



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
(Gastroenteroloji Bilim Dalı)

KRONİK HEPATİT C' Lİ HASTALARDA PEGİNTERFERON VE
RİBAVİRİN TEDAVİSİNİN KAN BASINCI VE İNSÜLİN DİRENCİ
ÜZERİNE ERKEN ETKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. Muharrem Taşkoparan

Ankara, 2007



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
(Gastroenteroloji Bilim Dalı)

KRONİK HEPATİT C' Lİ HASTALARDA PEGİNERFERON VE
RİBAVİRİN TEDAVİSİNİN KAN BASINCI VE İNSÜLİN DİRENCİ
ÜZERİNE ERKEN ETKİSİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. Muharrem Taşkoparan

Tez danışmanı: Doç. Dr. Ender Serin

Ankara, 2007

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta sayın rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, İç Hastalıkları Ana Bilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e şükranlarımı sunarım.

Gastroenteroloji Yan dal Uzmanlık eğitimimin tamamlanmasında büyük katkıları olan bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz başta olmak üzere, eğitimim dışında tezimin her aşamasında da büyük emeği olan tez danışmanım Doç. Dr. Ender Serin'e ve Doç. Dr. Birol Özer'e en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin gerçekleşmesinde katkıda bulunan sevgili aile hekimi arkadaşlarım; Uzm. Dr. M. Okan İçer ve Uzm. Dr. Kutlu Abacı'ya ve Nefroloji Bilim Dalından Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Zümürütdal'a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Gastroenteroloji yan dalına başlamamı sağlayan, yüksek bilgi ve engin tecrübesi ile mesleki ve günlük yaşantımın şekillenmesinde büyük rolü olan Prof. Dr. Sedat Boyacıoğlu'na şükranlarımı sunarım.

Sevgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim ama ihtisasım süresince uzakta kaldığım eşim Netice, ikizlerim; kızım Ezgi ve oğlum Ege'ye çok teşekkür ederim.

Dr. Muharrem Taşkoparan

ÖZET

Kronik hepatit C' li hastalarda peg-interferon ve ribavirin tedavisinin kan basıncı ve insülin direnci üzerine erken etkisi

İnterferon (INF) tedavisinin çeşitli kardiyak yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir. INF tedavisi sırasında arteryel kan basıncı değerlerinde yükselmeler beklenebilir. Bu çalışmada, peginterferon-alfa 2b ve ribavirin tedavisinin kan basıncı (KB) üzerine olan artırıcı etkilerini ve KB ile ilişkili olabilecek insülin direnci de dahil kardiyovasküler risk parametrelerinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmaya 29 kronik hepatit C'li (KHC) hasta (16 kadın, 13 erkek; median yaş: 56,5 yıl) alındı. Tedavi öncesi, tedavinin birinci haftası ve sekizinci haftası sonunda olmak üzere 24-saat ambulatuvar KB monitorizasyonu kayıtları alındı. Tedavinin sekizinci haftasında; lipit profili, insülin direnci (İR), vücut kitle indeksi (BMI), tam kan sayımı, transaminazlar yeniden değerlendirildi. İR için HOMA-IR metodu kullanıldı. Hipertansif hastalar takip boyunca kullanmakta oldukları anti-hipertansif ilaçlara devam ettiler.

Tedavi öncesinde 15 hasta hipertansif, 14 hasta normotansif idi. Hastaların tümünde birinci hafta ve sekizinci hafta ölçülen gündüz, gece, ortalama, sistolik ve diyastolik KB değerleri ile bazal değerler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hipertansif hasta grubunda tedavi öncesi, tedavinin birinci haftası ve sekizinci haftası median (minimum-maksimum) sistolik KB ((sırasıyla, 134 (119-150), 133 (104-169), 132 (109-145) mmHg p= 0.07)) ve median diyastolik KB'da ((sırasıyla, 78 (70-96), 79 (57-92), 79 (58-89) mmHg p= 0.25)) anlamlı farklılık gözlenmedi. Tedavinin sekizinci hafta kontrolünde BMI, total kolesterol, LDL, HDL, hemoglobin, lökosit, trombosit, AST ve ALT düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşüş saptandı (p<0,05). Serum trigliserid düzeyinde anlamlı yükselme (p < 0,0001), HOMA-IR'da ise istatistiki anlama ulaşmayan azalma (p= 0,07) gözlemlendi.

Sonuç olarak peginterferon-alfa 2b ve ribavirin tedavisinin kronik hepatit C'li normotansif ve hipertansif hastalarda erken dönemde anlamlı KB yükselmesine neden olmadığı ve bu tedavinin insülin direncinde değişikliğe yol açmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: peginterferon, kan basıncı, insülin direnci, kronik hepatit C

ABSTRACT

Early effect of peginterferon plus ribavirin treatment on blood pressure and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C

Adverse cardiac effects of interferon (INF) treatment have been shown previously. Some increase in the arterial blood pressure (BP) may be expected during INF therapy. In this study we aimed to investigate the early effects of peginterferon alpha-2b plus ribavirin therapy on blood pressure and related cardiovascular risk parameters and also insulin resistance.

Twenty-nine patients with chronic hepatitis C (CHC) (16 women, 13 men; median age: 56.5 years) were included in the study. Twenty-four hours ambulatory blood pressure monitoring of patients was recorded at pretreatment period, after 1st week and at the end of 8th week of treatment. Lipid profile, insulin resistance (IR), body mass index (BMI), complete blood counts, transaminases were studied again in the 8th week of the study. HOMA-IR method was used for IR. Hypertensive patients continued on taking antihypertensive medicine during the study.

Before the therapy, 15 patients were hypertensive and 14 were normotensive. In the analysis of all patients, the median baseline, 1st week and 8th week recordings of ABPM (day time, night time, mean systolic and diastolic measurements) did not show any difference. In hypertensive patients, pretreatment, 1st week of treatment and 8th of treatment values of median systolic ((134 (119-150), 133 (104-169), 132 (109-145) mmHg, respectively; $p=0.07$)) and median diastolic ((78 (70-96), 79 (57-92), 79 (58-89) mmHg, respectively; $p=0.25$)) blood pressures were not statistically significant. At the end of 8th week of the therapy; BMI, total cholesterol, LDL, HDL, hemoglobin, white blood cell, platelet, AST and ALT were decreased significantly ($p<0.05$). Serum triglyceride levels increased significantly ($p<0.0001$) and HOMA-IR decreased non-significantly ($p=0.07$).

Peginterferon alpha-2b plus ribavirin therapy didn't cause an increase in blood pressure in hypertensive and normotensive chronic hepatitis C patients in the early period of treatment. This treatment also didn't cause any early changes in IR status of CHC patients.

Key words: peginterferon, blood pressure, insulin resistance, chronic hepatitis C

İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hepatit C virüs enfeksiyonu	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Bulaşma yolları	2
2.1.3. HCV enfeksiyonu doğal seyir	3
2.1.4. Kronik hepatit C enfeksiyonu	3
2.1.5. Kronik hepatit C güncel tedavisi	4
2.1.6. Tedavide kullanılan ilaçlar	6
2.1.7. Tedavi süresi ve tedaviye cevap kriterleri	8
2.1.8. Kronik hepatit C tedavi ilaçlarının yan etkileri	10
2.2. Kronik hepatit C - insülin direnci	12
2.3. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBM)	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Hastalar	16
3.2. Yöntem	16
3.3. İstatistiksel değerlendirme	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇLAR	27
7. KAYNAKLAR	28

KISALTMALAR

AKBM:	Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu
DM :	Diyabetes Mellitus
HCV :	Hepatit C virüs
HT :	Hipertansiyon
INF :	İnterferon
IR :	İnsülin Direnci
KB :	Kan Basıncı
KHC :	Kronik Hepatit C
KH :	Kalp Hızı

TABLÖLAR

	<i>Sayfa</i>
Tablo 2.1: Tedavinin endikasyonları	5
Tablo 2.2: Tedavinin kişiye özgü düşünülerek verildiği durumlar	5
Tablo 2.3: Tedavinin kontrendikasyonları	6
Tablo 2.4: Kronik C hepatitinde tedaviye cevap kriterleri ve tanımlamalar	9
Tablo 2.5: PEG-INF ve ribavirin tedavisinin olası yan etkileri	11
Tablo 2.6: Ambulatuvar kan basıncının normal ve üst limit değerlendirilmesi	14
Tablo 4.1: Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri	18
Tablo 4.2: Tüm hastaların bazal, tedavinin 1.ci ve 8.ci haftası AKBM değerleri	19
Tablo 4.3: Hipertansif hastaların bazal, tedavinin 1.ci ve 8.ci haftası AKBM değerleri	20
Tablo 4.4: Normotansif hastaların bazal, tedavinin 1.ci ve 8.ci haftası AKBM değerleri	21
Tablo 4.5: Tedavi öncesi ve tedavinin sekizinci haftası sonunda biyokimyasal verilerin karşılaştırılması	22

1. GİRİŞ

Günümüzde önerilen kronik hepatit C (KHC) tedavi şekli, pegile-interferon (PEG-INF) ve ribavirin kombinasyon tedavisinin birlikte kullanımınıdır. İnterferon tedavisinin, çeşitli tiplerde akut ve kronik kardiyovasküler yan etkilere yol açtığı kaydedilmiştir (taşikardi, kardiyak aritmiler, kardiyomiopati vb) (1, 2). Ancak bu etkilerin mekanizması bilinmemektedir. Bunların sebebi tedavi sırasında kan basıncı (KB), kalp hızı ve kardiyak otonomik fonksiyonundaki değişiklikler olabilir. KHC'li hastalarda hipertansiyon (HT) varlığının, antiviral tedavi sırasında retinopati oluşumunda veya şiddetlenmesinde önemli olduğu da bilinmektedir (3). Ribavirin kullanımı sırasında sık olarak oluşan aneminin, interferon'un muhtemel kardiyovasküler yan etkilerine ne derece ilave etki edeceği de bilinmemektedir.

Kardiyovasküler olayların morbidite ve mortalitede önemli rolü vardır. Buna yol açan etmenlerden birisi kan basıncındaki yükselmelerdir. Bu nedenle tedavi alan KHC hastalarında KB düzeylerinin yakın takibi ve KB 'da yükselme mevcut ise etkin bir şekilde tedavisi gerekmektedir. Çalışmanın sonucu, hipertansif KHC'si olan olgulara nasıl yaklaşmamız gerektiği konusunda da fikir verecektir.

