



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**DÜZCE İLİNDE KRONİK HEPATİT B VE C
HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ
VE TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK**

DÜZCE-2009



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**DÜZCE İLİNDE KRONİK HEPATİT B VE C
HASTALARININ EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ
VE TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK**

DÜZCE-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini geniş bir hoşgörüyü aktaran, mesleki bakış açımın gelişmesinde büyük katkısı olan, Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım, değerli hocam, Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK'e,

Uzmanlık eğitim sürem içerisinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda anlayış ve desteğini gördüğüm, değerli hocam, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR'e,

Bilgi ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, her zaman ve her konuda bana destek olan, yol gösteren, değerli hocam, Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM'a,

İhtisasımın ilk yıllarında beraber çalışma fırsatını bulduğum, değerli hocam, Doç. Dr. İrfan ŞENCAN'a,

Ayrıca tez çalışmalarım sırasında verilerimin istatistiksel değerlendirmesine katkıda bulunan Doç. Dr. Handan ANKARALI'ya ve yaptığım rotasyonlar süresince eğitimime katkıda bulunan diğer anabilim dallarındaki tüm hocalarıma,

İhtisas ve tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Selma ÇAKIR'a, beraber çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Sadece ihtisas sürem boyunca değil her zaman bana destek olan eşim Dr. Sevil GÜÇLÜ'ye, ve hayatıma renk katan oğullarım Muhammed Talha ve Mehmet Fatih'e,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anneme, babama,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç:	1
2. Genel Bilgiler:	3
2.1. Hepatit B:	3
2.1.1. Epidemiyoloji:	3
2.1.2. Patogenez	4
2.1.3. Klinik ve Doğal Seyir	5
2.1.4. Kronik Hepatit B	7
2.1.5. Tanı	8
2.1.6. Kronik Hepatit B Tedavisi	10
2.1.7. Kronik Hepatit B’de Yanıt Tanımları	12
2.1.8. Tedavi Stratejileri	12
2.1.9. Tedavide Kullanılan İlaçlar	13
2.2. Hepatit C	18
2.2.1. Epidemiyoloji	18
2.2.2. Mikrobiyolojik Özellikler	18
2.2.3. Kronik Hepatit C	20
2.2.4. Ekstrahepatik Hastalıklar	20
2.2.5. Tanı	21
2.2.6. Kronik Hepatit C Tedavisi	23
2.2.7. Kronik Hepatit C’de Yanıt Tanımları	25
2.2.8. Tedavide Kullanılan İlaçlar	25
2.2.9. Yanıt Belirteçleri	26
2.2.10. Tedavi Süresi	27
3. Gereç ve Yöntemler	28
3.1. Tedavi Protokolü	29
3.2. İstatistik	30
4. Bulgular	31

4.1. KHB Olgularının Bulguları	31
4.2. KHC Olgularının Bulguları	40
5. Tartışma	47
6. Sonuçlar	54
7. Özet	56
8. Summary	58
9. Kaynaklar	60
10. Resimlemeler	67
11. Özgeçmiş	69
12. Ekler	
Ek-1. AASLD 2007 KHB tanı ve tedavi rehberi önerileri	70
Ek-2. WGO 2008 Hepatit B tanı ve tedavi rehberi önerileri	71
Ek-3. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2008 Kronik Hepatit B güncellemesi önerileri	72
Ek-4. Etik kurul onayı	73

KISALTMALAR

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

AFP: Alfa fetoprotein

ALT: Alanin transaminaz

anti-HCV: HCV antikor

AST: Aspartat aminotransferaz

DNA:Deoksiribonükleikasit

DÜH: Düzce Üniversitesi Hastanesi

ELİSA: Enzim işaretli immunassay

EVY: Erken virolojik yanıt

HAI: Hepatik aktivite indeksi

Hb: Hemoglobin

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatoselüler kanser

HCV: Hepatit C virüsü

İFN: İnterferon

KBY: Kalıcı biyokimyasal yanıt

KHB: Kronik Hepatit B

KHC: Kronik Hepatit C

KVY: Kalıcı virolojik yanıt

NUC: Nükleosit/Nükleotid analogları

NÜS: Normalin üst sınırı

ORF: Open Reading Frame

pegİFN- α : Pegile interferon alfa

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

RBV: Ribavirin

RNA: Ribonükleikasit

RT-PZR: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

sİFN: Standart İnterferon alfa

TSBY: Tedavi sonu biyokimyasal yanıt

TSVY: Tedavi sonu virolojik yanıt

WGO: World Gastroenterology Organisation

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Viral hepatitler; özelleşmiş klinik, biyokimyasal, immunoserolojik ve histomorfolojik bulgularının başlıca kaynağını, etken virüsün nitelikleri ile karaciğer hücre nekrozu ve inflamasyonunun oluşturduğu sistemik virüs enfeksiyonlarıdır. Viral hepatit tablosundan sorumlu en az beş etken tanımlanmış ve alfabenin ilk harfleriyle adlandırılmıştır ki bunlar: A, B, C, D ve E'dir. ¹

Hepatit B virüsü (HBV) tüm dünya'da yaygın olarak görülmektedir. Yaklaşık 2 milyar insanda geçirilmiş veya var olan HBV enfeksiyonu serolojik kanıtının olduğu tahmin edilmektedir. Kronik HBV taşıyıcılığının 350 milyondan fazla olduğu düşünülmektedir. Kronik taşıyıcıların yaklaşık %75'i Asya ve Batı Pasifik'te yaşamaktadır. ²

