürük nedeniyle ribavirin doz azaltılması	0	1 (%5,6)
Trombositopeni nedeniyle peginterferon doz azaltılması	0	1 (%5,6)



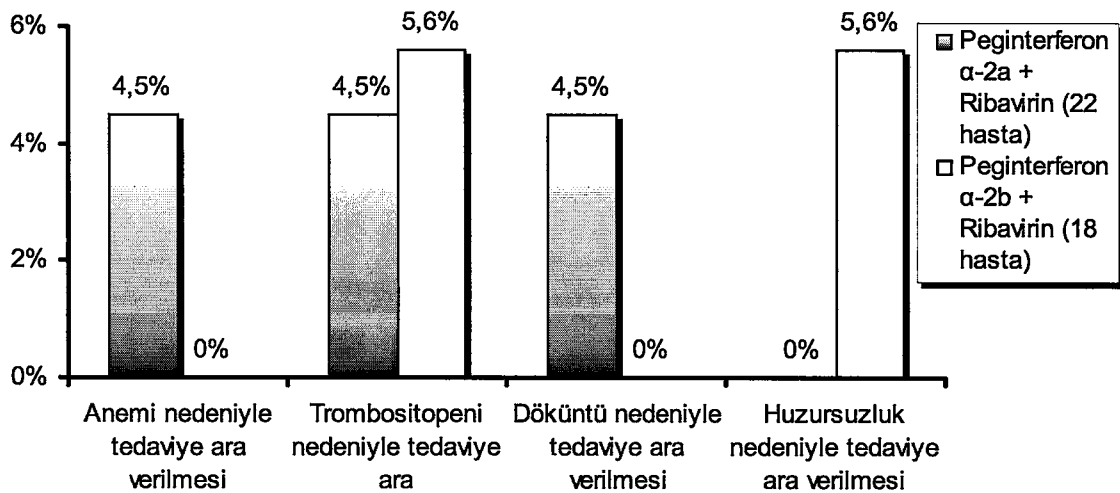
Şekil 10. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalardaki doz azaltılması nedenleri.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 22 hastanın 1'inde (%4,5) anemi nedeniyle tedaviye ara verildi, diğer tedavi grubunda böyle bir gerekçe oluşmadı. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=1$). Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan

22 hastanın 1'inde (%4,5), peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 18 hastanın 1'inde (%5,6) trombositopeni nedeniyle tedaviye ara verildi. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=1). Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 22 hastanın 1'inde (%4,5) döküntü nedeniyle tedaviye ara verildi, diğer tedavi grubunda böyle bir gerekçe oluşmadı. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=1). Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 22 hastanın 1'inde (%5,6) huzursuzluk nedeniyle tedaviye ara verildi, diğer tedavi grubunda böyle bir gerekçe oluşmadı. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,450). Tablo XVII'de her iki hasta grubunda tedaviye ara verilme nedenleri verilmiştir.

Tablo XVII. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalardaki tedaviye ara verilme nedenleri.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin (22 hasta)	Peginterferon α -2b + Ribavirin (18 hasta)
Anemi nedeniyle tedaviye ara verilmesi	1 (%4,5)	0
Trombositopeni nedeniyle tedaviye ara verilmesi	1 (%4,5)	1 (%5,6)
Döküntü nedeniyle tedaviye ara verilmesi	1 (%4,5)	0
Huzursuzluk nedeniyle tedaviye ara verilmesi	0	1 (%5,6)



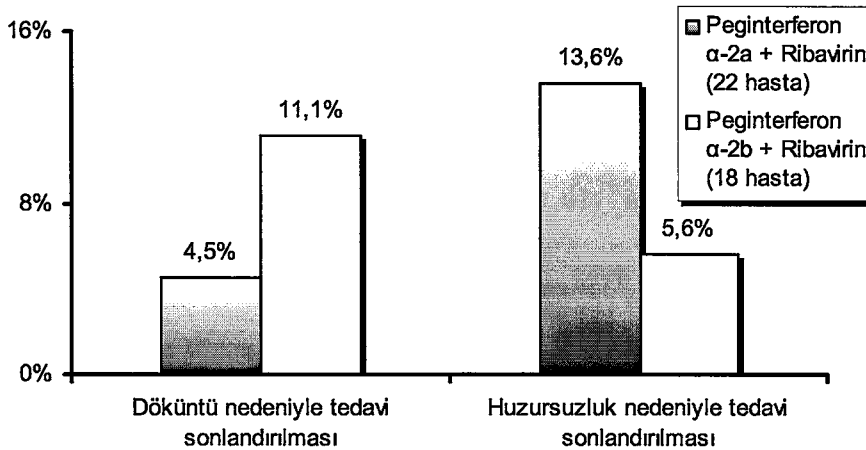
Şekil 11. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalardaki tedaviye ara verilme nedenleri.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 22 hastanın 1'inde (%4,5), peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 18 hastanın 2'sinde (%11,1) döküntü nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,579$). Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların 3'ünde (%13,6), peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların 1'inde (%5,6) huzursuzluk nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0,579$). Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 22 hastanın 3'ünde (%13,6), peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 18 hastanın 3'ünde (%16,7) tedavi erken sonlandırıldı. Yapılan ki-kare testine göre aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=1$). Tablo XVIII'de her iki hasta grubunda tedavi kesilme nedenleri verilmiştir.

Tablo XVIII. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalardaki tedavinin kesilme nedenleri.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin (22 hasta)	Peginterferon α -2b + Ribavirin (18 hasta)
Döküntü nedeniyle tedavi sonlandırılması	1 (%4,5)	2 (%11,1)
Huzursuzluk nedeniyle tedavi sonlandırılması	3 (%13,6)	1 (%5,6)
Toplam olarak tedaviyi erken sonlandıran hastalar*	3 (%13,6)	3 (%16,7)

* Peginterferon α -2a + Ribavirin tedavisi alan bir hastada hem döküntü hem de huzursuzluk nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.



Şekil 12. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda tedavinin kesilme nedenleri.

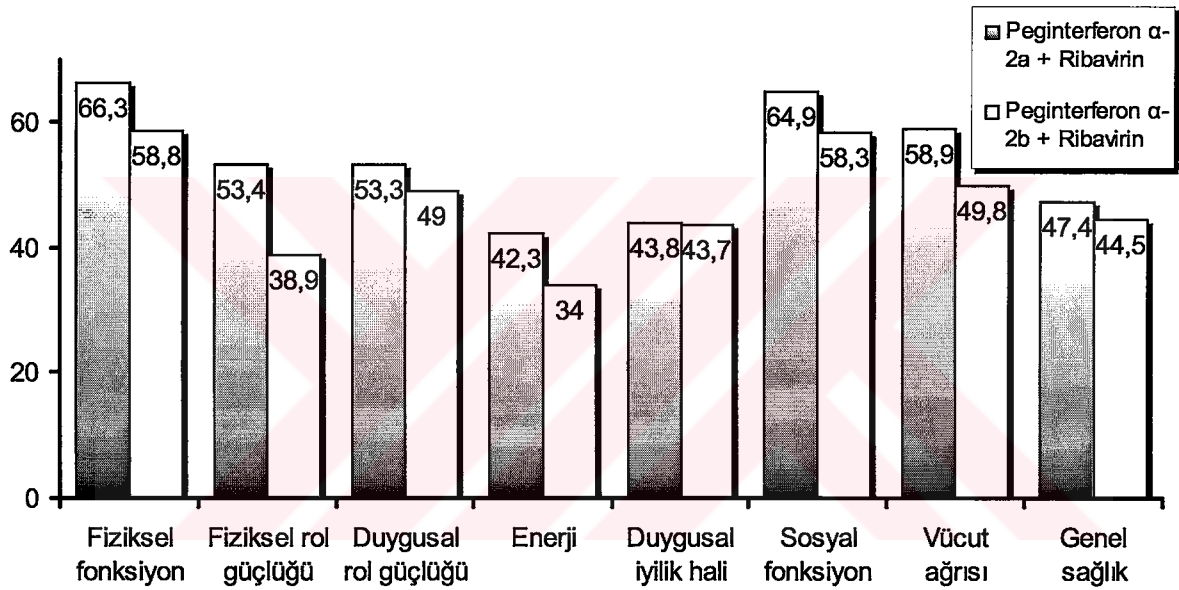
Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 22 hasta ve peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan 18 hastanın KF-36 formundaki soruları cevaplamasıyla hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, enerji, duygusal iyilik hali, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, genel sağlık skorları bulundu. Her iki tedavi grubunda; tedavi başında, 12. haftada, 24. haftada, 48. haftada, 72. haftada elde edilen skorların ortalama değerleri ve standart sapmaları tablo XIX'da verilmiştir.