Literatürde, kronik hepatitli hastalarda interferonun kan basıncına ve kalp hızına olan etkisini ambulatuar kan basıncı ölçümü ile belirleyen, 11 hastayı içeren tek bir çalışmaya rastlandı (4). Bu çalışmada sadece standart, haftada 3 kez interferon kullanan, normotansif hastalar mevcuttu ve bu hastalarda kan basıncında ve kalp hızında değişiklik saptanmamıştı.

Bu çalışmada, PEG-INF-alfa 2b ve ribavirin tedavisinin KB üzerine olan erken etkilerini ve KB ile ilişkili olabilecek insülin direnci de dahil kardiyovasküler risk parametrelerinin incelemesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit C virüs enfeksiyonu

Hepatit C virüsü (HCV) transfüzyon sonrası gelişen hepatitlerin en önemli etkenidir. Küçük, zarflı ve tek sarmallı Flaviviridea ailesinin farklı bir genusuna mensup bir RNA virusudur. HCV genomları arasındaki dizi değişikliklerine göre 6 temel HCV genotipi ve yüzden fazla alt tipi bulunmaktadır. Bazı HCV tipleri tüm dünyada yaygın olarak bulunurken bazı tipleri belli coğrafik bölgelerde daha sıktır. Türkiye’de tip 1b enfeksiyonu daha sık bulunmaktadır (5).

2.1.1. Epidemiyoloji :

Hepatit C virüs enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, oldukça ciddi bir sağlık sorunudur. Bölgesel ve etnik farklar olmakla beraber dünya genelinde 300 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu bildirilmektedir (6). Dünya nüfusunun yaklaşık %3’ü kronik HCV taşıyıcısıdır (7). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 3,9 milyon insan (%1.8) HCV ile enfektedir ve bu etkene bağlı kronik karaciğer hastalığı nedeniyle de her yıl 25.000 kişi ölmektedir (8). Hastalık Kontrol ve Önleme merkezi (Center For Disease Control, CDC) verilerine göre ABD’de akut HCV hasta sayısı 1980’lerde 230.000 iken, son yıllarda yaklaşık 36.000’e kadar gerilemiştir (8). Transfüzyonla ilgili akut hepatit C sayısında 1985’den sonra önemli oranda azalma olmuş ve hatta sifıra yaklaşmıştır (9). Ülkemizde HCV sıklığı viral hepatitle savaşımlar derneği verilerine göre kan donörlerinde %1 civarındadır. Çeşitli gruplarda yapılan çalışmalarda bu oranlar değişiklik göstermektedir. Hemodiyaliz hastalarında %51.6 olduğu bildirilmektedir (10).

2.1.2. Bulaşma yolları:

HCV’nin temel bulaş yolu parenteraldir. Ayrıca, tükürük, idrar ve semen gibi vücut salgılarında virüsün bulunması, yakın temas ve cinsel ilişki gibi yollarla da bulaşın olabileceğini düşündürmektedir. HCV enfeksiyonunun risk faktörleri arasında kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı, hemodiyaliz, döğme, yüksek riskli cinsel davranışlar, cerrahi operasyon öyküsü, kontamine iğnelerin batması ve HCV pozitif vericilerden yapılan organ nakilleri sayılabilir. Ne var ki, HCV ile enfekte hastaların %40-50’sinde bilinen risk faktörlerinin herhangi biri tanımlanamamaktadır (5).

2.1.3. HCV enfeksiyonu doğal seyri:

HCV enfeksiyonunun doğal seyri çeşitlilik gösterir. Virüs ile teması takiben olguların %15 ile %45'inde spontan iyileşme gözlenirken, %55-86'sında kronik hepatit gelişmektedir. HCV enfeksiyonunun klinik önemi bu yüksek kronikleşme özelliğinden gelmektedir. Enfeksiyon yaşı hastalığın kronikleşme riski ve ilerleme hızı ile bağlantılıdır. Erişkinlerde viral klirens oranı son derece düşüktür (yaklaşık %20) ve 20 yıl veya daha uzun sürede hastalığın siroza ilerleme oranı %20-30'dur. Siroz gelişen olgularda karaciğer dekompanseasyon oranı yılda %3-4 ve karaciğer kanseri insidansı yılda %1,4-6,9'dur (11, 12). Akut hepatit geçiren hastalarda kronik enfeksiyon görülme oranı çok yüksektir. Bir çok çalışmada hastaların %80-100'ünde HCV RNA pozitif kalmakta, %20 hastada iyileşme olmakta %80'inde de kalıcı enfeksiyon olmaktadır (13).

Doğal seyir süresince hastaların çoğunda ilerleyici karaciğer hasarının ortaya çıkışı sinsidir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde 15-20 yıl içinde (hızlı fibrotik ilerleme), 1/3'ünde 20-30 yıl içinde ("intermediate" fibrotik ilerleme) ve 1/3'ünde ise 30 yıldan sonra (yavaş fibrotik ilerleme) siroz gelişir. ALT düzeyi persistan normal olan hastalarda fibrozisin ilerleme hızı yavaştır (11). İlerleyici karaciğer hastalığının gelişmesine etki eden bir çok faktör tanımlanmıştır. Bunlar; erkek cinsiyet, enfeksiyonun ileri yaşta alınması (> 40 yaş), kronik alkol kullanımı (> 50 gr/gün), HIV veya HBV koenfeksiyonudur. Obesite ve hepatik steatoz karaciğer fibrozisini olumsuz yönden etkileyen faktörlerdir (14).

2.1.4. Kronik hepatit C enfeksiyonu

Genel olarak 6 aydan uzun süreli ALT yüksekliği ile birlikte Anti-HCV pozitifliği KHC tanısı için yeterlidir. Eğer olay dekompanse siroz veya hepatoselüler karsinom aşamasına gelmemişse, KHC tanısı konulan kişilerin yarısından fazlasında bu tanı ya kan bağışi esnasında, ya da check-up amacıyla yapılan bir tetkikte veya herhangi bir nedene bağlı olarak yapılan tetkikler sonucunda konulmaktadır. Dolayısıyla KHC tanısı konulanların yarısından fazlasında yakınma yoktur. En sık görülen semptom yorgunluktur. İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı gibi semptomlar da görülebilir. Eğer hepatit C ile ilişkili olduğu düşünülen ekstrahepatik hastalıklar (kriyoglobulinemi, liken planus vs.) varsa bunlara ait yakınmalar da bulunacaktır (15). Serum ALT düzeyi genellikle normalin 3 katını geçmez ve karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir. Bilirubin normal sınırlardadır (16). KHC enfeksiyonunda aminotransferaz seviyeleri hastaların yaklaşık 1/3'ünde normal ya da normale yakındır. KHC'de en sık rastlanan bulgu

hepatomegalidir. Görüntüleme yöntemleri (USG, CT) genellikle tamamen normal bulunmaktadır. Hafif bir splenomegaliye, portal hipertansiyon gelişmeden de rastlanabilir. Bu görüntüleme yöntemleri KHC'ye bağlı siroz zemininde hepatoselüler karsinom gelişimini saptamakta özellikle yararlıdır. Sonuçta KHC'nin tanısında ve izleminde laboratuvar tetkikleri ve histolojik inceleme ön plandadır, yakınmalar ya yoktur ya da özgül değildir (15).

HCV enfeksiyonunun tanısında bugün için kullanılan en pratik yöntem kanda ELİSA ile anti-HCV antikorlarının belirlenmesidir. Diğer bir tanı yöntemi moleküler tekniklerle HCV-RNA'nın, dolayısı ile vireminin tespit edilmesidir. HCV-RNA tayininde PCR tekniği kullanılmaktadır. HCV-RNA tayini HCV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemdir ve altın standart olarak kabul edilmektedir. Eğer serum ALT yüksekse HCV-RNA tayin edilmeli ve bu da pozitif bulunursa karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisi genellikle KHC enfeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirmesinde önerilir. Fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesinde altın standarttır (17). Ancak kullanımında bazı sınırlamalar vardır. En önemlileri, yeterli miktarda örnek alınamaması, karaciğerde farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerin görülebilmesi ve biyopsiye bağlı komplikasyonlardır (18). Bu nedenle karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamasyonu gösteren, biyopsiye alternatif noninvazif yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu amaçla fibrozisi gösteren çok sayıda serum belirleyicilerini içeren paneller oluşturulmuştur. FibroTest-ActiTest bu panellerden biridir. (19).

2.1.5. Kronik hepatit C güncel tedavisi:

KHC tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonudur. Sekonder amaçlar ise kronik hepatitten siroza ilerlemeyi geciktirmek, karaciğerdeki inflamasyonu, hepatoselüler kanser gelişme riskini, karaciğer transplantasyon gereksinimini, ekstrahepatik belirtileri azaltmak ve bulaşı engellemektir.

Klasik olarak HCV-RNA pozitif, ALT düzeyi yüksek ve biyopside kronik hepatiti olan hastalar tedavi adaydır. Aşağıdaki tablolarda "American Association for the Study of Liver Diseases" (AASLD) cemiyetine göre tedavinin uygun olduğu endikasyonlar Tablo 2.1'de, tedaviye hasta temelinde karar verilmesi gereken durumlar Tablo 2.2'de ve tedavinin kontrendike olduğu durumlar Tablo 2.3'de belirtilmiştir (20).