HBV ile enfekte hastaların %15-40'ında siroz, karaciğer yetmezliği veya hepatoselüler kanser (HCC) geliştiği ve %15-25'inde HBV ilişkili karaciğer hastalığından ölüm riski bulunduğu bildirilmektedir. ³ HBsAg taşıyıcılarında, enfekte olmayan hastalara göre HCC riski 25-37 kat daha fazladır. ⁴ HBV enfeksiyonu HCC'nin %60-80'inden sorumludur ve her yıl 500.000 ile 1,2 milyon ölüme neden olarak; tüm dünya'da ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında 10. sırada yer almaktadır. ³

Ülkemiz orta endemisite ülkeleri arasında yer almaktadır. Nüfusumuzun 1/3'ü seropozitifdir. HBsAg pozitifliği farklı bölgelerden % 1-14,3 arasında bildirilmekle beraber ortalama %5 (3,5-4 milyon kişi)'dir. Ülkemizde kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu sonucu her yıl yaklaşık 10.000-15.000 kişinin siroz ve komplikasyonlarından, 5.000 kişinin de HCC nedeniyle kaybedildiği tahmin edilmektedir. ^{5,6}

Hepatit C virüsü (HCV) tüm dünyada yaklaşık 170 milyon bireyi enfekte etmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunun özellikle dekompanse siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve HCC'ye bağlı olarak yaklaşık yılda 250 bin-350 bin ölüme neden olduğu düşünülmektedir. ⁷ Tüm dünya'da görülen yıllık 530.000 karaciğer kanseri vakasından 118.000'i hepatit C ile ilişkilidir. ⁸

Dünya'da HCV enfeksiyonunun sıklığı ortalama %3 civarındayken ülkemizde %1-2,4 arasında değişmektedir. ⁹

Günümüzde KHB tedavisinde yedi ilaç kullanılmaktadır: standart interferon alfa (sIFN), pegile interferon alfa (pegIFN- α) ve nükleozit/nükleotit (NUC) analogları (lamivudin, telbivudin, entekavir, adefovir ve tenofovir).¹⁰ Günlük veya haftada üç kez enjeksiyon ihtiyacı olan sIFN yerini haftada bir yapılan uzun süre etkili pegIFN- α 'lara bırakmıştır.¹¹ Ancak bu tedavilere rağmen HBV enfeksiyonu karaciğerden tamamen temizlenememektedir.¹⁰

Kronik hepatit C'nin (KHC) standart tedavisi pegIFN- α 2a veya pegIFN- α 2b ile ribavirin (RBV) kombinasyonudur.¹² Günümüzde uygulanan kombinasyon tedavilerine alınan yanıtlarda artış olmasına rağmen, hala tedavi verilen hastaların önemli bir kısmında tedavi yanıtı alınmamakta ve yanıt alınan bazı hastalarda da nüks görülmektedir.¹³

Bu çalışmada, Düzce Üniversitesi Hastanesi (DÜH) Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde tedavi edilen KHB ve KHC hastalarının epidemiyolojik özellikleri, tedavi yanıt oranları ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B

2.1.1. Epidemiyoloji

HBV'nin Dünya'da 2 milyar insanı enfekte ettiği ve 350 milyondan fazla insanda kronik karaciğer hastalığına neden olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl 600.000'den fazla kişinin HBV ilişkili kronik ve akut hastalıklar sonucunda öldüğü tahmin edilmektedir.¹⁴

Dünya'daki dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterirken bulaş yolları da enfeksiyonun bölgesel prevalansına göre farklılık göstermektedir.¹⁵ HBsAg pozitifliğine göre HBV prevalansı >%8 olan ülkeler yüksek, %2-8 arası olan ülkeler orta ve %2'den az olan ülkeler düşük endemisite bölgeleri olarak kabul edilmektedir.¹⁶

Sahra altı Afrika, Asya, Çin, Güney Pasifik bölgeleri gibi yüksek endemisite bölgelerinde enfeksiyon çoğunlukla perinatal veya çocukluk döneminde horizontal olarak kazanılırken; bu bölgelerde enfeksiyon riski %60'dır.^{15,17,18} Doğu ve Güney Avrupa, Ortadoğu, Japonya ve Güney Amerika'nın bir parçası orta endemisite bölgeleridir. Bu bölgelerde yaşayanların %20-60'ında enfeksiyon kanıtı vardır. Enfeksiyon çoğunlukla adolesan ve erişkin dönemde alındığı için akut HBV enfeksiyonu yaygındır.² ABD, Kanada, Batı Avrupa Ülkeleri, İngiltere, Avustralya gibi gelişmiş ülkeler düşük endemisite bölgeleridir. Bu bölgelerde enfeksiyon adolesan ve genç erişkinlerde çoğunlukla cinsel temas ve damar içi ilaç kullanıcılarında ortak iğne kullanımına bağlı bulaşmaktadır. Bu bölgelerde enfeksiyon riski %20'dir.^{15,19}