Tablo XIX. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda ortalama KF-36 skorları ve standart sapma değerleri.

	Tedavi başı	12. hafta	24. hafta	48. hafta	72. hafta
Fiziksel fonksiyon					
Peginterferon α -2a + Ribavirin	87,3 \pm 2,8	63,4 \pm 5,8	62,8 \pm 6,5	72,6 \pm 4,9	89 \pm 3
Peginterferon α -2b + Ribavirin	87 \pm 4,3	57 \pm 6,4	54,3 \pm 6,1	65,3 \pm 5,4	87,8 \pm 3
Fiziksel rol güçlüğü					
Peginterferon α -2a + Ribavirin	75,3 \pm 5,3	51,4 \pm 5,9	49,3 \pm 6,1	59,5 \pm 6,1	76,2 \pm 6,2
Peginterferon α -2b + Ribavirin	75,8 \pm 6,9	38,9 \pm 6,7	35,4 \pm 6	42,5 \pm 6,2	73,6 \pm 6,3
Duygusal rol güçlüğü					
Peginterferon α -2a + Ribavirin	74,1 \pm 5,8	49,5 \pm 5,7	52,1 \pm 5,7	58,3 \pm 6,1	74,4 \pm 6,3
Peginterferon α -2b + Ribavirin	74,9 \pm 6,8	48,8 \pm 7,6	46,1 \pm 7,4	52,2 \pm 7,2	73,8 \pm 5,5
Enerji					
Peginterferon α -2a + Ribavirin	59,5 \pm 4,3	41,1 \pm 4,4	40,1 \pm 4,8	45,7 \pm 5,1	65,8 \pm 4,2
Peginterferon α -2b + Ribavirin	65,8 \pm 5	32,5 \pm 4,9	31,6 \pm 4,8	37,9 \pm 4,4	62,9 \pm 4,5
Duygusal iyilik hali					
Peginterferon α -2a + Ribavirin	64,7 \pm 4,3	40,7 \pm 4,3	41 \pm 4,5	49,7 \pm 4,9	66 \pm 4,8
Peginterferon α -2b + Ribavirin	70,6 \pm 4,3	44 \pm 4,7	40,6 \pm 4,7	46,6 \pm 4,5	66,4 \pm 4,4
Sosyal fonksiyon					
Peginterferon α -2a + Ribavirin	78,2 \pm 6,6	65,8 \pm 7,3	61,8 \pm 8,3	67,1 \pm 8,1	82,5 \pm 7
Peginterferon α -2b + Ribavirin	81,6 \pm 7,4	59,1 \pm 9,3	55 \pm 9,1	60,8 \pm 8,8	82,1 \pm 6,4
Vücut ağrısı					
Peginterferon α -2a + Ribavirin	78,5 \pm 5,2	54 \pm 6,3	56,5 \pm 6,4	66,3 \pm 5,1	81,1 \pm 4,8
Peginterferon α -2b + Ribavirin	82,3 \pm 4,8	44,3 \pm 6	48,6 \pm 6	56,5 \pm 5,5	77,8 \pm 4,7
Genel sağlık					
Peginterferon α -2a + Ribavirin	62,3 \pm 4,4	43,9 \pm 4,7	48,1 \pm 5,3	50,2 \pm 5,4	65,3 \pm 5,1
Peginterferon α -2b + Ribavirin	63,3 \pm 6,1	42,6 \pm 6	39,6 \pm 4,3	51,3 \pm 2,7	66,7 \pm 3,4

Şekil 13'de her iki tedavi grubu için tedavi süresinde (12, 24, 48. hafta) elde edilen KF-36 skor ortalamaları verilmiştir. Yapılan bağımsız örnek t-test ile peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda tedavi süresindeki

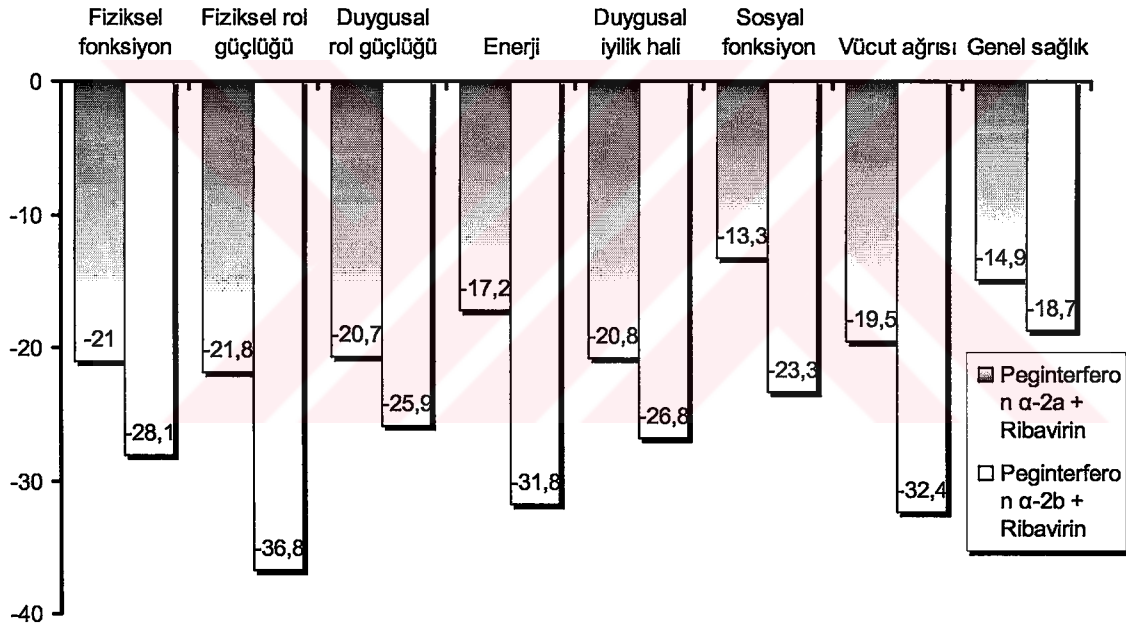
ortalama değerler peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda tedavi süresindeki ortalama değerler ile karşılaştırıldı. Her iki tedavi grubunda tedavi süresinde elde edilen fiziksel fonksiyon ortalama skorları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p=0,338$). Aynı şekilde fiziksel rol güçlüğü ($p=0,091$), duygusal rol güçlüğü ($p=0,621$), enerji ($p=0,201$), duygusal iyilik hali ($p=0,989$), sosyal fonksiyon ($p=0,567$), vücut ağrısı ($p=0,240$), genel sağlık ($p=0,643$) ortalama skorları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu.



Şekil 13. Peginterferon α -2a + Ribavirin ve peginterferon α -2b + Ribavirin tedavisi alan hastaların tedavi süresinde (12, 24, 48. hafta) KF-36 skorlarının ortalamaları.

Şekil 14'de her iki tedavi grubunda, tedavi süresinde (12, 24, 48. hafta) elde edilen KF-36 skor ortalamalarının tedavi başında elde edilen KF-36 skor ortalamalarına göre değişimi verilmiştir. Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu arasında, tedavi süresinde (12, 24, 48. hafta) elde edilen KF-36 fiziksel fonksiyon skor ortalamalarının tedavi başında elde edilen KF-36 fiziksel fonksiyon skor ortalamalarına göre azalma değerleri arasındaki ilişki; bağımsız örnek t-test ile anlamlı bulunamadı ($p=0,269$). Aynı şekilde her iki tedavi grubunda; fiziksel rol

güçlüğü (p=0,097), duygusal rol güçlüğü (p=0,484), duygusal iyilik hali (p=0,248), sosyal fonksiyon (p=0,318), vücut ağrısı (p=0,083), genel sağlık (p=0,559) skorlarında, tedavi süresinde azalma değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Fakat her iki tedavi grubunda enerji skorunda; tedavi süresinde elde edilen KF-36 enerji skor ortalamalarının tedavi başında elde edilen KF-36 enerji skor ortalamalarına göre azalma değerleri arasındaki ilişki; bağımsız örnek t-test ile anlamlı bulundu (p=0,037). Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda KF-36 formu ile elde edilen enerji değerleri, tedavi süresinde peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla azalmıştı.