Tablo 2.1. Tedavinin endikasyonları

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

Tablo 2.2. Tedavinin kişiye özgü düşünülerek verildiği durumlar

- Sürekli normal ALT düzeyli hasta
- Daha önceki bir tedaviden faydalanmamış hasta (yanıtsız veya tekrar edenler) (tek başına interferon veya ribavirinle kombinasyon tedavisi, veya PEG-INF monoterapisi almış)
- Halen uyuşturucu ilaç veya alkol kullanmakta olan fakat madde bağımlılığından kurtulmak için bir programa (örneğin metadon programı) veya destek programına katılma arzusunda olan hasta
- Karaciğer biyopsisinde fibrozun bulunmaması veya sadece hafif şiddette bulunması (portal fibroz: Metavir skoru < 2 ; Ishak skoru < 3)
- Akut hepatit C
- HIV ko-enfeksiyonlu hasta
- Hasta yaşının 18 yaşın altında olması
- Kronik böbrek yetmezlikli hasta (Hemodializde olan veya olmayan)
- Dekompanse sirozlu hasta
- Karaciğer transplantasyon alıcısı

Tablo 2.3. Tedavinin kontrendikasyonları

- Majör ve kontrol edilemeyen depresyonlu hasta
- Böbrek, kalp veya akciğer transplantasyonlu hasta
- Otoimmün hepatit veya interferon ve ribavirin tedavisi ile alevleneceği bilinen bir hastalığa sahip kronik hepatit C hastası
- Tedavi edilmemiş hipertiroidili hasta
- Hamile veya uygun kontrasepsiyonu istemeyen yada uyum sağlayamayacak hasta
- Birlikte ciddi bir diğer hastalığı olan hasta (Ciddi hipertansiyon, kalp yetmezliği, ciddi koroner arter hastalığı, zayıf kontrollü diyabet hastalığı, obstrüktif pulmoner hastalık)
- Hastanın yaşının 3 yaşından küçük olması
- Hepatit C tedavi ilaçlarına karşı bilinen hipersensitivitesi bulunan hasta

2.1.6. Tedavide kullanılan ilaçlar

Günümüzde KHC tedavisinde PEG-INF ve ribavirin kombinasyonu standart tedavi olarak uygulanmaktadır.

1. İnterferonlar (INF):

Geniş biyolojik aktiviteye sahip doğal proteinlerdir. Virüsler, bakteriler ve tümör hücrelerinin yayılımına karşı insan organizmasının doğal savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Çeşitli uyarıcılara karşı cevap olarak ökaryotik hücreler tarafından sentezlenirler. Başlıca 3 interferon tanımlanmıştır: interferon- α , interferon- β , interferon- γ . Değişik hücrelerden salınırlar. Farklı uyarıcıları vardır ve biyolojik etkileri de farklıdır. İnterferon- α , makrofaj ve özellikle lenfositler tarafından bazı antijenler ve virusların uyarısıyla üretilir. Klinik kullanımı en yaygın interferondur. İnterferon- β , fibroblastlardan salgılanır. İnterferon- γ T lenfositlerince salınır ve antiviral etkisi azdır (21, 22). INF'ların etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir (22):

- **Antiviral etki:** INF'lar virusun hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe ederler. Bir hücre virusla infekte olunca IFN genleri aktive olur ve ekstrasellüler sıvıya INF salınır. Buradan yayılarak diğer hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanırlar. INF-reseptör kompleksi, bazı hücre içi enzim konsantrasyonlarını artırarak

antiviral etkiyi başlatırlar. Bunlardan 2'-5' oligoadenilat sentetaz, endonükleaz aktivasyonunu neden olarak viral RNA tahribatına, protein kinaz ise fosforilasyon yoluyla protein sentezinin azalmasına neden olur.

- **İmmünomodulatör etki:** Hücresele immünite ve antikor sentezini düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını artırma, natürel killer hücre aktivitesini artırma, MHC antijenlerinin salınımını artırma gibi etkileri vardır.
- **Antiproliferatif etki:** Normal hücrede geriye dönüşümlü, neoplazik hücrede geriye dönüşümsüz sitostaz yapar. Onkojen virüslerin transforme edici etkisini inhibe eder.

Günümüzde doğal INF'lar yerini pegile INF'lara bırakmıştır. Pegilasyon büyük molekül ağırlıklı bir protein olan "Polyethylene glycol" (PEG) ve çok daha küçük bir molekül ağırlığına sahip bir protein olan INF- α 'nın konjuge edilmesidir. Böylece daha büyük molekül ağırlığına sahip yeni ürünün renal atılım süresinin uzamasına bağlı dolaşımda daha uzun süre kalır (22). PEG suda eriyen bir polimer olup, INF- α 'nın yarılanma sürelerini arttırarak uzun süreli terapötik kan düzeyleri oluşmasını sağlar. Bu hem haftada bir kez yapılan derialtı injeksiyonla hastanın tedaviye uyumunu olumlu etkiler, hem de stabil ve yüksek kan düzeyi sağlayarak IFN-alfa'nın antiviral etkisini artırır.

PEG-INF'ların etki mekanizmaları standart INF'larla aynıdır. İki ayrı PEG-INF alfa vardır: PEG-INF alfa-2a ve PEG-INF alfa-2b . PEG-INF alfa-2a'nın serum yarılanma ömrü 72-96 saat, PEG-INF alfa-2b'nin yarı ömrü 40 saattir. Bu da PEG-INF'ların haftada tek doz kullanılmasına olanak sağlar. HCV'nin yüksek replikasyonu (1012 yeni partikül / gün) göz önüne alındığında klasik haftada 3 doz tedavisinden sonra görülen viral replikasyonda artış, PEG-INF tedavisinde ortaya çıkmaz. 40 kd PEG-INF alfa-2a; kan ve interstisyel sıvıda dağılım gösterir, karaciğerde metabolize edilir, kiloya göre doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. 12 kd PEG-INF alfa-2b daha geniş bir dağılım gösterir, başlıca böbrek yolu ile atılır ve dozu kiloya göre ayarlanır (23, 24).

Günümüzde uygulanan PEG-INF molekülleri iki ticari firma tarafından üretilmektedir. PEG-INF alfa-2a (PEGASYS, Roche) ve PEG-INF alfa-2b (PEG-INTRON, Schering Plough). PEG-INF alfa-2a dozu (Pegasys®)180 μ g /hafta olup, hastaya göre

ayarlanmaktadır. Kombinasyon tedavisinde ribavirin dozu genotip 1 için 1000 mg/gün (<75 kg hasta) veya 1200 mg/gün (>75 kg hasta) önerilmektedir. Genotip 2 ve 3 için sabit 800 mg/gün ribavirin dozu uygulanır (25). PEG-INF alfa-2b (Pegintron®) dozu 1.5 µg/kg/ hafta ve 800-1200 mg/gün ribavirin dozu ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir (26).

2. Ribavirin: KHC tedavisinde kalıcı viral yanıtı artırmak için INF ile birlikte kullanılan bir nükleozid analogudur. Hem antiviral (viral polimeraz üzerine etkili), hem de immunomodulator etkilidir. Ribavirin mRNA işlemi ve protein translasyonu sırasında viral RNA sentezinin inhibisyonu ile viral replikasyonu durdurur. Tek başına kullanıldığında antiviral etkisi yoktur. INF ile birlikte kullanıldığında belirgin sinerjik antiviral etkisi vardır. Oral alımı takiben gastrointestinal sistemden aktif olarak emilir. Daha sonra hızlı ve yoğun biçimde tüm hücrelere girer. Ribavirin hücreler içinde fosforillenir ve ribavirin trifosfat baskın bir metabolit olarak birçok hücre tipinde bulunur. Fosforile ribavirin atılmayacağı için hücrelerden salınmadan önce defosforile olur. Ribavirin eritrositler içinde de birikir ve eritrositlerde yarılanma ömrü 40 gündür. Eritrositler diğer hücrelerden farklı olarak defosforilasyon enzimlerinden yoksundur, ribavirini defosforile edemez ve bu nedenle eritrositler içinde birikir. Bunun sonucu olarak eritrosit yarı ömrü kısalır ve hemoliz olur (27). Ribavirin teratojeniktir, tedavi verilecek olan hasta ve eşine tedavi süresince hamile kalınmaması konusunda uyarı yapılmalıdır. Eritrositlerde birikmesi nedeniyle hemodiyaliz hastalarında, hemoglobinopatisi olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

2.1.7. Tedavi süresi ve tedaviye cevap kriterleri:

Tedavi süresi ve tedavi yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir. Tedavi süresi için “12. hafta yanıtı” kuralı kullanılmaktadır. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA negatifleşmesi veya en az 2 log düşmesi “erken viral yanıt” olarak değerlendirilir. Tedavinin 12. haftasında yanıt alındığı takdirde tedavi süresi genotip 1 hastalarında 48 haftaya tamamlanırken, genotip 2 ve 3 hastalarında 24 haftalık tedavi yeterli görülmektedir. On ikinci haftada HCV negatifleşmemiş fakat 2 log düşmüş hastalarda da tedaviye devam edilerek 24. haftada HCV-RNA değerine yeniden bakılır. Bu hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV-RNA halen pozitif ise kalıcı yanıt beklenmemektedir. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA 2 log düşen hastaların tedavilerinin 24. haftasında HCV-RNA negatifleştiyse genotip 1 hastaların tedavileri 48 haftaya tamamlanır. Genotipe bağlı 24 veya 48 haftalık tedavilerin sonunda HCV-RNA düzeyi halen negatif hastalar “tedavi sonu

yanıtı” elde edilen hasta grubunu oluşturur. Tedavi sonu viral yanıt elde edilen bu olgularda, tedavi bitiminden 24 hafta sonra yine HCV-RNA değerine bakılır ve HCV-RNA negatif kalmaya devam eden hastalarda “kalıcı viral yanıt” varlığından bahsedilir (28-30). Aşağıdaki tablo 2.4’de tedaviye cevap kriterleri ve tanımlamalar verilmiştir (31)

Tablo 2.4: Kronik C hepatitinde tedaviye cevap kriterleri ve tanımlamalar

Tanımlama	Kriterler
Erken viral yanıt	Tedavinin 12.ci haftasında HCV RNA negatifleşmesi ya da en az 2 log düşmesi
Tedavi sonu cevap	Tedavi sonunda ALT normal ve HCV RNA negatif
Kalıcı cevap	Hem tedavinin hem de tedavi sonrası 6 aylık izlemin sonunda ALT normal ve HCV RNA negatif
Uzun süreli cevap	Kalıcı cevaplı hastalarda artı 12 aylık takip sonrası ALT normal ve HCV RNA negatif
Cevapsızlık	ALT yüksek ve HCV RNA pozitif (6. ay sonunda)
Relaps (Nüks)	Cevaplı hastalarda tedaviden sonraki 6-12 ay içinde ortaya çıkan ALT yükselmesi ve HCV RNA pozitifliği
Breakthrough (alevlenme)	Tedavi devam ederken ALT normal ve HCV-RNA negatif olan hastada ALT yükselmesi ve HCV-RNA pozitifleşmesi

Mevcut kombinasyon tedavisi ile kalıcı viral yanıt genotip 1 hastalarında %42-46 iken, genotip 2 ve 3 hastalarında %76-82 olmaktadır. Yanıt farklılığı yüksek viral yük ($>2 \times 10^6$ kopya/ml) veya düşük viral yük ($\leq 2 \times 10^6$ kopya/ml) ile de değişmektedir (30, 32). Düşük viral yükte kalıcı yanıt oranı daha fazla bulunmuştur.