Türkiye’de HBV enfeksiyonu seroprevelansının araştırıldığı çalışmalar oldukça yetersizdir.²⁰ Bununla birlikte, Türkiye orta endemisite bölgesinde yer almakta ve bu grubun özelliklerini taşımaktadır. HBV seroprevelansı ülke içinde farklı coğrafik bölgelerde çok büyük farklılıklar göstermekle beraber yaklaşık 3,5–4 milyon kişi HBsAg pozitifdir. Türkiye’nin batı bölgelerinde HBV taşıyıcılığı %6 olarak tahmin edilirken, bu oran Doğu ve Güneydoğu bölgelerinde %12,5- 14,3 oranlarına ulaşmaktadır.²¹

Bulaş Yolları: HBV’nin dört ana bulaş yolu vardır.²²

A- Perkütan (parenteral) bulaş: HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Enfekte kan ve vücut sıvılarının mukozal ya da kütanöz teması ile olmaktadır. Damar içi ilaç kullanımı, kontamine iğne yaralanmaları, hemodiyaliz, dövme yaptırma gibi yollarla olmaktadır.²²

B- Cinsel temas (semen ve vajinal sekresyonlar)²²

C- Enfekte anneden yenidoğana bulaş (vertikal)²²

D- Horizontal yol (enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas)²²

Subtip ve Genotipler: HBV genotipleri; tüm genom dizisinde %8; S geninde ise %4’ten fazla farklılık taşıyan varyantlar olarak tanımlanır. Buna göre HBV genomu A’dan H’ye 8 majör genotip oluşturmaktadır. Ayrıca, HBs antijeninin yapısal farklılıklarına göre ortak “a” determinantı taşıyan 9 HBV serotipi tanımlanmıştır.^{17,23}

Her bir genotip özel coğrafik prevelans ile ilişkilendirilmiştir. Genotip A Avrupa, Hindistan, Afrika ve Kuzey Amerika’da görülür. Genotip B ve C Çin, Japonya ve Güneydoğu Asya’da daha sık görülmektedir. Genotip D tüm dünyada yaygınken, Akdeniz ülkeleri ve Orta doğu bölgesinde çoğunluktadır. Genotip E Batı Afrika’dan bildirilirken, Genotip F ve G Orta ve Güney Amerika’da çoğunlukla görülmektedir. Genotip H ise Meksika ve Orta Amerika’dan rapor edilmektedir.¹⁷ Türkiye’de çoğunlukla Genotip D görülmektedir.²¹

Genotipler HBeAg serokonversiyon oranı, prekor ve kor gen bölgesi mutasyon biçimleri ve karaciğer hastalığının ağırlığını etkilemektedir. Dünyanın farklı bölgelerinde hastalık tezahürünün farklılık göstermesi ve kronik HBV hastalarında antiviral tedaviye görülen yanıtın farklı olması kısmen HBV genotiplerinin farklı olmasına bağlanabilir.²⁴

2.1.2. Patogenez

Karaciğer hasarının oluşmasında viral faktörlerden çok konak immün yanıtının rolü vardır. Yüksek düzeyde viral replikasyon gösteren fakat normal karaciğer enzim düzeyi ve

histopatolojisine sahip olan kronik taşıyıcılar, virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca hücre kültürlerinde üretilen virüsün, hücre canlılığı üzerine etkisi görülmemiştir. Yapılan araştırmalar virüsün temizlenmesinde CD8 hücrelerinden salınan interferon ve tümör nekrotizan faktör gibi sitokinlerin rol aldığı sitolitik olmayan küratif mekanizmaların etkili olduğunu ve karaciğer hasarının özgül immun yanıtlara bağlı olduğunu göstermiştir.^{8,25} Kronik enfeksiyonda karaciğer hasarı immun klirens fazında başlamaktadır. Bu faz muhtemelen HBV Deoksiribonükleik asit (DNA)'da azalma ve alanin transaminaz (ALT) konsantrasyonunda artış ile sonuçlanan, eş zamanlı HBV antijenlerine karşı konak toleransında azalma ve sınıf I HLA moleküllerinin ifedesinde artış ile tetiklenmektedir. Tekrarlayan alevlenme periyotlarından sonra, sonunda HBeAg serokonveriyonu gerçekleşmekte ancak bazı hastalarda siroz gelişebilmektedir.⁸ Akut enfeksiyonda birçok viral antijene karşı CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtları görülmektedir. CD4 + T hücre yanıtları özellikle kor ve polimeraz proteinlerine, daha az olarak da yüzey proteinlerine karşı gelişir. Virüsün temizlenemediği kronik enfeksiyonlarda CD4 + ve CD8 + T hücre yanıtları belirgin olarak azalmıştır. Buna karşın hem akut hem de kronik enfeksiyonlarda humoral yanıtlar görülmektedir.²⁵ Kronik enfeksiyonda fonksiyonel olarak aktif CD8 T-hücrelerin enfekte hepatositlerde hasara neden olmaması, aktif olmayan taşıyıcılık durumunu açıklamaktadır.⁸

2.1.3. Klinik ve Doğal Seyir

HBV enfeksiyonu çok değişken bir klinik spektruma sahiptir. Virüs akut, fulminant veya kronikleşerek siroza ve hepatosellüler karsinomaya gidebilen formda hepatit tabloları yapabildiği gibi, persistan viremiye rağmen aminotransferazların ve karaciğer histolojisinin normal olduğu "sağlam taşıyıcılık" diyebileceğimiz, görünürde masum bir tablo olarak da kalabilir.²⁶ Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar nadiren karaciğer dışı komplikasyonlar ile hastaneye başvururken; genellikle, hastaneye başvurana kadar semptomsuz kalır ve sirozla ilişkili komplikasyonlar ve HCC ile başvururlar. HCC ile başvurular hayatın altıncı dekadında tepe yapmaktadır. Ara sıra da daha erken zamanda akut alevlenme semptomları ile hastaneye başvurumaktadırlar.⁸