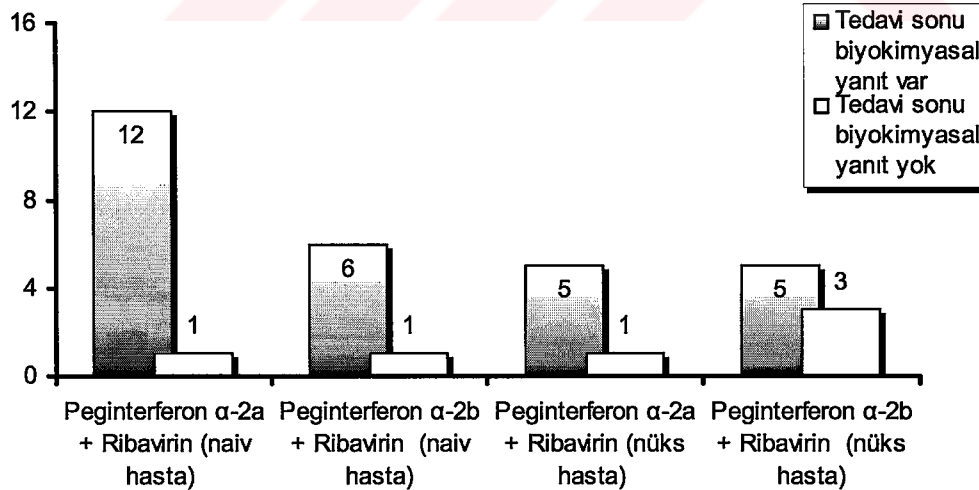
Şekil 14. Peginterferon α -2a + ribavirin tedavi grubu ile peginterferon α -2b + ribavirin tedavi grubunda, tedavi süresinde (12, 24, 48. hafta) elde edilen KF-36 skor ortalamalarının tedavi başında elde edilen KF-36 skor ortalamalarına göre azalma değerleri.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda 13 naiv hastanın 12'sinde (%92,3), 6 nüks hastanın 5'inde (%83,3) tedavi sonu biyokimyasal yanıt vardı. Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda 7 naiv hastanın 6'sında (%85,7), 8 nüks hastanın 5'inde (%62,5) tedavi sonu biyokimyasal yanıt vardı. Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon

grubu naiv hastalar ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon grubu naiv hastalar arasında tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranlarında ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=1$). Aynı şekilde peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon grubu nüks hastalar ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon grubu nüks hastalar arasında tedavi sonu biyokimyasal yanıtta ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,580$). Tedavi grubu dikkate alınmaksızın tüm naiv ve nüks hastalar arasında tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranlarında ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,202$). Tablo XX'de her iki tedavi grubunda tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları gösterilmiştir.

Tablo XX. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin		Peginterferon α -2b + Ribavirin		Tüm hastalar	
	Naiv hastalar	Nüks hastalar	Naiv hastalar	Nüks hastalar	Naiv hastalar	Nüks hastalar
Tedavi sonu biyokimyasal yanıt var	12 (%92,3)	5 (%83,3)	6 (%85,7)	5 (%62,5)	18 (%90)	10 (%71,4)
Tedavi sonu biyokimyasal yanıt yok	1 (%7,7)	1 (%16,7)	1 (%14,3)	3 (%37,5)	2 (%10)	4 (%28,6)

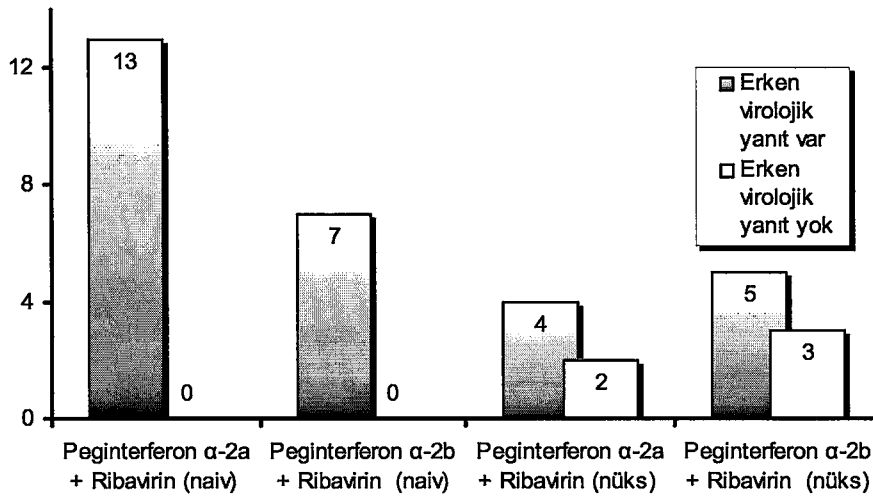


Şekil 15. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda 13 naiv hastanın hepsinde (%100), 6 nüks hastanın 4'ünde (%66,7) erken virolojik yanıt vardı. Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda 7 naiv hastanın hepsinde (%100), 8 nüks hastanın 5'inde (%62,5) erken virolojik yanıt vardı. Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon grubu nüks hastalar ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon grubu nüks hastalar arasında erken virolojik yanıt oranlarında ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=1$). Tedavi grubu dikkate alınmaksızın tüm naiv ve nüks hastalar arasında erken virolojik yanıtta ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,007$), naiv hastalarda erken virolojik yanıt oranları nüks hastalara göre daha yüksekti. Tablo XXI'de her iki tedavi gurubunda erken virolojik yanıt oranları gösterilmiştir.

Tablo XXI. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda erken virolojik yanıt.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin		Peginterferon α -2b + Ribavirin		Tüm hastalar	
	Naiv hastalar	Nüks hastalar	Naiv hastalar	Nüks hastalar	Naiv hastalar	Nüks hastalar
Erken virolojik yanıt var	13 (%100)	4 (%66,7)	7 (%100)	5 (%62,5)	20 (%100)	9 (%64,3)
Erken virolojik yanıt yok	0 (%0)	2 (%33,3)	0 (%0)	3 (%37,5)	0 (%0)	5 (%35,7)

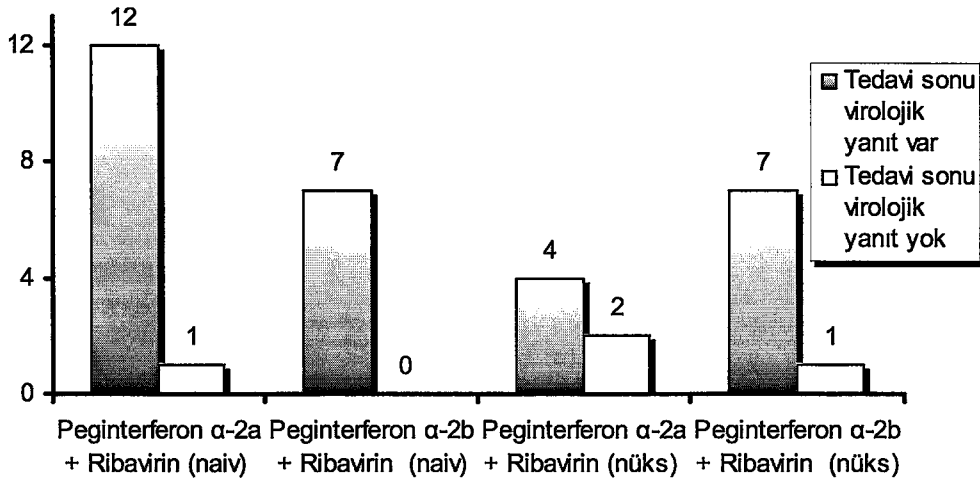


Şekil 16. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda erken virolojik yanıt.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda 13 naiv hastanın 12'sinde (%92,3), 6 nüks hastanın 4'ünde (%66,7) tedavi sonu virolojik yanıt vardı. Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda 7 naiv hastanın hepsinde (%100), 8 nüks hastanın 7'sinde (%87,5) tedavi sonu virolojik yanıt vardı. Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon grubu naiv hastalar ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon grubu naiv hastalar arasında tedavi sonu virolojik yanıtta ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=1$). Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon grubu nüks hastalar ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon grubu nüks hastalar arasında tedavi sonu virolojik yanıtta ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,538$). Tedavi grubu dikkate alınmaksızın tüm naiv ve nüks hastalar arasında tedavi sonu virolojik yanıtta ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,283$). Tablo XXII'de her iki tedavi grubunda tedavi sonu virolojik yanıt oranları gösterilmiştir.