İlaç dozlarının düşürülmesi gereği, daha yüksek relaps oranı ile sonuçlanmaktadır. Özellikle tedavinin ilk 12-24 haftasında ribavirin ve PEG-INF tedavilerinde başlangıç dozlarının sürdürülebilmesine çalışılmalıdır. Hastalarda kombinasyon ilaçlarının %80 dozunun tedavi süresinin %80’inde devam edilememesi kalıcı viral yanıt oranını %72’den %57’ye düşürmektedir. Genotip 1 hastalarında bu farklılık daha belirgin (%63’e %34) olmaktadır (33).

2.1.8. Kronik hepatit C tedavi ilaçlarının yan etkileri:

1. İnterferonun yan etkileri

PEG-INF ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda bu ilaçlardan birinin en az bir yan etkisi hastaların % 80'inde ortaya çıkar. PEG-INF ilişkili yan etkiler; en başta “flu-like syndrome” olarak tanımlanan grip benzeri tablo olmak üzere, nötropeni, trombositopeni, hipertitoidi ve hipotiroidi, başağrısı, bulantı, kusma, hafif dereceli ateş, kilo kaybı, tinnitus, irritabilite, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları şeklinde sıralanır. Grip benzeri tablo ve depresyon klasik interferon ve ribavirin tedavisine göre daha az gelişmektedir.

- **Kardiyak Yan Etkiler:** İnterferon tedavisinin, çeşitli tiplerde akut ve kronik kardiyovasküler yan etkilere yol açtığı vaka sunumları şeklinde kaydedilmiştir (taşikardi, kardiyak aritmiler, kardiyomiyopati vb) (1-2, 34). Ancak bu etkilerin mekanizması bilinmemektedir. Bunların sebebi tedavi sırasında kan basıncı, kalp hızı ve kardiyak otonomik fonksiyonundaki değişiklikler olabilir.

İnterferon alfa'nın (haftada 3 kez verilen INF-alfa 2b) kronik hepatit B'li hastalarda kardiyak etkilerini değerlendiren bir çalışmada; tedavinin 6 ayı süresince hastaların hiç birinde kardiyak semptomlar gözlenmemiş ve sistolik ve diyastolik kan basıncı, kap hızı değişikliği, ekokardiyografi ve elektrokardiyografik değişiklikler saptanmamıştır (35). Kardiyak hastalığı olmayan hastalarda INF'nun güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir.

Literatürde, kronik hepatitli hastalarda interferonun kan basıncına ve kalp hızına olan etkisini ambulatuar kan basıncı ölçümü ile belirleyen, 11 hastayı içeren tek bir çalışmaya rastlandı (36). Bu çalışmada sadece standart, haftada 3 kez interferon kullanan normotansif hastalar mevcuttu ve INF'nun kan basıncı ve kalp hızını etkilemediği bulundu. Peg-INF/ ribavirin kombinasyon tedavisi ile ilişkili mortal seyreden kardiyomiyopati vakası bildirilmiştir (37).

- **Oftalmolojik yan etkiler:** Görme kaybına yol açabilen retina hemorajisi, pamukçuk, papilödem, optik nöropati ve retinal arter veya ven obstrüksiyonu gibi oftalmolojik bozukluklar bildirilmiştir (38). En yaygın görülen oküler komplikasyon, hafif-orta derecede iskemik retinopati gelişimidir. Diyabet ya da hipertansiyon öyküsü olan hastalar büyük risk grubundadır. Görme azalması veya kaybindan yakınan her hasta vakit kaybetmeden kapsamlı bir göz muayenesine alınmalıdır. Önceden diyabet veya

hipertansiyonu olan ya da oftalmolojik rahatsızlıkları olan hastaların tedavi öncesi göz muayeneleri yapılmalıdır. Oftalmolojik rahatsızlıkları yeni ortaya çıkan veya kötüleşen hastalarda tedavi kesilmelidir.

2. Ribavirin yan etkileri

Hemolitik anemi, halsizlik, kaşıntı, döküntüler, sinüzit, gut hastalığı ve teratojenite olarak sayılabilir. Özellikle ribavirin nedeniyle gelişebilen doğumsal anomaliler nedeniyle tedavi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar gebelikten korunulmalıdır. Erkek hastanın eşleri de aynı süre içerisinde gebelikten korunmalıdır. En önemli yan etkisi hemolitik anemidir. Tedavi sırasında hastaların yaklaşık %50'sinde hemoglobin (Hb) değerinde 3gr/dl ve üzerinde bir azalma görülürken, %10 olguda Hb değeri 10 gr/dl'den daha aşağı düşmektedir (39). RBV'nin oluşturduğu anemi doz ilişkilidir. Doz azaltılması ya da kesilmesi sonrası anemi tamamen normale döner. RBV ayrıca kaşıntı, döküntü ve nefes darlığına da yol açabilir. Aşağıdaki Tablo 2.5'te PEG-INF ve ribavirin yan etkileri belirtilmiştir (40).

Tablo 2.5. PEG-INF ve ribavirin tedavisinin olası yan etkileri

yan etki sıklığı	PEG-INF	RİBAVİRİN
> % 30 (Çok yaygın)	İnfluenza-like semptomları Baş ağrısı Yorgunluk Ateş Miyalji Trombositopeni Otoantikörlerin gelişmesi	Hemoliz Bulantı
%1-30 (yaygın)	Anorexia İnjektasyon yerinde ağrı/ eritem Uykusuzluk Alopesi Motivasyon kaybı Konsatrasyon kaybı Depresyon Diyare Otoimmün hastalıklar	Anemi Nazal konjesyon Kaşıntı
< %1	Lökositopeni Polinöropati Paranoya ve suisidal düşünceler Diabetes Mellitus Retinopati Optik nörit İşitme kaybı Nöbet, Libido kaybı, Kardiyotoksisite	Gut

2.2. Kronik hepatit C - İnsülin direnci

Yıllardan beri karaciğer sirozu ve glukoz metabolizması arasındaki ilişki bilinmektedir. İlerlemiş karaciğer sirozu olan hastalarda diyabet (DM) gelişiminden, insülin rezistansı (IR) ve hepatik glikoz alımında azalma gibi çeşitli mekanizmaların sorumlu olduğuna inanılır (41). Bir çok çalışmada kronik hepatit C'li hastalarda DM'un normal popülasyona göre artmış sıklığı kaydedilmiştir (42-44). Ayrıca diyabetik hastalarda da kan donörlerine kıyasla HCV enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu kaydedilmiştir (45). Bir çalışmada HBV hastalarına kıyasla HCV hastalarında tip-2 DM prevalansının daha sık olduğunu bildirmişlerdir (46). Böylece HCV ve DM arasındaki ilişki bariz belirgindir. HCV'li hastalarda DM patogenezi iyi anlaşılammıştır, fakat insülin direncinin önemli bir rolü olduğu ileri sürülür.

Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda IR'nı değerlendiren birkaç çalışmada hastalığın seyrinde erken dönemde IR geliştiği bulunmuştur (47). Bu etki, vücut ağırlığı, karaciğer hastalığının evresi ve aşikar DM olup olmamasından bağımsız gibi gözükmektedir. Yine bu çalışmada HCV genotip 3 ile enfekte hastalarda aşırı hepatik steatoz gösterilmiş, fakat IR insidansı düşük bulunmuştur. Bu gözlem HCV enfekte hastalarda IR'nın altta yatan sebebinin genotip spesifik mekanizmalar olabileceğini destekler. İkincil olarak, 2 çalışmada antiviral tedavi ile insülin sensitivitesi ve ögliseminin düzenlendiği gösterilmiş (48, 49). IR'nın portal inflamasyonun derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir (50). Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-a) seviyesi, kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda serum ve karaciğerde yüksek bulunmuştur ve IR gelişiminde önemli rolü vardır (51). Bozulmuş İnsülin Reseptör Substrat 1 (IRS-1) salınımı HCV enfekte hastalarda karaciğerde gösterilmiştir (52, 53). IRS-1'de postreseptör defektin HCV'li hastalarda IR'na yol açtığı, insülin sinyal defektlerinin (hepatik IRS-1 tirozin fosforilasyon ve phosphoinositide-3 kinase) IR'ne katkıda bulunduğu ve böylece Tip 2 DM gelişimine yol açtığı belirtilmiştir (52).

İnsülin duyarlılığı en iyi "hiperinsülinemik öglisemik klemp" tekniği kullanılarak değerlendirilmektedir. Periferik insülin direncini belirlemede "gold standart" olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam oluşturarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glikozun kullanılma hızını saptamaya dayanır. Bu teknikte iki aşamada insülin infüze edilirken kan şekerini sabit tutacak dekstroz miktarı hesaplanmaktadır. Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanılmasını

zorlaştırmakta, bunun yerine açlık glikoz ve insülin değerlerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir. Bu amaçla Homeostasis Model Assesment (HOMA) insülin direnci (IR) indeksi sıklıkla kullanılmakta; bu yöntemin öglisemik / hiperglisemik klemp tekniği ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (54).

Homeostasis Model Assesment (HOMA)

Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. β -hücre fonksiyonu ve insülin resistansının (IR) homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment-HOMA ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır (54). Bu teknik bazal glukoz, insülin veya C-peptid konsantrasyonundan β -hücre fonksiyonu ve IR değerlendirme metodudur. Bu yöntem, insülin duyarlılığını saptamada referans metot olan glukoz klemp tekniğine oranla daha az karmaşık, daha ucuz ve kolay uygulanabilir özelliktedir. Sonuçları glukoz klemp tekniği ile yüksek oranda korelasyon gösterir (55).