Virüsün hepatosite girmesinden sonra normalde, HBV enfeksiyonu, bazı immünolojik markerlerin belirlediği, birbirini izleyen 4 evrede gelişir ve sonlanır.^{5,26}

Evre I, immün tolerans dönemi: Sağlıklı erişkinlerin inkübasyon dönemine karşılık gelir. Yenidoğanlar da ise onlarca yıl sürebilir. Klinik belirti yoktur.⁵ Bu evrede hızlı bir virus replikasyonu vardır, ama oluşan immün tolerans nedeni ile karaciğer hasarı ortaya çıkmaz. HBsAg (+), anti-HBs(-), HBV DNA düzeyi yüksek, anti-HBc (+), HBeAg (+), anti-HBe (-), aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT normal veya normale çok yakındır.²⁶

Evre II, immünolojik yanıt dönemi: Enflamatuvar yanıt ve hücre harabiyeti bu dönemde görülür. Erişkinlerde akut hepatit tablosu bu döneme örnektir. Enfekte hücre ölümüyle birlikte HBV DNA düzeyi düşer. Klinik olarak sarılık tablosu görülebilir. Kronik olgularda bu dönem 10 yıl veya daha uzun bir süre devam ederek siroz ve HCC ile sonuçlanabilir.^{5,26} HBsAg (+), Anti-HBs (-), HBV DNA düzey düşüklüğü, Anti-HBc (+), HBeAg (+), Anti-HBe (-), AST ve ALT'de belirgin yükseklik ile karakterizedir.²⁶

Evre III, viral replikasyonun baskılandığı dönem: HBeAg kaybolur ve anti-HBe pozitifleşir. HBsAg halen pozitifdir. Aminotransferazlar normal düzeye iner. HBV'nin hepatosit DNA'sına integresyonu bu dönemde olur.⁵

Evre IV, immün dönem: Virüsün klirensi ve immüitenin tam oluşması ile karakterizedir.²⁷ HBsAg negatifleşir ve anti-HBs ortaya çıkar.⁵ Bu dönemde HBsAg (-), Anti-HBs (+), HBV DNA (-), Anti-HBc (+), HBeAg (-), Anti-HBe (+), AST ve ALT normaldir.²⁶

Enfeksiyonun edinildiği yaş hastalığın seyrini etkilemektedir. Adolesan veya erişkin yaş grubunda enfekte olan hastalarda immün tolerans faz görülmemektedir. Bu grupta hastalık direkt immün klirens faza ilerler, kısa sürelidir ve immunmodülatör tedaviye daha iyi yanıt verir. Ayrıca bu durum HBeAg serokonversiyonu olan ve düşük konsantrasyonda HBV DNA'sı olanlarda hastalığın ilerleyici vasıf göstermediğini ve sağlıklı taşıyıcılar olmasını da açıklar. Tersine enfeksiyonu doğumda veya erken çocukluk döneminde edinenlerde immünmodülatör tedaviye yanıt iyi değildir ve HBeAg serokonversiyonundan sonra da hastalık ilerlemeye devam eder. HBeAg negatif hastalarda, HBeAg pozitif hastalara göre daha düşük HBV DNA konsantrasyonları olmasına rağmen alevlenmeler görülmeye devam eder. Prekor mutasyonların görülmesiyle bu tablo daha da karmaşık hale gelmektedir.⁸

Klinik Bulgular: Klinik bulgular ve enfeksiyonun sonucu, enfeksiyonun aldığı yaşa, HBV replikasyon düzeyine ve konağın immun durumuna bağlıdır. Perinatal veya çocukluk çağı enfeksiyonunda semptom yoktur veya azdır. Fakat kronikleşme riski yüksektir. Bunun yanında erişkinlikte geçirilen enfeksiyon genellikle semptomatik hepatit ile ilişkili olup kronikleşme riski düşüktür.²⁷ Erişkin yaş grubunda enfekte olanların %5'inden azı kronik taşıyıcı olurken, perinatal dönemde enfekte olan çocukların %90'ı ve bir ile beş yaş arasında

enfekte olanların %20-50'si kronik taşıyıcı olmaktadır. ²⁹ Ayrıca genetik özellikler, diğer virüslerle enfeksiyonlar, immunsupresyon, cinsiyet ve HBV mutantları gibi faktörler enfeksiyonun seyrini etkiler. ⁵

2.1.4. Kronik Hepatit B:

HBsAg pozitifliğinin 6 aydan fazla devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. Orta veya düşük endemisite bölgelerindeki KHB vakalarının %50-70'inde ve yüksek endemisite bölgesindekilerin çoğunda akut enfeksiyon hikayesi yoktur. KHB'li hastaların birçoğu asemptomatiktir. Bazı hastalarda yorgunluk gibi spesifik olmayan bulgular görülebilir. Vakaların çoğunda önemli klinik bulgular, eğer karaciğer hastalığı dekompanse siroza ilerlerse görülür. Serum AST ve ALT seviyelerinde ılımlı bir artış görülürken nadiren normal olarak tespit edilebilir. Alfa fetoprotein (AFP) konsantrasyonu hastalığın aktivitesi ile koreledir. Hepatit B alevlenmelerinde AFP konsantrasyonu 1000 ng/mL gibi yüksek bir değere ulaşabilir. Trombosit sayısı düşüklüğü, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, protrombin zamanında uzama ve AST/ALT oranı 1'den fazla tespit edildiğinde, hastalığın siroza ilerlemesinden şüphelenilmelidir. ²⁷⁻²⁹