Tablo XXII. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda tedavi sonu virolojik yanıt.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin		Peginterferon α -2b + Ribavirin		Tüm hastalar	
	Naiv	Nüks	Naiv	Nüks	Naiv	Nüks
Tedavi sonu virolojik yanıt var	12 (%92,3)	4 (%66,7)	7 (%100)	7 (%87,5)	19 (%95)	11 (%78,6)
Tedavi sonu virolojik yanıt yok	1 (%7,7)	2 (%33,3)	0 (%0)	1 (%12,5)	1 (%5)	3 (%21,4)

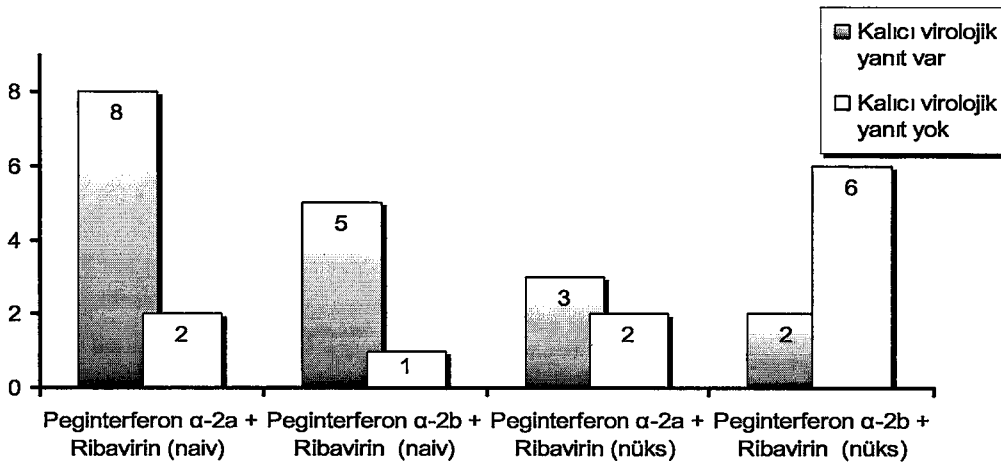


Şekil 17. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda tedavi sonu virolojik yanıt.

Tedavisi tamamlanan 34 hastanın 29'unda tedavi sonu 6. ay verileri elde edildi. Bu hastalardan peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda 10 naiv hastanın 8'inde (%80), 5 nüks hastanın 3'ünde (%60) kalıcı virolojik yanıt vardı. Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda 6 naiv hastanın 5'inde (%83,3), 8 nüks hastanın 2'sinde (%25) kalıcı virolojik yanıt vardı. Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon grubu naiv hastalar ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon grubu naiv hastalar arasında kalıcı virolojik yanıtta ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=1$). Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon grubu nüks hastalar ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon grubu nüks hastalar arasında kalıcı virolojik yanıtta ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,293$). Tedavi grubu dikkate alınmaksızın tüm naiv ve nüks hastalar arasında, kalıcı virolojik yanıtta ki-kare testiyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,027$). Naiv hastalarda kalıcı virolojik yanıt nüks hastalara göre daha yüksekti. Tablo XXIII'de her iki tedavi gurubunda kalıcı virolojik yanıt oranları gösterilmiştir.

Tablo XXIII. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda kalıcı virolojik yanıt.

	Peginterferon α -2a + Ribavirin		Peginterferon α -2b + Ribavirin		Tüm hastalar	
	Naiv	Nüks	Naiv	Nüks	Naiv	Nüks
Kalıcı virolojik yanıt var	8 (%80)	3 (%60)	5 (%83,3)	2 (%25)	13 (%81,3)	5 (%38,5)
Kalıcı virolojik yanıt yok	2 (%20)	2 (%40)	1 (%16,7)	6 (%75)	3 (%18,8)	8 (%61,5)



Şekil 18. Peginterferon α -2a + ribavirin ve peginterferon α -2b + ribavirin tedavisi alan hastalarda kalıcı virolojik yanıt.

TARTIŞMA:

İnterferon α ilk kez 1986 yılında HCV izolasyonundan 3 yıl önce non-A non-B hepatit tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnterferon monoterapisine %10–20 dolayında kalıcı virolojik yanıt ile birlikte yüksek oranda nüks gözlenmiştir. 1998 yılında interferonun ribavirinle kombinasyonu ile naiv hastalarda kalıcı virolojik yanıt iki katına çıkmıştır. Peginterferonların ortaya çıkmasıyla kronik HCV enfeksiyonlarında önemli bir gelişme sağlanmıştır (9).

Tek doz peginterferon α -2a uygulanmasının ardından interferon α -2a ile karşılaştırıldığında maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma süresi 7 kat, serum yarılanma ömrü 10 kat uzamıştır (51,58). Virüsü sürekli olarak baskılayan ilaç konsantrasyonu, viral replikasyon hızını düşürdüğü gibi özellikle HIV ve HCV gibi plazma yarı ömrü kısa ve viral turnover hızı yüksek virüslerde viral mutasyon riskini azaltarak direnç gelişimini önlemektedir (41). Bu bilgiler sonucunda kronik HCV enfeksiyonunun standart tedavisi peginterferonlar olmuştur.

Manns ve ark. (5) peginterferon α -2b tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri araştırmalarında hastaları üç gruba ayırmışlar; birinci grup 48 hafta boyunca peginterferon α -2b 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ile ribavirin kombinasyon tedavisi, ikinci grup 4 hafta boyunca peginterferon α -2b 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ile ribavirin kombinasyon tedavisi, takiben 44 hafta boyunca peginterferon α -2b 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ile ribavirin kombinasyon tedavisi, üçüncü grup interferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi almıştır. Tedavi sonu biyokimyasal yanıt oranları birinci grupta %65, ikinci grupta %63, üçüncü grupta %69 bulunmuş ve sonuçlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Buti ve ark. (42) daha önce interferon ya da ribavirin tedavisi almamış, genotip 1 kronik HCV hastaları üzerinde yapmış oldukları çalışmada; yüksek doz (ilk hafta 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 3 hafta 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 44 hafta 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt %71 olarak bulunmuştur. Düşük doz (48 hafta 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda tedavi sonu biyokimyasal yanıt %61,5

olarak bulunmuştur. Çalışmamızda naiv hastalarda, peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %92,3, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %85,7 tedavi sonu biyokimyasal yanıt bulundu. Nüks hastalarda bu oranlar sırası ile %83,3 ve %62,5 olarak bulundu. Hem naiv hem de nüks hasta gruplarında, peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu arasında, tedavi sonu biyokimyasal yanıt bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

Davis ve ark. (71) kronik HCV hastaları üzerinde yapmış oldukları çalışmada; peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda erken virolojik yanıt oranı %74,4 olarak bulunmuştur. Fried ve ark. (67) kronik HCV hastaları üzerinde yapmış oldukları, peginterferon α -2a ile birlikte ribavirin kullanımının etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak üzere gerçekleştirilen çok merkezli çalışmada; 1121 hastaya 48 hafta boyunca haftada bir kez 180 μ g/kg peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyonu, haftada bir kez 180 μ g/kg peginterferon α -2a ile plasebo ve haftada üç kez interferon α -2b 3 milyon ünite ile ribavirin kombinasyonu verilmiştir. Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda erken virolojik yanıt oranı %86 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda naiv hastalarda peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda ve peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %100 erken virolojik yanıt bulundu. Nüks hastalarda bu oranlar sırası ile %66,7 ve %62,5 olarak bulundu. Tedavi grubu dikkate alınmaksızın tüm naiv ve nüks hastalar arasında erken virolojik yanıtta anlamlı fark bulundu. Hem naiv hem de nüks hasta gruplarında, peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu arasında, erken virolojik yanıt bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

Manns ve ark. (5) yapmış oldukları çalışmada; tedavi sonu virolojik cevap, yüksek doz peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan grupta %65, düşük doz peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan grupta %56,

interferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan grupta %54 olarak bulunmuştur. Zeuzem ve ark. (64) peginterferon α -2a'nın etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları çok merkezli ve 531 hastayı kapsayan bir çalışmada; peginterferon α -2a 48 hafta boyunca 180 μ g/kg haftada bir cilt altı uygulanmış, tedavi sonu virolojik cevap %69 saptanmıştır. Bu oran interferon α -2a tedavisiyle elde edilen %28 oranından belirgin yüksektir. Fried ve ark. (67) kronik HCV hastaları üzerinde yapmış oldukları çalışmada; peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda tedavi sonu virolojik yanıt oranı %69, interferon α -2b ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda tedavi sonu virolojik yanıt oranı %52, peginterferon α -2a ile plesebo alan hastalarda tedavi sonu virolojik yanıt oranı %59 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda naiv hastalarda peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %92,3, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %100 tedavi sonu virolojik yanıt bulundu. Nüks hastalarda bu oranlar sırası ile %66,7 ve %87,5 olarak bulundu. Hem naiv hem de nüks hasta gruplarında, peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu arasında, tedavi sonu virolojik yanıt bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı.