HOMA Basit olarak Mathews tarafından tanımlanan şu formülle hesaplanır;

$$\text{HOMA-IR} = (\text{açlık serum insülini (}\mu\text{U/ml)} \times \text{serum glikozu (mmol/dl)}) / 22,5.$$

2.3. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBM)

Hipertansiyon tanı ve tedavisinde genellikle cıvalı sfigmomanometre ile yapılan kan basıncı ölçümleri kullanılmaktadır. Bu metodla yapılan kan basıncı ölçümü standart metottur. Bilindiği gibi kan basıncı gün içinde değişkenlik gösterir. Bu nedenle tek ya da birkaç ölçüm kişinin günlük kan basıncının ancak küçük bir kısmını yansıtabilir. Bununla beraber beyaz önlük etkisinden dolayı bu ölçümler yanlış olma potansiyeli de taşımaktadır. Son zamanlarda hastaların kan basınçlarını tıbbi çevreden uzakta normal günlük aktiviteleri sırasında ölçmelerine olanak sağlayan metodlar geliştirilmiştir. Hastanın gerçek kan basıncını tespit etmek için tekrarlanan kan basıncı ölçümleri, hastanın evde kendi kendine kan basıncı ölçümleri yapması yada otomatik aletler kullanılarak ayaktan kan basıncı monitorizasyonu biçiminde gerçekleştirilebilir.

AKBM hastanın günlük aktivitesini engellemeden bir ya da birkaç günlük dönemde otomatik olarak kan basıncını ölçme tekniğidir. AKBM; teknolojinin gelişimiyle aletlerin

küçük, kolay taşınabilir, gürültüsüz, tam otomatik hale gelmesi ve gece ve gündüz çok sayıda ölçüme izin vermesi nedeniyle daha yararlı bilgiler veren ve giderek yaygınlaşan bir yöntem haline gelmiştir.

Tipik AKBM sırasında, 24 saat boyunca uyku ve uyanıklılık durumlarında kan basıncı ölçümleri her 15 ya da 30 dakikada bir ölçülür. Toplam ölçüm sayısı genellikle 50-100 arasındadır. Kan basıncı ölçümleri monitörde kaydedilir. Elde edilen verilerden, 24 saatlik ortalama kan basıncı, gece ve gündüz ortalama kan basınçları ve her birinin sistolik ve diyastolik kan basınçları belirlenir (56).

Amerikan Hipertansiyon Cemiyetine göre AKBM normal üst sınırı 135 / 85 mmHg kabul edilmektedir (57) ve aşağıdaki Tablo 6'ya göre değerlendirme yapılmaktadır (56).

Tablo 2.6. Ambulatuvar kan basıncının normal ve üst limit değerlendirilmesi

	Optimal	Normal	Anormal
Uyanıklık	<130/80	<135/85	>140/90
Uyku	<115/65	<120/70	>125/75
24-saat	<125/75	<130/80	>135/85

Normotansif bireylerde kan basıncında diüurnal ritim belirlenmiştir. Normalde kan basıncı gece uyku sırasında gündüz saatlerine göre ortalama % 10-20 düşer. Kan basıncında gece % 10 veya daha fazla düşme meydana gelen kişilere “dipper” adı verilmektedir. Genellikle hipertansif hastalarda da aynı patern görülür. Fakat kan basıncındaki bu diüurnal profil daha yüksek saptanmıştır. Aynı bireylerde gece kan basıncı düşüşü % 10 dan daha az olanlar “non-dipper ” olarak tanımlanır. Non-dipper’in altta yatan mekanizmaları tam bilinmez. Bu patern genellikle zencilerde yaygındır ve günlük yüksek düzeyde aktivite, kötü uyku kalitesi, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, glukokortikoidlerin kullanımı ve renal hastalığın varlığı gibi multipl sebepleri vardır (58). Bu patern sol ventrikül hipertrofisi gelişiminde bir risk faktörüdür ve konjestif kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler komplikasyonlara da zemin hazırlar.

Klinik pratikte AKBM kullanım endikasyonları şunlardır (JNC VII raporunda) (59);

1. Beyaz önlük hipertansiyonundan şüphe edilenler
2. Labil hipertansiyondan şüphe edilenler (Feokromositoma)
3. Tedaviye dirençli hipertansiyonu olan hastalar
4. Antihipertansif tedavi alırken hipotansif semptomları gelişen hastalar
5. Otonomik fonksiyon bozukluğu (postural hipotansiyon)

AKBM'nu klinik çalışmalarda, tedavilerin klinik etkinliğinin değerlendirilmesinde, ilaçların tedaviye etkilerinin ve etki sürelerinin belirlenmesinde de sıklıkla kullanılır. Bazı çalışmalarda amaç, kardiyovasküler olaylar üzerine etkili çeşitli ilaçların, kan basıncı üzerine etkisi olup olmadığının belirlenmesidir (58).

Manşon distalinde peteşi, ödem, dermatit ve ulnar sinir bölgesinde uyuşma bildirilmiş komplikasyonlardır. Diğer metodlara kıyasla nisbeten pahalı bir yöntem olduğu için gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu'nun 09 Ağustos 2006 tarih, KA06/108 numaralı onayı alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya; Ağustos 2006 ile Nisan 2007 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğimize başvuran daha önce hiç tedavi almamış, kronik hepatit C tanısı konulan ve tedavi endikasyonu olan 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Kronik hepatit C tanısı, PCR ile HCV-RNA pozitif olan vakalarda (bir tanesi dışında) karaciğer biyopsisi yapılarak histopatolojik olarak konuldu. Bir hastada fibrotest ile tanı konuldu. Daha önce hipertansiyon tanısı olan ve antihipertansif ilaç kullanan hastalar da çalışmaya alındı. Antihipertansif tedavi almakta olan hastalar tedavilerini almaya devam ettiler. Ciddi kardiyak hastalık öyküsü olan hastalar ve tedavinin verilmesinin kontrendike olduğu hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma kriterlerine uyan toplam 33 kronik hepatit C'li hasta alınmıştı. Ancak bu hastalardan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı:

- Bir hasta; tedavinin üçüncü haftasında pansitopeni gelişmesi nedeni ile,
- Bir hasta; tedaviyi tolere edememesi sebebi ile (halsizlik, iştahsızlık, genel durum bozukluğu, depresyon)
- Bir hasta; AKBM aletinin KB'nı ölçmemesi sebebi ile (Her iki koldan da)
- Bir hasta; tedavi öncesi KB ölçümünü yaptırdığı halde, diğer ölçümleri yaptırmadığı için çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Yöntem

Bütün hastalardan tedavi öncesi 24-saat ambulator kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) kayıtları alındı ve PEG-INF alfa-2b (Pegintron®) (dozu 1.5 µg/kg/hafta) ve 800-1200 mg/gün ribavirin (>10.6 mg/kg/gün) dozu ile kombinasyon tedavisi başlandı. Tedavinin birinci ve sekizinci hafta sonunda olmak üzere ambulator kan basıncı monitorizasyonları tekrarlandı.

Hastalardan 15 hasta hipertansif, 14 hasta normotansif olarak değerlendirildi. Tedavi öncesinde yaş, cinsiyet, boy, kilo, açlık kan şekeri, insülin düzeyi, lipit profili (total

kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, HDL kolesterol), tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, GGT, ALP), albumin düzeyleri belirlendi. Tedavinin sekizinci haftası sonunda aynı parametreler yeniden değerlendirildi. İnsülin direnci “HOMA-IR” metodu ile değerlendirildi. İnsülin rezistansı: HOMA formülünden [HOMA-IR= Açlık insülin (μ U/ml) x Açlık kan şekeri (mmol/l) / 22.5] hesaplandı. Vücut kitle indeksi BMI= ağırlık (kg) / boy (m²) kullanılarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavi başladıktan sekiz hafta sonrası BMI ve HOMA-IR hesaplandı.

Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri “Suntech model 104 Accutracker[®] II ABP monitör” kullanılarak yapıldı. Cihaz kan basıncı ölçümlerini sabah 07.00’den gece 22.00’e kadar olan zaman diliminde, 30 dakika aralıklarla; gece 22.00’den sabah 07.00’ye kadar olan zaman diliminde ise 45 dakika aralıklarla yapacak şekilde programlandı. AKBM ile gündüz, gece ve ortalama, sistolik ve diyastolik kan basıncının ortalama değerleri kaydedildi. AKBM ölçümleri için 24 saatlik ortalama sistolik/ diyastolik KB’nın 135/85 mmHg'nin üzerinde olması hipertansiyon (HT) olarak kabul edildi. AKBM gündüz ortalama KB değerinin 140/90 mmHg ve üzerinde olması, gece ortalama KB değerinin ise 120/75 mmHg'nin üzerinde bulunması HT olarak değerlendirildi. Antihipertansif tedavi almakta olan hastalar klinik ve AKBM ölçüm değerleri dikkate alınmaksızın hipertansif olarak kabul edildi.