Kronik HBV enfeksiyonunda iki farklı tablo görülmektedir. ²⁸

1- HBeAg- pozitif KHB: Aktif karaciğer hastalığı ve yüksek transaminaz seviyelerinin görüldüğü yüksek replikasyon ile seyreden tablodur. HBV DNA yüksektir. ²⁸ “Yabani tip” olarak adlandırılan HBV'den kaynaklanır. Tipik olarak, kronik HBV enfeksiyonunun erken fazını temsil eder. ¹⁰

2- HBeAg- negatif KHB: Replikasyonun düşük veya olmadığı tablodur. Bu grupta serum ALT düzeyi normaldir ve HBeAg negatifleşerek HBe antikoru (anti HBe) oluşur. ²⁸ Genomun prekor ve/veya kor promoter bölgelerinde nükleotid değişimleri ile doğal olarak meydana gelen HBV varyantlarının replikasyonundan kaynaklanır ve kronik HBV enfeksiyonunun sonraki bir fazını temsil eder. ¹⁰

Bazı hastalarda HBsAg pozitif kaldığı halde virüs replikasyonu tamamen durmaktadır. Bu hastalarda HBV DNA saptanamamakta ve serum aminotransferaz seviyeleri normal olarak bulunmaktadır. Karaciğer biyopsisinde karaciğer hasarı ve enflamasyonun saptanmadığı bu duruma ‘inaktif taşıyıcılık’ denilmektedir. ²⁸

Kronik HBV enfeksiyonunun son yıllarda tanımlanan bir formu da gizli “occult” enfeksiyondur. Bu formda HBsAg negatif, ancak serum, lenfatik sistem hücreleri veya karaciğer dokusunda HBV DNA pozitif bulunmaktadır. Gizli HBV enfeksiyonu, kan ve organ nakli ile başka hastalara bulaştırıcı olabildiği ve reaktif olduğunda tipik HBV serolojik profili gelişebileceği için önemlidir.³⁰

KHB’de morbidite ve mortalite, viral replikasyonun persistansı ve siroz ya da HCC’ye ilerlemesi ile bağlantılıdır. KHB hastaları ile ilgili uzun süreli çalışmalarda, tanının ardından, 5 yıllık kümülatif siroz geliştirme insidansının %8 ile 20 arasında değiştiği gösterilmiştir.¹⁰ Kronik enfekte olguların her yıl %7-20’sinde spontan HBeAg negatifleşmesi görülür. HBeAg negatifleşmesi karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte. HBsAg’nin spontan kaybolması ise her yıl olguların %1-2’sinde görülmektedir.⁵

2.1.5. Tanı

HBsAg: Akut enfeksiyon sırasında kanda ilk beliren göstergedir. Virüse maruz kaldıktan sonra yaklaşık 6 hafta içinde kanda saptanabilir ve 4–14 hafta kanda bulunabilir.⁶ Semptomların ve sarılığın gelişiminden 3-5 hafta, anormal ALT düzeylerinden 2-4 hafta önce saptanabilmektedir.³¹

Tetkiklerde pozitif bulunması iki durumu düşündürmelidir:⁶

- 1- Hastalığın akut dönemidir.⁶
- 2- Hastalığı geçirdikten sonra bağışıklık oluşmamıştır (inaktif taşıyıcılar, kronik hepatit, siroz, karaciğer kanseri).⁶

Her ne kadar HBsAg negatifleştikten sonra prognoz iyi olsa da, HBsAg kaybı tamamen iyileşmeyi göstermez ve karaciğer kanseri gibi komplikasyonlar az da olsa görülebilir. Çünkü HBV DNA çok düşük düzeylerde de olsa tespit edilmeye devam eder. Buna rağmen en iyi tedavi sonlanım noktasıdır.^{32,33}

HBeAg: Akut enfeksiyon sırasında genellikle HBsAg’nin ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra serumda tespit edilebilir ve HBsAg’den önce de kaybolur. Serumda varlığı bulaşıcılık, enfektivite ve aktif viral replikasyon ile ilişkilidir. Serumda ki varlığının 3–4 aydan uzun sürmesi kronik HBV enfeksiyonuna gidişi ifade etmektedir. Kronik HBV enfeksiyonunda HBeAg pozitifliğinin sürmesi ağır karaciğer hastalığı gelişmesi riskini artırmaktadır.³⁴

Anti-HBe: Erken nekahat döneminde, HBeAg'nin kaybolmasını takiben hemen veya 1–2 hafta sonra ortaya çıkar. Bazı olgularda çok kısa bir dönem HBeAg ile beraber pozitif olabilir. Akut enfeksiyonda saptanması viral replikasyonun azaldığının göstergesidir ve hastalığın iyileşmeye başladığının habercisi olarak kabul edilir. Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile HBV DNA tespit çalışmaları, HBeAg/anti-HBe serolojik testlerinin, aktif replikasyonun göstergesi olarak değerlendirilmesinde eskisi kadar güvenilir olmadığını göstermektedir. Çünkü “prekor” mutantların neden olduğu enfeksiyonlarda HBeAg sentezi durmasına karşın viral replikasyon devam etmektedir.⁵