Reddy ve ark. (58) peginterferon α -2a'nın dozunu belirlemek için, daha önce interferon tedavisi almamış kronik HCV enfeksiyonlu hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada; 45 μ g haftada bir doz uygulamada kalıcı virolojik cevap %10 bulunmuş ve interferon α -2a haftada 3 doz tedavisine göre kalıcı virolojik yanıt açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. 180 μ g haftada bir doz peginterferon α -2a uygulamasında bu oran %36 bulunmuş ve peginterferon α -2a'nın en uygun dozunun haftada bir kez 180 μ g olduğu belirtilmiştir. Fried ve ark. (67) kronik HCV enfeksiyonlu hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada; peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranı %56, interferon α -2b ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda %44, sadece peginterferon α -2a ile plesebo tedavisi alan hastalarda %29 olarak bulunmuştur. HCV genotip 1 ile infekte hastalarda bu tedavilere yanıt oranları

sırasıyla %46, %36, %21 dir. Hadziyannis ve ark. (72) kronik HCV infeksiyonlu hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada; 48 hafta peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyonu alan hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranı %63 olarak bulunmuştur. Zeuzem ve ark. (64) yapmış olduğu çalışmada; peginterferon α -2a 180 μ g haftada bir uygulama sonucu kalıcı virolojik cevap %39 saptanmıştır. Bu oran interferon α -2a tedavisiyle elde edilen %19 oranından belirgin yüksektir. Çalışmamızda naiv hastalarda peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %80, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %83,3 oranında kalıcı virolojik yanıt bulundu. Nüks hastalarda bu oranlar sırası ile %60 ve %25 olarak bulundu. Tedavi grubu dikkate alınmaksızın tüm naiv ve nüks hastalar arasında, kalıcı virolojik yanıtta anlamlı fark bulundu. Hem naiv hem de nüks hasta gruplarında, peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu arasında, kalıcı virolojik yanıt bakımından anlamlı bir fark bulunamadı.

Zeuzem ve ark. (64) yapmış olduğu çalışmada; peginterferon α -2a 180 μ g tedavi alan grupta %11 hastada lökopeni nedeniyle doz azaltılması yapılmış, interferon α -2a uygulanan grupta ise bu oran %7 bulunmuştur. Fried ve ark. (67) yapmış olduğu çalışmada peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyonu alan 453 hastanın 91'inde lökopeni (%20) görülmüş, 3 hastada lökopeni nedeniyle tedavi sonlandırılmış, 6 hastada lökopeni nedeniyle tedavi doz değişikliği yapılmıştır. Çalışmamızda peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan grupta %77,3, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %77,8 lökopeni ortaya çıkmıştır. Hiçbir hastada lökopeni nedeniyle doz azaltılması gereği ortaya çıkmamıştır. Zeuzem ve ark. (64) yapmış olduğu çalışmada 267 hastanın sadece 4 tanesinde trombositler 50000'in altına düşmüş, hiçbir hastada trombositopeni nedeniyle tedavi sonlandırılmamıştır. Fried ve ark. (67) yapmış olduğu çalışmada peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyonu alan 453 hastanın 18'inde trombositopeni (%4) görülmüş, 4 hastada trombositopeni nedeniyle tedavi sonlandırılmış, 4 hastada trombositopeni nedeniyle tedavi doz değişikliği

yapılmıştır. Çalışmamızda peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %27,3, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %38,9 oranında trombositopeni görülmüş, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda 1 hastada peginterferon α -2b dozu azaltılmış, her iki tedavi grubunda birer hastada tedaviye ara verilmiştir. Zeuzem ve ark. (64) yapmış olduğu çalışmada peginterferon α -2a tedavisi alan hastaların 3'ünde anemi gelişmiş, bir hastada tedavi anemi nedeniyle kesilmiştir. Çalışmamızda peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %72,7, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %77,8 oranında anemi görülmüş; peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %13,6, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda %33,3 oranında anemi nedeniyle ribavirin doz azaltılması yapılmış, peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda bir hastada tedaviye ara verilmiştir.

Zeuzem ve ark. (64) yapmış olduğu çalışmada, peginterferon α -2a tedavisi alan hastaların %7'sinde yan etki ve laboratuvar bulguları nedeniyle tedavi erken sonlandırılmıştır, bu oran interferon α -2a tedavi grubunda %10 bulunmuştur. Kronik HCV enfeksiyonunda peginterferon α -2b ve ribavirin kullanan hastalarda yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranları Fried ve ark. (67) yapmış oldukları çalışmada %10'dur (%3 laboratuvar bulguları, %7 diğer yan etkiler nedeniyle). Bu oran peginterferon α -2b ile plesebo kullanan hastalardaki %7 (%1 laboratuvar bulguları, %6 diğer yan etkiler nedeniyle) ve interferon α -2b kullanan hastalardaki %11 (%1 laboratuvar bulguları, %10 diğer yan etkiler nedeniyle) oranlarına benzerdir. Çalışmamızda peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda %13,6, peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda %16,7 oranında tedavi erken sonlandırıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hepatit C'de antiviral tedavi sırasında SİYAK olumsuz etkilenir. Bunun sebebi yorgunluk, miyalji gibi grip benzeri belirtiler, ruhsal durumda,

konsantrasyon yeteneğinde, libidoda değişiklikler gibi yan etkilerin hastanın enerjisini, sosyal fonksiyonlarını kötü yönde etkilemesi olabilir (10,70).

Peginterferon α -2a alan hastalarda tedavi sırasında SİYAK interferon α -2a alan hastalara göre daha iyi bulunmuştur (10). Ayrıca interferon tedavisiyle kalıcı virolojik cevap sağlanan hastalarda SİYAK'da belirgin düzelme gözlenmiştir (11).

Perrilo ve ark. (73) kronik hepatit C hastalarında peginterferon α -2a ve interferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavisinin SİYAK'a etkisini karşılaştırdıkları çok merkezli çalışmada; her iki tedavi grubunda da SİYAK skorları, tedavi ile tedavi öncesi değerlerine göre düşme gösterirken; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, enerji, duygusal iyilik hali, sosyal fonksiyon, genel sağlık skorlarındaki düşme, peginterferon α -2a tedavisinde belirgin olarak daha az bulunmuştur. Bu fark duygusal rol güçlüğü, duygusal iyilik hali, genel sağlık skorlarında daha belirgin bulunmuştur. Tedavi sonrası 24. haftada SİYAK skorları tedavi başındaki değerlere tekrar ulaşmıştır. Hassanein ve ark. (74) kronik C hepatiti hastalarında, peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavisinin SİYAK'a etkisini araştırdıkları çalışmada; hastalar üç gruba ayrılmış, birinci grup peginterferon α -2a ile ribavirin, ikinci grup peginterferon α -2a ile plasebo, üçüncü grup interferon α -2b ile ribavirin tedavisi almıştır. Peginterferon α -2a ile ribavirin tedavisinde SİYAK, interferon α -2b ile ribavirin tedavisine göre daha iyi bulunmuştur. Bu etki fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji skorlarında daha belirgin olmakla birlikte, sosyal fonksiyon ve duygusal iyilik hali skorlarında da anlamlı fark bulunmuştur. Peginterferon α -2a ile plasebo tedavi grubunda hastaların SİYAK değerleri diğer tedavi gruplarından daha iyi bulunmuş, ribavirin tedavisinin eklenmesi ile SİYAK değerlerinde azalma olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu ve peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubu arasında, tedavi süresince 48 haftada elde edilen; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, enerji, duygusal iyilik hali, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, genel sağlık ortalama skorları arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı bulundu. Aynı

şekilde her iki tedavi grubunda; fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, duygusal iyilik hali, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, genel sağlık skorlarında, tedavi süresindeki azalma değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı bulundu. Fakat her iki tedavi grubunda enerji skorunda; tedavi süresinde elde edilen KF-36 enerji skor ortalamalarının tedavi başında elde edilen KF-36 enerji skor ortalamalarına göre azalma değerleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda enerji değerleri tedavi süresinde peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla azalmıştı.