Hastalardan günlük aktivitelerine, ve olağan uyku alışkanlıklarına devam etmeleri istendi. Ölçüm seansının 24 saatten az olması ve kayıt edilebilen ölçüm oranının beklenen ölçüm sayısının %75 inden az olması durumlarında AKBM ölçümleri değerlendirmeye alınmadı. Gece, gündüz ve 24 saatlik kan basıncı değerleri cihazın yazılım programı ile belirlendi.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows, versiyon 11.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler; normal dağılıma uyup uymadıklarına göre ortanca değerleri ve minimum, maksimum değerleri ile verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi, ikili karşılaştırmalarda non-parametrik testlerden Wilcoxon Signed Ranks Testi, üçlü karşılaştırmalarda Friedman Testi kullanılarak, değerlerin dağılımına uygun olan test seçilerek yapılmıştır. Tüm testlerde gruplar arası farkın istatistiksel anlamlılık sınırı p=0,05 olarak kabul edildi, daha düşük p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya median yaşı 56,5 (yaş sınırı: 33-69) yıl olan 13 erkek, 16 kadın olmak üzere çalışmayı tamamlayan toplam 29 hasta alındı. Hastalardan 15 (%51,7) hasta hipertansif, 14 (%48,3) hasta normotansif olarak değerlendirildi. Hipertansiyon tanısı olan 15 hastanın (9 kadın, 6 erkek) yaş ortancası 59 (yaş sınırı: 42-69) yıl ve normotansif olan 14 hastanın (7 erkek, 7 kadın) yaş ortancası 54,5 (yaş sınırı: 33-68) yıl bulundu. Gruplar arasında tedavi öncesinde cinsiyet, yaş ortalaması, sigara kullanımı, HOMA, diyabet ve lipit profili bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hipertansif gruptaki hastaların, normotansif olanlara göre vücut kitle indeksinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). Hipertansif olanlardan 8 (%53,4) hasta, normotansif olanlardan 12 (%85,8) hasta non-dipper olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri

Özellikler	Hipertansif hastalar	Normotansif hastalar
Hasta sayısı (n)	15	14
Yaş ortalaması, yıl (yaş sınırı)	59 (42 - 69)	54,5 (33 - 68)
Cins: Erkek n (%)	6 (%40)	7 (%50)
Kadın	9 (%60)	7 (%50)
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ² (VKİ sınırı)	29,4 (23 - 34,2)	25,9 (20,2 - 32)
Sigara içimi n (%)	1 (%6,6)	1 (%7,1)
HOMA (Homa sınırı)	3,5 (1,1 - 7)	2,5 (1,0 - 3,8)
Diabetes mellitus n (%)	1 (%6,6)	1 (%7,1)
Dipper n (%)	7 (%46,6)	2 (%14,2)
Nondipper n (%)	8 (%53,4)	12 (%85,8)

- **Tedavinin kan basıncı ve kalp hızı üzerine etkileri**

Çalışmaya alınan 29 hastanın tümü birlikte değerlendirildiğinde; birinci hafta ve sekizinci hafta ölçülen gündüz, gece, ortalama, sistolik ve diyastolik KB değerleri ile tedavi öncesi ölçülen bazal değerler arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Tüm hasta grubunda tedavi öncesi, tedavinin birinci ve sekizinci haftası ortalama sistolik KB ($p=0,06$) ve ortalama diyastolik KB'da ($p= 0,16$) anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

Hastaların tümünde kalp hızı (KH) değişiklikleri değerlendirildiğinde; gündüz kalp hızı ($p=0,01$) ve ortalama kalp hızın da ($p=0,001$) istatistiksel anlamlı bir artış, gece kalp hızında değişiklik olmadığı izlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tüm hastaların bazal, tedavinin 1.ci ve 8.ci haftası AKBM değerleri

	Tedavi öncesi*	Tedavinin 1.ci haftası*	Tedavinin 8.ci haftası*	P değeri
Gündüz SKB (mmHg)	125 (94-152)	127 (97-170)	122 (91-147)	0,13
Gündüz DKB(mmHg)	76 (58-100)	77 (60-94)	73 (58-95)	0,10
Gündüz KH (atım/dk)	72 (48-94)	74 (60-82)	76 (64-99)	0,01
Gece SKB (mmHg)	124 (95-146)	119 (90-166)	115 (84-154)	0,12
Gece DKB (mmHg)	73 (50-90)	75 (54-95)	69 (53-88)	0,12
Gece KH (atım/dk)	66 (39-91)	63 (52-90)	67 (50-84)	0,88
Ortalama SKB (mmHg)	124 (95-150)	124 (97-169)	120 (91-145)	0,06
Ortalama DKB(mmHg)	75 (60-96)	74 (57-92)	72 (58-89)	0,16
Ortalama KH (atım/dk)	70 (47-82)	70 (59-82)	73 (60-92)	0,001

*Median (minimum-maksimum) değerleri

Hipertansif hasta grubunda tedavinin birinci ve sekizinci hafta ölçülen gündüz, gece ve ortalama, sistolik ve diyastolik KB değerleri ile bazal değerler arasında istatistiksel anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 4.3).

Hipertansif hasta grubunda kalp hızı değişiklikleri değerlendirildiğinde; ortalama kalp hızında ($p=0,05$) istatistiksel anlamlı bir artış, gündüz ve gece kalp hızında değişiklik olmadığı izlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hipertansif hastaların bazal, tedavinin 1.ci ve 8.ci haftası AKBM değerleri

	Tedavi öncesi*	Tedavinin 1.ci haftası*	Tedavinin 8.ci haftası*	P değeri
Gündüz SKB (mmHg)	135 (120-152)	134 (108-170)	132 (117-147)	0,26
Gündüz DKB(mmHg)	85 (70-100)	86 (60-94)	80 (58-95)	0,24
Gündüz KH (atım/dk)	74 (48-84)	75 (63-81)	76 (64-99)	0,18
Gece SKB (mmHg)	132 (96-143)	132 (104-166)	124 (99-154)	0,42
Gece DKB (mmHg)	73 (50-90)	84 (57-95)	73 (57-88)	0,90
Gece KH (atım/dk)	67 (39-91)	64 (52-90)	68 (50-84)	0,95
Ortalama SKB (mmHg)	134 (119-150)	133 (104-169)	132 (109-145)	0,07
Ortalama DKB(mmHg)	78 (70-96)	79 (57-92)	79 (58-89)	0,25
Ortalama KH (atım/dk)	70 (47-82)	69 (61-81)	75 (60-92)	0,05

*Median (minimum-maksimum) değerleri

Normotansif hasta grubunda tedavinin birinci ve sekizinci haftasında ölçülen, gündüz ve ortalama sistolik ve diyastolik KB değerleri ile bazal değerler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak normotansif hasta grubunda gece sistolik ve diyastolik kan basınçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı azalma tesbit edildi. Tedavi öncesi, tedavinin birinci ve sekizinci haftasında gece sistolik KB ($p= 0,03$) ve gece diyastolik KB'da ($p= 0,02$) anlamlı farklılık saptandı.

Normotansif hasta grubunda tedavinin gündüz, gece ve ortalama kalp hızı değişikliğine neden olmadığı gözlemlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Normotansif hastaların bazal, tedavinin 1.ci ve 8.ci haftası AKBM değerleri

	Tedavi öncesi*	Tedavinin 1.ci haftası*	Tedavinin 8.ci haftası*	P değeri
Gündüz SKB (mmHg)	118,5 (94-127)	113 (97-144)	117,5 (91-137)	0,49
Gündüz DKB(mmHg)	73 (58-79)	70,5 (60-91)	69 (61-81)	0,36
Gündüz KH (atım/dk)	70,5 (60-94)	72 (60-82)	77 (64-86)	0,07
Gece SKB (mmHg)	113,5 (95-146)	111 (90-139)	110 84-133)	0,03
Gece DKB (mmHg)	70,5 (60-88)	71 (54-87)	63 (53-80)	0,02
Gece KH (atım/dk)	60,5 (50-80)	62,5 (53-80)	65,5 (53-76)	0,86
Ortalama SKB (mmHg)	116,5 (95-127)	111 (97-142)	112,5 (91-133)	0,40
Ortalama DKB(mmHg)	72 (60-80)	70,5 (60-89)	66,5 (61-80)	0,47
Ortalama KH (atım/dk)	70 (53-77)	71 (59-82)	73 (64-83)	0,07

*Median (minimum-maksimum) değerleri

- **Tedavinin lipit parametreleri üzerine etkisi**

Tedavinin sekizinci haftasında total kolesterol, HDL-kolesterol (HDL-K) ve LDL-kolesterol (LDL-K) düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşüş olurken, trigliserid düzeyinde anlamlı yükselme saptandı. Total kolesterol seviyesinin 159 mg/dl'den 143 mg/dl'ye düştüğü (p=0,017), LDL-K düzeyinin 91 mg/dl'den 75 mg/dl'ye düştüğü (p<0,0001) ve HDL-K düzeyinin 48 mg/dl'den 43 mg/dl'ye düştüğü (p=0,012) gözlemlendi. Bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı idi. Trigliserid düzeyi 90 mg/dl'den 130 mg/dl seviyesine yükseldi (p<0,0001) (Tablo 4.5). Bir hastada trigliserid düzeyinin 1304 mg/dl'ye çıktığı izlendi. Klinik olarak hastada bir sorunla karşılaşılmadı.

- **Tedavinin insülin direnci ve vücut kitle indeksi üzerine etkisi**

Tedavinin erken döneminde HOMA-IR değerlerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir düşme gözlemlendi (p=0,07). BMI'de tedavinin sekizinci haftasında belirgin istatistiksel anlamlı azalma gözlemlendi (p<0,0001) (Tablo 4.5),.

- **Tedavinin biyokimyasal parametreler üzerine etkisi**

Tedavinin sekizinci haftasında AST (p<0,0001), ALT (p<0,0001), hemoglobin (p<0,0001), lökosit (p<0,0001) ve trombosit (p<0,005) sayılarında istatistiksel anlamlı düşüş olurken, GGT, ALP ve albumin düzeylerinde değişiklik saptanmadı.(Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tedavi öncesi ve tedavinin sekizinci haftası sonunda biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

Parametreler	Tedavi öncesi*	Tedavinin sekizinci haftası*	P değeri
HOMA	2,74 (1,07-7)	2,59 (0,6-6,1)	0,07
VKİ	27,6 (20,2-34,2)	26,3 (19,5-33,5)	<0,0001
T.Kolesterol (mg/dl)	159,0 (11-218)	143,0 (104-187)	0,017
HDL-K (mg/dl)	48,0 (30-92)	43,0 (18-74)	0,012
LDL-K (mg/dl)	91,0 (46-158)	75,0 (10-113)	<0,0001
TG (mg/dl)	90,0 (28-257)	130,0 (58-1304)	<0,0001
Hemoglobin (g/dl)	13,9 (12-16,1)	11,9 (8,6-14)	<0,0001
Lökosit (K/mm ³)	6460 (4040-11000)	3610 (1770-7640)	<0,0001
Trombosit (K/mm ³)	186000 (85800-506000)	149000 (60600-312000)	0,005
AST (IU/L)	50 (21-182)	27 (17-122)	<0,0001
ALT (IU/L)	61 (23-309)	22 (11-89)	<0,0001
GGT (IU/L)	45 (14-189)	35 (14-217)	0,51
ALP(IU/L)	80 (15-157)	74 (31-142)	0,12
Albumin (gr/dl)	4,4 (3,4-6,9)	4,3 (3,6-4,6)	0,86