Anti-HBcIgM: Akut HBV enfeksiyonu göstergesidir. Akut enfeksiyonda hastalık belirtileri ile birlikte pozitifleşir, erken nekahat döneminde tepe düzeyine ulaşır ve 3–12 ay içinde azalarak saptanamayacak düzeye iner. HBsAg pozitifliğinden 1–4 hafta sonra saptanır. Bazen akut HBV enfeksiyonunun tek göstergesi olarak bulunabilir. “Pencere dönemi” olarak adlandırılan bu dönemde HBsAg ve HBeAg kaybolmuş ancak bu antijenlere karşı antikorlar henüz serumda saptanabilir düzeye ulaşmamıştır. Beraberinde anti-HBcIgG’de saptanabilir. Ayrıca kronik HBV enfeksiyonunun akut alevlenme dönemlerinde ve HBeAg serokonversiyonu sırasında tekrar serumda saptanabilir seviyeye ulaşabilir.⁵

Anti-HBc IgG: Pozitif bulunmasının tek anlamı kişinin HBV’yi aldığıının göstergesi olmasıdır. Anti-HBc IgG enfeksiyonun en güvenilir göstergesi olduğundan HBV ile karşılaşma olup olmadığını ortaya çıkartmak için mükemmel bir tarama testidir. Virüs kanda temizlendikten sonra, bağışıklık oluşsa dahi ömür boyu titresi azalmakla birlikte pozitif olarak kalır.⁶

Anti-HBs: İyileşmeyle sonlanan akut enfeksiyonda HBsAg kaybolduktan sonra saptanabilir düzeye ulaşır. Anti-HBc antikorları ile birlikte genellikle hayat boyunca saptanabilir düzeyde kalır. HBV aşılmasından sonra da anti-HBs antikorları gelişir ancak bu durumda anti-HBc antikorları negatiftir.⁵

HBV DNA: Viral replikasyonun en güvenilir göstergesidir. PZR yöntemi ile kalitatif (+/-) veya kantitatif (kopya/ml veya IU/ml) olarak saptanabilmektedir.⁶ HBV DNA'nın saptanması ve düzeylerinin ölçülmesi tanı, tedavi kararı verme ve tedavi sonrası hasta izlemlerinde kullanılmaktadır.³⁵ HBV DNA seviyesi 300 kopya/mL seviyesini aştığında siroz riski artmaktadır. Siroz gelişimi için göreceli risk HBV DNA seviyesi 300–1000 kopya/mL olanlarda 1,4 kat, 1000–10000 kopya/mL olanlarda 2,4 kat, 10000–100000 kopya/mL olanlarda 5,4 kat ve >1milyon kopya/mL olanlarda 6,7 kat artmaktadır. Ek olarak karaciğer kanseri insidansı, HBV DNA düzeyi $\geq 10^4$ kopya/mL (≥ 2000 IU/ml) olanlarda, HBV DNA düzeyi $< 10^4$ kopya/mL olanlara göre 3-15 kat daha fazladır.³⁶

Karaciğer biyopsisi: karaciğer biyopsisinin amacı karaciğerde meydana gelen hasarın derecelendirilmesi ve diğer karaciğer hastalığı nedenlerinin dışlanmasıdır. ALT’de artış ve/veya HBV DNA düzeyi >2000 IU/ml olan hastalarda nekroenflamasyon ve fibroz derecesini belirlemede karaciğer biyopsisi önerilir. Karaciğer biyopsisi, invazif bir işlem olmasına rağmen, şiddetli komplikasyonların riski oldukça düşüktür (1/4,000–10,000). Karaciğer biyopsisi, genellikle klinik siroz kanıtı olan hastalarda veya fibroz aktivitesi derecesi ve evresine bakılmaksızın tedavinin endike olduğu hastalarda gerekli değildir.¹⁰

Tablo-1. Hepatit B tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler³⁴

Gösterge	İnkübasyon peryodu	Akut enfeksiyon	Geçirilmiş enfeksiyon	Kronik enfeksiyon	Aşılama
HBsAg	±	+	-	+	- ^a
Anti-HBs	-	-	+	-	+
Anti-HBc total	-	±	+	+	-
Anti-HBc IgM	-	+	-	± ^b	-
HBeAg	+	+	-	±	-
Anti-HBe	-	-	±	± ^c	-
HBV DNA ^d	± ^d	+	± ^d	+ ^d	-

a)1-2 hafta içinde yapılan HBV aşılması yalancı pozitif teste yol açabilir. Aşı antijeni düşük seviyelerde tespit edilebilir

b)Kronik olarak enfekte bireylerde pozitif olabilir

c)Kronik HBV enfeksiyonlu hastalar genellikle saptanabilir düzeyde HBeAg veya anti-HBe’ye sahiptirler. Nadiren HBeAg ve anti-HBe beraberce saptanabilir

d)Metodlar sensitivite ve standardizasyon bakımından farklı olmaktadır

2.1.6. Kronik Hepatit B Tedavisi

Tedavi Hedefleri: Mevcut antiviral tedaviler ile hepatit B enfeksiyonunun eradikasyonu mümkün değildir. Onun için hastaların büyük çoğunluğunda tam olmayan virolojik yanıtı ulaşılmaya çalışılmalıdır.³⁷