SONUÇ:

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit C enfeksiyonu, siroz ve HSK'nin en sık nedenleri arasındadır. Kronik hepatit C enfeksiyonu tedavisinde uygulanan interferon tedavisinin dezavantajları nedeniyle PEG interferonlar geliştirilmiştir. Ayrıca peginterferon alan hastalarda tedavi sırasında SİYAK interferon α -2a alan hastalara göre daha iyi bulunmuştur. Bizim çalışmamızda:

- a. Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda tedavi süresinde KF-36 formu ile elde edilen enerji değerleri, peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla azalmıştı,
- b. Tedavi grubu dikkate alınmaksızın naiv hastalarda erken virolojik yanıt oranları nüks hastalara göre daha yüksekti,
- c. Tedavi grubu dikkate alınmaksızın naiv hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranları nüks hastalara göre daha yüksekti.

Bu çalışmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde:

1. Kronik viral hepatit tedavisi gibi uzun süreli tedavi gerektiren ve başarı şansı birbirlerine yakın olan tedaviler arasında seçim gerektiren hastalıklarda SİYAK'a dikkat edilmelidir.
2. Hastaların duygusal durumlarında oluşan değişmeler izlenmeli ve gerekli tedaviler yapılmalıdır.

ÖZET:

Hepatit C virüsü Filaviviridae ailesinde yer alan, zarflı, tek zincirli, küresel bir RNA virüsüdür.

Kronik HCV infeksiyonları tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının ana sebeplerinden biridir. Dünya genelinde 300 milyon insanın HCV ile infekte olduğu bildirilmektedir.

İnterferon α ilk kez 1986 yılında non-A non-B hepatit tedavisinde kullanılmaya başlanmış, interferon α monoterapisine zayıf yanıt görülmesi ve yüksek nüks oranları nedeniyle 1998 yılında interferon α ile ribavirin kombinasyon tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. İnterferon uygulamasının dezavantajları nedeniyle PEG interferonlar geliştirilmiş, interferonların plazma yarı ömrü uzatılmıştır. Klinikte kronik C hepatitinde kullanılmak amacıyla iki pegile interferon geliştirilmiştir. Bunlar; peginterferon α -2b ve peginterferon α -2a'dır. Peginterferon tedavisi ile kalıcı virolojik yanıt oranlarında standart interferon tedavisine göre belirgin yükselme olduğu görülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre, SİYAK; sadece hastalığın ve sakatlığın olmaması değil kişinin fiziksel, sosyal ve mental yönden de iyilik halidir. Hepatit C'de antiviral tedavi sırasında SİYAK olumsuz etkilenir.

01.03.2003 ile 01.04.2005 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Eskişehir Yunusemre Devlet Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde tedavi gören 40 kronik hepatit C hastası çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya alınan hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki 22 hastaya peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyonu, ikinci gruptaki 18 hastaya peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyonu verildi. Hastalar, yaşam kalitesini değerlendirmek için KF-36 formundaki soruları; tedavi başında, 12., 24., 48. tedavi haftasında ve tedavi sonu 24. haftasında cevaplandırdılar. Hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, enerji, duygusal iyilik hali, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, genel sağlık skorları bulundu.

Her iki tedavi grubunda tedavi süresinde elde edilen fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, enerji, duygusal iyilik hali, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, genel sağlık ortalama skorları arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı bulundu.

Her iki tedavi grubunda enerji skorunda; tedavi süresinde elde edilen KF-36 enerji skor ortalamalarının tedavi başında elde edilen KF-36 enerji skor ortalamalarına göre azalma değerleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Diğer skorların, tedavi süresinde azalma değerleri arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı. Peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon tedavi grubunda KF-36 formu ile elde edilen enerji değerleri tedavi süresinde peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon tedavi grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla azalmıştı.

Her iki tedavi grubu arasında, her bir yan etkinin sıklığında ve laboratuarda saptanan yan etkilerde anlamlı fark bulunamadı. Her iki tedavi grubu arasında; doz azaltılması, tedaviye ara verilmesi, tedavi sonlandırılması bakımından anlamlı fark bulunamadı.

Peginterferon α -2a ile ribavirin kombinasyon grubu hastalar ile peginterferon α -2b ile ribavirin kombinasyon grubu hastalar arasında tedavi sonu biyokimyasal yanıt, erken virolojik yanıt, tedavi sonu virolojik yanıt, kalıcı virolojik yanıt oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Tüm naiv ve nüks hastalar arasında erken virolojik yanıt ve kalıcı virolojik yanıtta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Tüm naiv ve nüks hastalar arasında tedavi sonu virolojik yanıtta, anlamlı fark bulunamadı.

KAYNAKLAR:

1. Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol* 2003; 38 (Suppl 1): 104–18.
2. Koff RS. Hepatitis C Virus. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infections Diseases*, 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 2188–91.
3. Thomas DL, Ray S, 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.
4. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095–100.
5. Manns MP, Mc Hatchison 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: 958–65.
6. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (3 Suppl 1): 62S–5S.
7. Balık İ, Mıstık R. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003 Kitabı’nda*, 1. Baskı, Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2003: 30–9.
8. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consensus State Sci Statements* 2002; 19: 1–46.
9. Pearlman BL. Hepatitis C treatment update. *Am J Med* 2004; 117: 344–52.
10. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002; 35: 704–8.
11. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology* 1999; 29: 264–70.

12. Shepherd J, Brodin H, Cave C, Waugh N, Price A, Gabbay J. Pegylated interferon α -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.
13. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz AR, Şengezer T, Wend U, Erkan Ö, Aydemir F, Zakirhodjaev S, Orucov Ş, Bozkaya H, Gerlich W, Karayalçın S, Yurdaydın C, Uzunalimoğlu Ö. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149: 2115–29.
14. Balık İ, Memikoğlu O. Kronik hepatit C’li hastalarda interferon α 2b-ribavirin kombinasyon tedavisi. *Viral Hepatit Derg* 2001; 7: 360–3.
15. Dienstag JL. Chronic viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1441–64.
16. Koff RS. Hepatitis C. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*, 2nd ed, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 864–71.
17. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 211–8.
18. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 9: 331–8.
19. Booth JCL, O’Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; 49(Suppl.): i1–i21.
20. Chang TT, Chang TY, Chen CC, Yaung KC, Roan JN, Lee YC, Cheng PN, Wu HL. Existence of Hepatitis C virus in *Culex quinquefasciatus* after ingestion of infected blood: Experimental approach to evaluating transmission by mosquitoes. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3353–5.
21. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology* 2000; 31: 1014–8.
22. Gordon SC, Fang JWS, Silverman AL, McHutchison JG, Albrecht JK. The significance of baseline serum alanine aminotransferase on pretreatment disease

- characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 400–4.
23. NIH Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl.1): 2S–10S.
 24. 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: 370–81.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Tong MJ, El–Farra Ns, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995; 332: 1463–66.
 28. EASL. 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: 956–61.
 29. 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: 825–41.
 30. Booth JC, O’Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; 49 (Suppl 1): 1–21.
 31. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1303–13.