*Median (minimum-maksimum) değerleri

5. TARTIŞMA

İnterferon günümüzde çok yaygın kullanımı olan bir tedavi olup, bir çok sistemde yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Bu sistemlerden birisi de kardiyovasküler sistemdir. İnterferon tedavisinin çeşitli tiplerde akut ve kronik kardiyovasküler yan etkilere yol açtığı vaka sunumları şeklinde kaydedilmiştir (kardiak aritmiler, iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati vb) (1, 2). Ancak bu etkilerin mekanizması bilinmemektedir. Bunların sebebi tedavi sırasında kan basıncı, kalp hızı ve kardiak otonomik fonksiyonundaki değişiklikler olabilir. Sonnenblick ve arkadaşı; 1991 yılına kadar yayınlanmış olan, INF ilişkili kardiyotoksisite gelişen 44 hastayı içeren 15 çalışmayı incelemişlerdir (1). Bu incelemede yaş ve cinsiyet ile kardiyotoksisite arasında bir ilişki gösterilememiştir. Hastaların çoğu rekombinant INF alfa kullanmakta olup INF dozu ve tedavi süresi ile kardiyotoksisite arasında ilişki bulunamamıştır. Bu 44 hastanın 25'inde aritmi, 9'unda miyokard infarktüsü, 5'inde kardiyomiyopati, 2'sinde ani ölüm, 2'sinde AV blok, 1'inde konjestif kalp yetmezliği gelişmiş. Supraventriküler ve ventriküler aritmilerin en yaygın görülen kardiyak yan etkiler olduğu belirtilmiştir. Bu yan etkilerin, INF'nun (ilk maruziyette) akut etkisine bağlı, taşikardi ve hipertansiyon üzerinden olabileceği belirtilmiştir. Flu-like sendromun sık görüldüğü bu hastalarda oksijen ihtiyacını artıran, ateş, taşikardi gibi semptomların aritmi ve infarktı presipite edebileceği ya da INF'nun koroner spazmı indükleyebileceği belirtilmiştir.

Ancak bu komplikasyonların hepsi standart INF kullanımına bağlı olan yan etkilerdir. Literatürde standart INF'nun tek başına kullanımına bağlı kardiyotoksisite ile ilgili pek çok yayın olmasına rağmen, etki mekanizmaları farklı Peg-INF/ ribavirin gibi iki ilacın birlikte kullanımı ile ilgili kardiak yan etkileri araştıran hiç bir çalışma bulunmamaktadır. Peg-INF/ ribavirin kombinasyon tedavisi ile ilişkili mortal seyreden sadece bir kardiyomiyopati vakası bildirilmiştir (37).

KHC'li hastalarda hipertansiyon varlığının, antiviral tedavi sırasında retinopati oluşumunda veya şiddetlenmesinde önemli olduğu da bilinmektedir (3). Bunun sebebi tedavi esnasında olan KB yüksekliği olabilir. Ribavirin kullanımı sırasında sık olarak oluşan aneminin, interferon'un muhtemel kardiyovasküler yan etkilerine ne derece ilave etki edeceği de bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda kardiyovasküler risk faktörleri sendromunun bir parçası olan yüksek kan basıncını ve insülin direncini değerlendirmek amaçlanmıştır.

HT, kardiyovasküler hastalık gelişme riskini ve buna bağlı gelişen mortaliteyi artıran önemli bir risk faktörüdür. Hipertansif hastalarda risk profili sadece kan basıncı ile değil, aynı zamanda uç organ hasarı varlığı, dislipidemi, DM ve obezite gibi diğer risk faktörlerinin varlığı ile belirlenir ki; bu faktörlerin her biri birbirinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Bu durum metabolik sendromda daha belirgindir. Zira metabolik sendromlu olgularda bu risk faktörlerinin tamamı bir arada bulunmaktadır. Kronik hepatit C; metabolik sendrom ile ilişkili olabilen bir karaciğer hastalığı olarak da tanımlanmaktadır (60).

Bizim çalışmamızda KHC hastalarında peginterferon ve ribavirin tedavisinin erken dönemde normotansif ve hipertansif hastalarda anlamlı KB yükselmesine neden olmadığı saptandı. Literatürde, kronik hepatitli hastalarda interferonun KB ve kalp hızına olan etkisini ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile belirleyen, 11 hastayı içeren tek bir çalışmaya rastlandı (4). Bu çalışmada sadece standart, haftada 3 kez interferon kullanan hastalar mevcuttu ve tüm hastalar normotansifti. Sözü geçen çalışmada INF'nun kan basıncı ve kalp hızını etkilemediği bulundu. Bizim çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak normotansif hastaların yanında, hipertansif KHC'li hastalar da mevcuttu ve PEG-INF, ribavirin tedavisi altında KB değerlendirilmesi yapıldı.

Yine interferon alfa'nın (haftada 3 kez verilen INF-alfa 2b) kronik hepatit B'li hastalarda kardiyak etkilerini değerlendiren bir çalışmada; tedavinin 6 ayı süresince hastaların hiç birinde kardiyak semptomlar gözlenmemiş ve sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı değişikliği, ekokardiyografi ve elektrokardiyografik değişiklikler saptanmamış ve kardiyak hastalığı olmayan hastalarda INF'nun güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (35).

Klasik yöntemle tesbit edilen kan basıncı ölçümlerinin ambulatuvar yöntemle karşılaştırıldığında daha az güvenilir olduğu bilinen bir gerçektir. Bizim çalışmamızda ilaçların KB'na etkisini tam ortaya koymak için ambulatuvar kan basıncı ölçüm yöntemi kullanılarak 24 saatlik KB'ları ölçülmüş ve böylece tedavi ile ilişkili veya bağımsız KB değişiklikleri güvenle izlenmiştir.

Sadece normotansif hasta grubunda, tedavi ile gece sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatistiksel anlamlı azalma tespit edildi. Bu hastalardaki gece sistolik ve diyastolik kan

basıncındaki düşmelerin sadece 3-7 mmHg fark etmesi ve semptomatik olmaması nedeni ile klinik öneminin olmadığı düşünüldü. Tedavi sırasında gelişen aneminin ve kilo kaybına bağlı gelişen BMI'deki azalmanın kan basıncındaki düşmeleri açıklayabileceği düşünüldü.

Daha önce yapılan çalışmalarda INF'nun kalp hızını etkilemediği gösterilmiştir (36, 37). Bizim çalışmamızda; tedavinin normotansif hastalarda kalp hızı değişikliğine neden olmayıp, hipertansif hastalarda klinik olarak önemli bir sonuç oluşturacağı düşünülmeyen istatistiksel anlamlı bir artışa (tedavinin sekizinci haftasında başlangıca göre 5 atım/dakika artış) yol açtı.

Çalışmamızda peginterferon ve ribavirin'in, tedavinin erken döneminde insülin direncini artırıcı ya da azaltıcı etkisi görülmemiştir. Hastalarımızda belirgin kilo kaybı olmasına rağmen insülin direncinde erken dönemde anlamlı düşme olmadığı izlendi. Mello ve ark. tarafından yapılan, peginterferon ve ribavirin tedavisi verilen 30 KHC hastasını içeren bir çalışmada tedavinin 3.cü ve 6.cı ayında HOMA'da değişiklik saptanmadığı bildirilmiştir (61). Bizim çalışmamızda bu çalışmanın sonuçları ile uyumluydu. Ancak bu çalışmada hastalar tedaviye cevaba göre gruplandırılmamıştı. Başka bir çalışmada, tedavinin 6.cı ayında, tedaviye cevaba göre hastalar gruplandırıldığında IR'nin kalıcı cevaplı grupta belirgin azaldığı gözlenmiştir (62). Bu nedenle bizim IR'yi doğru değerlendirebilmemiz için tedavi sonunu beklememiz gerekmektedir. Uzun dönemde tedaviye cevaplı grupta IR'deki düzelmelerin gerek DM gerekse de hipertansiyon veya diğer aterosklerotik komplikasyonlar üzerinde olumlu etkileri beklenebilir.

Tedavinin sekizinci haftası sonunda total kolesterol, HDL-K, LDL-K düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşüş, trigliseridde anlamlı yükseklik saptandı. Karaciğerin serum lipoprotein sentez ve metabolizmasında anahtar rolü oynadığı iyi bilinmektedir. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda sıklıkla bozulmuş lipid metabolizması olduğu gösterilmiştir. KHC'si olan hastalarda normal olgulara göre daha düşük kolesterol seviyeleri (Total kolesterol, LDL ve HDL) olduğu bulunmuştur (63). KHC tedavisinin serum lipid metabolizması üzerine etkisi net bilinmemektedir. KHC'li hastalarda INF tedavisi birkaç farklı mekanizma ile lipid metabolizmasını etkileyebilir. Birincisi; başarılı HCV eradikasyon sonrası hepatik inflamasyonda gerilemeye bağlı serum lipoproteinlerinde normale dönme olabilir. İkincisi INF'nun kendisi hepatosit, adiposit ve enterosit üzerindeki reseptörler yolu ile lipid metabolizmasında değişikliğe yol açabilirler. Üçüncüsü, şayet

HCV'nin hepatosit lipid metabolizması üzerine direk etkisi var ise, HCV eradikasyonu sonrası düzelme olabilir (64).

Naeem ve ark. yaptıkları çalışmada İNF tedavisinin, tedavinin erken dönemlerinde (12 hafta) kolesterol düzeylerinde değişikliğe yol açmadığı, ancak trigliserid seviyesinde anlamlı yükseklığe yol açtığı, ancak bu değişikliğin klinik bulgular ya da komplikasyonları açısından önemli gibi gözükmediği ve tedavinin bitiminden sonra normal seviyelere geldiği gösterilmiştir (65). Yine başka bir çalışmada KHC tedavisinin erken döneminde (1. ayında) serum kolesterol ve TG düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (64). Bizim çalışmamızda da tedavinin erken döneminde bu iki çalışma ile paralel olarak trigliserid düzeyinde anlamlı yükselme olduğu bulundu. Bir hastamızda trigliserid düzeyinin 1304 (mg/dl)'ye çıktığı izlendi. Ancak hastalarımızda trigliserid düzeylerindeki anlamlı artışa rağmen klinik olarak akut pankreatit gibi bir sorunla karşılaşılma. Ancak bizim çalışmamızda tedavinin erken döneminde bu 2 çalışmadan farklı olarak total kolesterol düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. Bu farklılık lipit düzeylerine bakılma zamanı ile ilgili ya da farklı İNF formlarının kullanımı ile ilgili olabilir.