Hepatit B tedavisinin hedefleri kısa dönem hedefler ve uzun dönem hedefler olarak ikiye ayrılabilir. Kısa dönem hedefler; HBeAg serokonversiyonu, karaciğer hasarı ile ilişkili HBV DNA seviyelerinin düşürülmesi ve karaciğer enzimlerinin normal düzeye indirilmesidir. Uzun dönem hedefler ise, hastalığın siroz, dekompanse siroz, son evre karaciğer hastalığı, HCC ve ölüme progresyonunu önleyerek yaşam kalitesini ve sağkalımı arttırmaktır.³⁷ Bu

hedefe, HBV replikasyonu sürekli bir şekilde baskılanabildiği takdirde ulaşılabilir. HBV DNA baskılanmasına eşlik eden histolojik aktivitedeki azalma, siroz riskini azaltır ve sirotik olmayan hastalarda ve büyük olasılıkla daha düşük bir oranda olsa da sirotik hastalarda HCC riskini azaltır.¹⁰

Tedavi sonlanım noktaları: 1- HBV DNA seviyesinin gerçek zamanlı (RT) PZR ile alt saptanabilirlik limitinin altına (10-15 IU/ml) düşürülmesi.¹⁰ HBV replikasyonunun tamamen veya uzun süreli baskılanması karaciğer hastalığı iyileşmesinin göstergesi kabul edilebilir.³⁶ HBV DNA'nın saptanamayan düzeylere sürekli düşüşü, HBeAg-pozitif hastalarda HBe serokonversiyonu şansını, HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda orta ile uzun vadede HBsAg kaybı olasılığını artırır.¹⁰

2- HBeAg-pozitif hastalarda, sürekli HBe serokonversiyonu. Prognozda iyileşme ile ilişkili olduğu gösterildiğinden tatmin edici bir sonlanım noktasıdır.¹⁰

3- HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastalarda, tedavinin ideal sonlanım noktası, anti-HBs'ye serokonversiyon ile veya olmadan sürekli HBsAg kaybıdır. Bu durum, kronik hepatit B aktivitesinde tam ve kesin remisyon ve uzun süreli sonuçta iyileşme ile ilişkilidir.¹⁰ Ancak mevcut antiviral tedaviler ile HBsAg serokonversiyonu çok nadir görülmektedir.³⁷

Tedavi endikasyonları: Tedavi endikasyonları, hem HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif KHB için genellikle aynıdır. Bu esasen üç kriterin kombinasyonuna dayanır:¹⁰

1. Serum HBV DNA düzeyleri.
2. Serum aminotransferaz düzeyleri.
3. Histolojik aktivite derecesi ve evresi.¹⁰

KHB tedavisi için gerek ülkemizde gerekse Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde tanı, takip ve tedavi rehberleri yayınlanmaktadır. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) tarafından 2007 yılında yayınlanan KHB tanı ve tedavi rehberi tedavi başlama önerileri Ek-1'de,³⁸ World Gastroenterology Organisation (WGO)'ın 2008 yılında yayınladığı Hepatit B tanı ve tedavi rehberi tedavi başlama önerileri Ek-2'de³⁹ ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından 2008 yılında yayınlanan kronik hepatit B güncellemesi tedavi başlama önerileri ek-3'te⁴⁰ görülmektedir.

Hastalar, HBV DNA düzeyleri 2000 IU/ml'nin üstünde (yaklaşık 10,000 kopya/ml) ve/veya serum ALT düzeyleri laboratuvar normal üst sınırının (NÜS) üstünde olduğunda ve karaciğer biyopsisinde orta veya şiddetli aktif nekroenflamasyon ve/veya fibroz tespit edildiğinde, tedavi için değerlendirilmelidir. Tedavi endikasyonlarında ayrıca, yaş, sağlık durumu ve ülkede anti-viral ajanların bulunup bulunmadığı da dikkate alınmalıdır.¹⁰

İmmun toleran fazdaki genç hastalar, inaktif taşıyıcılık safhasında olanlar ve latent HBV enfeksiyonu olanlar tedavi kriterlerini taşımadığı için tedavi verilmemelidir.¹⁰

2.1.7. Kronik Hepatit B'de Yanıt Tanımları^{38,41}

Biyokimyasal yanıt (BY): Serum ALT değerlerinin normal sınırlara gerilemesi.

Virolojik yanıt (VY): Serum HBV DNA seviyelerinin PZR testleri ile saptanamaz düzeye düşmesi ve başlangıçta HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı.

Primer yanıtsız: En az 24 hafta tedavi sonrası serum HBV DNA seviyesinde 2 log₁₀ IU/ml'den az düşüş olması.

Virolojik relaps: Tedavi kesildikten sonra en az 4 hafta arayla yapılan tahlillerde HBV DNA seviyesinde 1 log₁₀ IU/ml artış tespit edilmesi.

Histolojik Yanıt: Tedavi öncesi karaciğer biyopsisi ile karşılaştırıldığında histolojik aktivite indeksinde en az 2 puan düşüş ve fibrozis değerinde kötüleşme olmaması.

Tam yanıt: Biyokimyasal ve virolojik yanıt gerçekleşmesi ve HBsAg kaybı.

Virolojik kırılma: Tedavi devam ederken virolojik yanıt ulaşıldıktan sonra serum HBV DNA'da 1 log₁₀ (10 kat) artış olması.