32. Sünbül M. Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit 2005 Kitabı'nda*, 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2005: 181–98.
33. Di Bisceglie AM, MacHutchinson JG, Rice CM. New therapeutic strategies for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 224–31.
34. 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: 688–93.
35. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 778–809.
36. Meager A. Biological assays for interferons. *J Immunol Methods* 2002; 261: 21–36.
37. De Andrea M, Ravera R, Gioia D, Gariglio M, Landolfo S. The interferon system: an overview. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6 (Suppl A): A41–A46.
38. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Meta–analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996; 24: 778–89.
39. Lau JYN, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002; 35: 1002–9.
40. Layden JE, Layden TJ. Viral kinetics of hepatitis C: New insights and remaining limitations. *Hepatology* 2002; 35: 967–70.
41. Lam NP, Neumann AU, Gretch DR, Wiley TE, Perelson AS, Layden TJ. Dose–dependent acute clearance of hepatitis C genotype 1 virus with IFN alfa. *Hepatology* 1997; 26: 226–31.
42. 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 alfa–2b plus ribavirin. *Hepatology* 2002; 35: 930–6

43. Zeuzem S. Favourable and disappointing lessons from viral kinetics. *J Hepatol* 2002; 37: 151–3.
44. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rutgi VK, Goodman ZD, Ling M–H, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa–2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.
45. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alfa2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426–32.
46. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an “à la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? *Hepatology* 2000; 31: 211–18.
47. de Lédighen V, Trimoulet P, Winnock M, Foucher J, Bourlière M, Desmorat H, Canva V, Capron D, Lévy S, Mion F, Mannant PR, Chêne G, Fleury H, Couzigou P, Bernard PH. Daily or three times a week interferon alfa–2b in combination with ribavirin or interferon alone for the treatment of patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 36: 672–80.
48. Davis GL, Esteban–Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling M–H, Albrecht J. Interferon alfa–2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1998; 339: 1493–9.
49. de Lédighen V, Trimoulet P, Winnock M, Bernard PH, Bourlière M, Portal I, Rémy AJ, Szostak N, Lévy S, Tran A, Abergel A, Chêne G, Fleury H, Couzigou P. Daily or three times per week interferon α –2b in combination with ribavirin or interferon alone for the treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to previous interferon alone. *J Hepatol* 2000; 36: 819–26.

50. Rajender RK, Modi MW, Pedder S. Use peginterferon alpha-2a (40 kDa) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 571–86.
51. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther* 2002; 24: 1363–83.
52. Kozlowski A, Haris JM. Improvements in protein PEGylation: pegylated interferons for treatment of hepatitis C. *J Control Rel* 2001; 72: 217–24.
53. Veronese FM. Peptide and protein PEGylation: a review of problems and solutions. *Biomaterials* 2001; 22: 405–17.
54. Greenwald RB. PEG drugs: an overview. *J Control Rel* 2001; 74: 159–71
55. Mehvar R. Modulation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proteins by polyethylene glycol conjugation. *J Pharm Pharmaceut* 2000; 3: 125–36.
56. Bukowski RM, Tendler C, Cutler D, Rose E, Laughlin MM, Statkevich P. Treating Cancer with PEG Intron. *Cancer* 2002; 95: 389–96.
57. Glue P, Fang JWS, Rouzier-Panis RR, Raffanel C, Sabo R, BS, Gupta SK, Salfi M, Jacobs S. Pegylated interferon-alpha2b: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556–67.
58. 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: 433–8.
59. Caliceti P, Veronese FM. Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates. *Adv Drug Del Rev* 2003; 55: 1261–77.
60. Zein CO, Zein NN. Advances in therapy for hepatitis C infection. *Microbes and Infection* 2002; 4: 1237–46.
61. Baker DE. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Rev gastroenterol disord* 2003; 3: 93–109.

62. Perry CM, Jarvis B. Peginterferon- α -2a (40kd) a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2001; 61: 2263–88.
63. Davis G. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S145–S51.
64. 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 alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666–72.
65. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, de Pamphilis J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673–80.
66. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman M, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395–403.
67. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçalves Jr FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
68. Eisen GM, Locke GR, Provenzale D. Health-related quality of life: a primer for gastroenterologists. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2017–21.
69. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Rosen HR, Keeffe EB, Artinian L, Kim S, Lazarovici D, Jensen DM, Busuttill RW, Martin P. Development and evaluation of the liver disease quality of life instrument in persons with advanced, chronic liver disease—The LDQOL 1.0. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3552–65.
70. McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS, Pianko S, Albrecht JK, Cort S, Yang I, Neary MP. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001; 34: 140–7.

71. Davis, GL, Wong, JB, McHutchison, JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon R-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.
72. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H, Bernstein D, Rizzeto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM. 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.
73. Perrillo R, Rothstein KD, Rubin R, Alam I, Imperial J, Harb G, Hu S, Klaskala W. Comparison of quality of life, work productivity and medical resource utilization of peginterferon alpha 2a vs the combination of interferon alpha 2b plus ribavirin as initial treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004; 11: 157-65.
74. Hassenein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY, Pastore G, Trejo-Estrada R, e Vale AH, Wintfeld N, Green J. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 40: 675-81.

EK-1:**KRONİK AKTİF HEPATİT C TEDAVİSİNDE KULLANILAN PEGİLE İNTERFERON TEDAVİLERİNİN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Hastanın Adı Soyadı:	Dosya No:
Yaşı:	Sosyal Güvenlik:
Cinsiyeti:	Tel:
Adresi:	

Çalışma haftası	Tedavi öncesi	Tedavi dönemi (48 hafta)								Tedavisiz izlem (24 hafta)			
		0	2	4	8	12	24	36	48	4	12	24	
Karaciğer biyopsisi	<input type="checkbox"/>												
Fizik muayene	<input type="checkbox"/>								<input type="checkbox"/>				
Vital bulgular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fertil kadın hastalar için gebelik testi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				Her 4 haftada bir hasta tarafından evde yapılacak idrar testi							
HCV-RNA kantitatif	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, anti-HIV	<input type="checkbox"/>												
Tam kan sayımı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Biyokimya	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tam idrar tahlili	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
AFP, ESH	<input type="checkbox"/>												
Otoantikörler	<input type="checkbox"/>												
Tiroid fonksiyon testleri	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
KF-36	<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>	
Yan etkiler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Bilinen hastalık süresi:

Bulaşma yolu:

Eşlik eden hastalıklar:

Şikayetler:

Fizik Muayene:

Hep:

Boy:

Diğer:

Spl:

Kilo:

Vital bulgular

Kan Basıncı:

Nabız hızı:

Daha önce aldığı tedaviler

Aldığı tedavi

Aldığı süre

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİ ÖNCESİ DEĞERLENDİRME (DEVAM)

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Alfa fetoprotein	CEA
------------------	-----

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL	Trombosit
Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.	Sedim.	

Tam idrar	Gebelik Testi (Son 24 saat içinde yapılmış olacak)
-----------	--

Seroloji

HBsAg	aHbs	Anti-Hbc IgM	Anti-HBc IgG
HBeAg	Anti-HBe	Anti-HAV IgM	Anti-HAV IgG
Anti-HDV	Anti-HIV	Anti-HCV	HCV-RNA kantitatif

Otoantikörler

ANA	Anti-DNA	ASMA	Antitiroglobulin Ab	Anti-TPO Ab
-----	----------	------	---------------------	-------------

Tiroid Fonksiyon Testleri

TSH	FrT3	FrT4
-----	------	------

Karaciğer USG

--

Karaciğer biyopsisi (Tarih:)

--

Knodell skoru:	Tanı:
----------------	-------

*Hasta tarafından yaşam kalitesi anketi yanıtlanacaktır.

TEDAVİNİN BAŞLANGICI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Gebelik Testi:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

Başlanan tedavi ve tedaviye başlama tarihi:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 2. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

Yan Etki

İlaca bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz

Hasta Uyumu: Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?Evet Hayır Evet ise: PEG-IFN Ribavirin

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 4. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

Yan Etki

İlaca bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz

Hasta Uyumu: Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?Evet Hayır

Evet ise:

PEG-IFN Ribavirin

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 8. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

Yan Etki

İlaca bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz

Hasta Uyumu: Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?Evet Hayır

Evet ise:

PEG-IFN Ribavirin

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 12. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

Tam idrar

Gebelik Testi

Tiroid Fonksiyon Testleri

TSH	FrT3	FrT4
-----	------	------

Kantitatif HCV-RNA:**Yan Etki**

İlaca bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz

TEDAVİNİN 12. HAFTASI (DEVAM)**Hasta Uyumu:**

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır Evet ise: PEG-IFN Ribavirin

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

.....

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

***Hasta tarafından yaşam kalitesi anketi yanıtlanacaktır.**

TEDAVİNİN 24. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

Tam idrar

Gebelik Testi

Tiroid Fonksiyon Testleri

TSH	FrT3	FrT4
-----	------	------

Yan Etki

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz

Hasta Uyumu: Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?Evet Hayır

Evet ise:

PEG-IFN Ribavirin

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

*Hasta tarafından yaşam kalitesi anketi yanıtlanacaktır.