Sonuç olarak peginterferon-alfa 2b ve ribavirin tedavisinin kronik hepatit C'li normotansif ve hipertansif hastalarda erken dönemde anlamlı KB yükselmesine neden olmadığı ve bu tedavinin yine erken dönemde insülin direncinde anlamlı değişikliğe yol açmadığı saptandı. Hipertansiyonu olan ve antihipertansif tedavi alan hastalarda erken dönemde kan basıncında değişikliğe yol açmaması sebebi ile güvenle kullanılabilir. Uzun dönemde etkileri net bilinmediği için yine de dikkatli olunmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Tüm hasta grubunda birinci ve sekizinci hafta ölçülen gündüz, gece, ortalama, sistolik ve diyastolik KB değerleri ile bazal değerler arasında, anlamlı farklılık saptanmadı.
2. Peginterferon ve ribavirin tedavisinin normotansif ve hipertansif hastalarda anlamlı KB yükselmesine neden olmadığı gözlemlendi.
3. Normotansif hastalarda tedavi ile sadece gece sistolik ve diyastolik KB'da istatistiksel azalma izlendi.
4. Tedavinin normotansif hastalarda, kalp hızı değişikliğine neden olmadığı, ancak hipertansif hastalarda sadece ortalama kalp hızında istatistiksel anlamlı artışa neden olduğu saptandı.
5. Tedavinin erken döneminde insülin direncinde değişimin olmadığı saptandı.
6. Tedavinin sekizinci hafta kontrolünde BMI, hemoglobin, lökosit, trombosit, AST ve ALT ($p < 0,0001$) değerlerinde belirgin düşme gözlemlendi.
7. Tedavinin sekizinci haftasında total kolesterol ($p=0,017$), HDL-K ($p=0,012$), LDL-K ($p < 0,0001$) düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşüş, trigliseridde anlamlı yükseklik ($p < 0,0001$) saptandı.
8. Hipertansiyon nedeni ile antihipertansif tedavi alan hastalarda kan basıncı regülasyonunun KHC tedavisine bağlı olumsuz etkilenmediği gözlemlendi.

8. KAYNAKLAR

1. Sonnenblick M, Rosin A: Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases. *Chest*. 99:557–561, 1991.
2. Teragawa H, Hondo T, Amano H, et al: Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C. *Jpn Heart J*. 37:905–915, 1996.
3. Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda K, Koike K, Iino S, Suzuki M, Itoh F. Risk factors for retinopathy associated with interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. Jun 21;12(23):3756-9, 2006.
4. Fukuhara M, Matsumura K, Ohmori S, Yanai T, Tsubota Y, Abe I, Fujishima M. Effects of interferon on circadian changes in blood pressure and heart rate variability in patients with chronic hepatitis. *Am J Hypertens*. May;12(5):519-23, 1999.
5. M. Enver Dolar. Hepatit C virus enfeksiyonu. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. 247-283, 2002.
6. Walsh K, Alexander G J M. Update on chronic viral hepatitis. *Postgrad Med J*. 77:498-505, 2001.
7. World Health Organization, Geneva. *Weekly Epidemiological Record*. 72:341-348, 1997.
8. Alter, MJ, Margolis, HS. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 47(RR-19):1-39, 1998.
9. Alter, MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 26:62S, 1997.
10. Şencan İ, Şahin İ, Çatakoğlu N, Üsküdar O, Bahtiyar Z, Yıldırım M. Kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve C belirleyicilerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 8(1-2):463-466, 2002.
11. V Lo Re, III and J R Kostman. Management of chronic hepatitis C. *Postgrad Med. J*. 81:376-382, 2005.
12. Aygen B. Hepatit C. *Türkiye klinikleri J Int Med Sci*.2(16):21-33, 2006.
13. Sanjiv Chopra. Clinical features and natural history of hepatitis C virus infection. *Uptodate* 2007.
14. Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol*. 40:147–54, 2004.
15. Şentürk H. klinik bulgular ve tanı. *Viral hepatit 2003*:222-225.
16. Bodur H, Akıncı E. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. *Viral hepatit 2007*:220-226.
17. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. *Clin Infect Dis*. 41: 1606-1612, 2005.
18. Poynard T, Yuen MF, Ratzu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 362: 2095-100, 2003.
19. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Ratzu V. FibroTest-FibroSURE: towards a universal biomarker of liver fibrosis? *Expert Rev Mol Diagn*. 5: 15-21, 2005.
20. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*. Apr;39(4):1147-71, 2004.
21. Sömbül M. Kronik viral hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. *Viral hepatit 2005*;182-198.
22. Balık İ. Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. *Viral hepatit 2003*;135-155.

23. Wedemeyer H, Wiegand J, Cornberg M, Manns MP. J Polyethylene glycol-interferon: Current status in hepatitis C virus therapy. *Gastroenterol Hepatol.* Dec;17 Suppl 3:S344-S350, 2002.
24. Cornberg M, Wedemeyer H, Manns MP. treatment of chronic hepatitis c with pegylated interferon and ribavirin. *Curr Gastroenerol Rep.*4(1):23-30, 2002.
25. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* Mar 2;140(5):346-55, 2004.
26. Malone DC, Tran TT, Poordad FF. Cost-efficacy analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm.* Oct;11(8):687-94, 2005.
27. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin. *Semin Liver Dis.*19 (suppl):17-24, 1999.
28. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology.* Apr;39(4):1147-71, 2004.
29. Tahan V, Kalaycı C. Kronik hepatit C güncel tedavisi. *Viral hepatit* 2007;246-254
30. Bruce R. Bacon, MD. Hepatitis Annual Update 2005. *Hepatitis C Treatment: 2005. Clinical Care Options.*June; 113-124, 2005.
31. Çolakoğlu Y. C hepatit tedavisi. *Viral hepatit* 2003;226-236.
32. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger 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.* 347:975-82, 2002.
33. Hughes CA, Shafran SD. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update. *Ann Pharmacother.* 40:74-82, 2006.
34. Khakoo AY, Halushka MK, Rame JE, Rodriguez ER, Kasper EK, Judge DP. Reversible cardiomyopathy caused by administration of interferon alpha. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* Jan;2(1):53-7, 2005.
35. Erol MK, Erol S, Koruk M, Ertek M, Bozkurt E. Effects of interferon-alpha therapy on cardiac function in patients with chronic hepatitis B infection. *Heart Vessels.* Nov;19(6):263-6, 2004.
36. Fukuhara M, Matsumura K, Ohmori S, Yanai T, Tsubota Y, Abe I, Fujishima M. Effects of interferon on circadian changes in blood pressure and heart rate variability in patients with chronic hepatitis. *Am J Hypertens.* May;12(5):519-23, 1999.
37. Condat B, Asselah T, Zanditenas D, Estampes B, Cohen A, O'Toole D, Bonnet J, Ngo Y, Marcellin P, Blazquez M. Fatal cardiomyopathy associated with pegylated interferon/ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Mar;18(3):287-9, 2006.
38. Kawano, T, Shigehira, M, Uto, H, et al. Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 91:309-313, 1996.
39. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 11:243-250, 2004.
40. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 345:41–52, 2001.
41. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology,* 19: 616–627, 1994.

42. Allison MED, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJM. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J. Hepatol.* 21: 1135–9, 1994.
43. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L et al. Further evidence for an association between non-insulin dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 30: 1059–63, 1999.
44. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C et al. Risk factor for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 35: 279–83, 2001.
45. Simo R., Jardi R, Hernandez C, Mesa J, Genesca J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care.* 19: 998–1000, 1996.
46. Akbar DH, Siddique AM, Ahmed MM. Prevalence of Type-2 diabetes in patients with hepatitis C and B virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Med Princ Pract.* Apr-Jun;11(2):82-5, 2002.
47. Fartoux L, Poujol-Robert A, Gue'chot J, et al. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 54:1003–8, 2005.
48. Tanaka H, Shiota G, Kawasaki H. Changes in glucose tolerance after interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Med.* 28:335–46, 1997.
49. Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. *Eur J Clin Invest.* 30:111–21. 2000.
50. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression[corrected]. *Gastroenterology.* 125:1695–704, 2003.
51. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91:4854–8, 1994.
52. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, et al. Impaired IRS- 1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology.* 38:1384–92, 2003.
53. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol.* 165:1499–508, 2004.
54. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419, 1985.
55. Bonora E, Saggiani F, Targher G et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 23: 57–63. 2000.
56. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. 1. Blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation.* 111: 697-716, 2005.
57. Pickering T. Recommendations for the use of home (self. and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens.* 9:1–11. 1996.
58. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* Jun 1;354(22):2368-74, 2006.
59. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* May 21;289(19):2560-72, 2003.

60. Weinman SA, Belalcazar LM. Hepatitis C: A Metabolic Liver Disease. *Gastroenterology*. March Vol. 126, Issue 3:917-919, 2004.
61. Mello V, Cruz T, Nunez G, Simoes MT, Ney-Oliveira F, Braga H, Araujo C, Cunha S, Schinoni MI, Cruz M, Parana R. Peripheral insulin resistance during treatment of chronic hepatitis c with peguilated interferon plus ribavirin. *Journal of Medical Virology*. 78:1406–1410, 2006.
62. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol*. Mar;102(3):570-6, 2007.
63. Siagris D, Christofidou M, Theocharis GJ, Pagoni N, Papadimitriou C, Lekkou A, Thomopoulos K, Starakis I, Tsamandas AC, Labropoulou-Karatza C. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *J Viral Hepat*. Jan;13(1):56-61, 2006.
64. Hamamoto S, Uchida Y, Wada T, Moritani M, Sato S, Hamamoto N, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Changes in serum lipid concentrations in patients with chronic hepatitis C virus positive hepatitis responsive or non-responsive to interferon therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. Feb;20(2):204-8, 2005.
65. Naeem M, Bacon BR, Mistry B, Britton RS, Di Bisceglie AM. Changes in serum lipoprotein profile during interferon therapy in chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol*. 96: 2468–72, 2001.