TEDAVİNİN 36. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

Tam idrar

Gebelik Testi

Tiroid Fonksiyon Testleri

TSH	FrT3	FrT4
-----	------	------

Yan Etki

İlaca bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz

Hasta Uyumu:

Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?

Evet Hayır

Evet ise:

PEG-IFN Ribavirin

Alınmayan dozlar ve tarihleri:

İlacın alınmama nedeni

Yan etki İhmal İlacı temin edememe Diğer

Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?

Evet Hayır

Nedeni/Doz:

Eşlik eden tedavi:

TEDAVİNİN 48. HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Fizik Muayene:

Hep:

Spl:

Boy:

Kilo:

Diğer:

Vital bulgular

Kan Basıncı:

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT	AST	Total bil.	Direkt bil.	ALF
Total Protein	Albumin	BUN	Kreatinin	Kalsiyum
Fosfor	Kolesterol	Trigliserid	Glukoz	Sodyum
Potasyum	Klor	Ürik Asit		

Hematoloji

Hemoglobin	Hematokrit	Lökosit/PNL
Trombosit	Protrombin Z.	Pars.Tr. Z.

Tam idrar

Gebelik Testi

Tiroid Fonksiyon Testleri

TSH	FrT3	FrT4
-----	------	------

Kantitatif HCV-RNA:**Yan Etki**

İlaça bağlı yan etki var mı?

Evet Hayır

Evet ise lütfen hangi ilaca bağlı olduğunu bildiriniz

TEDAVİNİN 48. HAFTASI (DEVAM)	
Hasta Uyumu:	
Tedavi başlangıcından bu yana atlanan doz oldu mu?	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Evet ise: PEG-IFN <input type="checkbox"/>	Ribavirin <input type="checkbox"/>
Alınmayan dozlar ve tarihleri:	
İlacın alınmama nedeni	
Yan etki <input type="checkbox"/>	İhmal <input type="checkbox"/>
İlacı temin edememe <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
.....	
Tedavi başlangıcından bu yana doz değişikliği oldu mu?	
Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Nedeni/Doz:	
Eşlik eden tedavi:	

*Hasta tarafından yaşam kalitesi anketi yanıtlanacaktır.

TEDAVİ SONLANDIRILACAK.

İZLEMENİN 4.HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT

AST

Hematoloji

Hemoglobin

Hematokrit

Lökosit/PNL

Trombosit

Protrombin Z.

Pars.Tr. Z.

Gebelik Testi (evde yapılacak)

Eşlik eden tedavi:

İZLEMENİN 12.HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT

AST

Hematoloji

Hemoglobin

Hematokrit

Lökosit/PNL

Trombosit

Protrombin Z.

Pars.Tr. Z.

Gebelik Testi (evde yapılacak)

Eşlik eden tedavi:

İZLEMENİN 24.HAFTASI

Hastanın Adı Soyadı:

Hasta No:

Tarih:

Vital bulgular

Kan Basıncı (sistolik/diyastolik):

Nabız hızı:

Biyokimya

ALT

AST

Hematoloji

Hemoglobin

Hematokrit

Lökosit/PNL

Trombosit

Protrombin Z.

Pars.Tr. Z.

Gebelik Testi (evde yapılacak)

Eşlik eden tedavi:

HCV-RNA:

*Hasta tarafından yaşam kalitesi anketi yanıtlanacaktır.

ÇALIŞMA SONLANDIRMA FORMU

Çalışmanın sonlandırılma nedeni

- Çalışmanın normal süresi bitti
- İlaçlara bağlı yan etki görüldü
- Hasta vizitlere gelmedi
- Hasta protokole uymadı
- Diğer:

Tarih:

Araştırmacının Adı Soyadı:

İmzası:

EK-2

KF-36 SAĞLIK TARAMASI

1. Genel olarak sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

Mükemmel.....	1
Çok iyi.....	2
İyi.....	3
Fena değil.....	4
Kötü.....	5

2. Geçen seneye karşılaştırıldığında, şimdi sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl önceye göre çok daha iyi.....	1
Bir yıl önceye göre daha iyi.....	2
Hemen hemen aynı.....	3
Bir yıl önceye göre daha kötü.....	4
Bir yıl önceye göre çok daha kötü.....	5

3. Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir. Şu sıralarda sağlığınıza sizi bu faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

FAALİYETLER	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren faaliyetler, örneğin ağır eşyalar kaldırmak, futbol gibi sporlarla uğraşmak	1	2	3
b. Orta zorlukta faaliyetler, örneğin masa kaldırmak, süpürmek, yürüyüş gibi hafif spor yapmak	1	2	3
c. Çarşı-pazar torbalarını taşımak	1	2	3
d. Birkaç kat merdiven çıkmak	1	2	3
e. Bir kat merdiven çıkmak	1	2	3
f. Eğilmek, diz çökmek, yerden birşey almak	1	2	3
g. Bir kilometreden fazla yürümek	1	2	3
h. Birkaç yüz metre yürümek	1	2	3
ı. Yüz metre yürümek	1	2	3
j. Yıkanmak ya da giyinmek	1	2	3

4. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde bedensel sağlığınıza nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

	Her zaman	Çoğu zaman	Arada sırada	Çok ender	Hiçbir zaman
a. İş ya da iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak	1	2	3	4	5
b. Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi...)	1	2	3	4	5
c. Yapabildiğiniz iş türünde ya da diğer faaliyetlerde kısıtlanmak	1	2	3	4	5
d. İş ya da diğer uğraşları yapmaktan zorlanmak	1	2	3	4	5

5. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal problemleriniz nedeniyle (üzüntülü ya da kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?

	Her zaman	Çoğu zaman	Arada sırada	Çok ender	Hiçbir zaman
a. İş ya da iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak.	1	2	3	4	5
b. Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi...)	1	2	3	4	5
c. İş ya da diğer uğraşları her zaman gibi dikkatlice yapamamak	1	2	3	4	5

6. Son bir ay (4 hafta) içerisinde bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz, aileniz, arkadaşlarınız, komşularınızla ya da diğer gruplarla normal olarak yaptığınız sosyal faaliyetlere ne ölçüde engel oldu?

Hiç.....	1
Biraz.....	2
Orta derecede.....	3
Epeyce.....	4
Çok fazla.....	5

7. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde ne kadar bedensel ağrılarınız oldu?

Hiç.....	1
Çok hafif.....	2
Hafif.....	3
Orta hafiflikte.....	4
Aşırı derecede.....	5
Çok aşırı derecede.....	6

8. Son bir ay (4 hafta) içerisinde, ağrı normal işinize (ev dışında ve ev işi) ne kadar engel oldu?

Hiç olmadı.....	1
Biraz.....	2
Orta derecede.....	3
Epeyce.....	4
Çok fazla.....	5

9. Aşağıdaki sorular geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiğiyle ilgilidir. Lütfen, her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin. Geçtiğimiz 4 hafta içindeki sürenin ne kadarı-

	Her Zaman	Çoğu Zaman	Arada Sırada	Çok Ender	Hiçbir Zaman
a. Kendinizi hayat dolu hissettiniz?	1	2	3	4	5
b. Çok sınırlı bir kişi oldunuz?	1	2	3	4	5
c. Hiçbirşeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu?	1	2	3	4	5
d. Sakin ve huzurlu hissettiniz?	1	2	3	4	5
e. Çok enerjiniz oldu?	1	2	3	4	5
f. Mutsuz ve kederli oldunuz?	1	2	3	4	5
g. Kendinizi bitkin hissettiniz?	1	2	3	4	5
h. Mutlu ve sevinçli oldunuz?	1	2	3	4	5
ı. Yorgun hissettiniz?	1	2	3	4	5

10. Geçtiğimiz bir ay (4 hafta) içerisinde, bu sürenin ne kadarında bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz, sosyal faaliyetlerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi) engel oldu?

Her zaman.....	1
Çoğu zaman.....	2
Bazen.....	3
Çok ender.....	4
Hiçbir zaman.....	5

11. Aşağıdaki herbir ifade sizin için ne kadar DOĞRU ya da YANLIŞ?

	Kesinlikle Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çok kere Yanlış	Kesinlikle Yanlış
a. Başkalarından biraz daha kolay hastalandığımı düşünüyorum	1	2	3	4	5
b. Ben de tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötü gideceğini sanıyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmeldir	1	2	3	4	5