Virolojik rebound: Tedavinin devamı sırasında virolojik yanıt oluştuktan sonra HBV DNA'nın 20.000 IU/ml veya tedavi öncesi değerinin üstüne çıkması.

Biyokimyasal kırılma: Tedavi devamı sırasında normal değerlere ulaşıldıktan sonra, ALT seviyesinin laboratuvar üst limitinin üzerine çıkması.

Genotipik direnç: NUC analoglarına in vitro testler ile direnç geliştiğinin tespit edilmesi.

Fenotipik direnç: NUC analoglarına in vitro testler ile duyarlılık azalmasının (inhibitör konsantrasyonlarda artış) tesit edilmesi.

2.1.8. Tedavi stratejileri:

Her hasta için birkaç tedavi seçeneği mevcuttur ve bu da bazen birinci ve ikinci seçenek tedavisi için gerçekçi tercihler yapılmasını zorlaştırır. İki farklı tedavi stratejisi, hem

HBeAg-pozitif hem de HBeAg-negatif KHB hastalarında uygulanabilir: pegİFN- α veya NUC'lerle süresi belirli tedavi ve NUC'lerle uzun süreli tedavi. ¹⁰

PegİFN- α veya NUC'lerle belirli süreli tedavide, tedavisiz sürekli virolojik cevap elde edilmesi hedeflenmektedir. 48 haftalık pegİFN- α kürü, esasen en iyi sonuçların alındığı HBe serokonversiyonu şansına sahip HBeAg-pozitif hastalarda önerilir. Ayrıca, tedavisiz sürekli cevap şansına sahip olan HBeAg-negatif hastalarda da kullanılabilir. Her iki grupta da, başlangıç ALT değeri yüksek (>3 kat NÜS) ve 2×10^6 IU/ml'nin altında (yaklaşık 10^7 kopya/ml) HBV DNA'ya sahip hastalarda en iyi sonuçlar alınmaktadır. ¹⁰

NUC'lerle belirli süreli tedavi, tedavi döneminde HBe serokonversiyonu geliştiren HBeAg-pozitif hastalarda uygulanabilir. Bununla birlikte, tedavi süresi HBe serokonversiyonunun ne zaman oluşacağına bağlı olduğundan tedavi öncesinde süre kestirilemez. HBe serokonversiyonu oluştuktan sonra tedaviye 6 (tercihen) ila 12 ay daha devam edilmelidir. PegİFN- α veya NUC'ler ile kısa süreli tedavi seçimine hasta ile birlikte karar verilmelidir. ¹⁰

NUC'lerle uzun süreli tedavi stratejisi, tedavisiz sürekli virolojik cevap elde edemeyen ve uzatılmış tedavi gerektiren, yani HBe serokonversiyonu geliştirmeyen HBeAg-pozitif hastalar ile HBeAg-negatif hastalarda uygulanabilir. ¹⁰

2.1.9. Tedavide Kullanılan İlaçlar:

Kronik hepatit B tedavisinde günümüzde Avrupa'da yedi ilaç kullanılmaktadır. Bunlar; sİFN- α , pegİFN- α ve NUC'lerdir. HBV tedavisine yönelik NUC'ler, üç sınıfa aittir: L-nükleozidler (lamivudin ve telbivudin), deoksiguanozin analogları (entekavir) ve asiklik nükleozid fosfonatlar (adefovir dipivoxil ve tenofovir disoproksil fumarate). ¹⁰ Türkiye'de, sİFN- α 2a ve 2b, pegİFN- α 2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir, tenofovir ve telbivudin mevcut olan ve kullanım onayı almış ilaçlardır. ⁴¹ Çocuklarda sİFN- α ve lamivudin kullanım onayı almıştır. ⁴²

PegİFN- α , entekavir ve tenofovir, HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda ilk seçenek ilaçlardır. ^{40,43}

İnterferonlar:

sİFN: İnterferonlar, çok çeşitli aktivitelere sahip doğal hücrel proteinlerdir. İFN- α hedef hücrelerin yüzeyindeki yüksek afiniteli reseptörlerin üzerine spesifik olarak bağlanır.

İnfekte hücrelerde 2'-5' oligoadenilat sentetaz sistemi, Mx proteinleri ve çift sarmallı RNA bağımlı protein kinaz aracılığıyla viral replikasyonu inhibe eder. Bunun yanısıra immünomodülatör etki de gösterir. MHC I antijenlerinin ekspresyonunu uyarır, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T lenfositleri gibi efektör hücreleri de aktive eder. Aynı zamanda sitokin kaskadı ile karmaşık bir yol ile etkileşir. Son olarak periferde IL-1, IL-8 ve tümör nekrozis faktörü-a üretiminin inhibisyonu ve IL-10 üretiminin stimülasyonu yoluyla da antienflamatuar özellikler göstermektedir.⁴⁴

İFN üretimi insan Namalwa lenfoblastoid hücre serilerinin Sendai virüsü ile uyarılması ve kültüre edilmesiyle elde edilmektedir. Ancak bu şekilde ticari olarak üretilen doğal İFN preparatı ülkemizde bulunmamaktadır. Ülkemizde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen sİFN- α 2a ve İFN- α 2b preparatları bulunmaktadır.⁴⁵

sİFN- α 'nın erişkinlerde önerilen dozu 5 MU/gün veya 10 MU haftada üç gündür. Önerilen tedavi süresi ise HBeAg- pozitif KHB'de 16-24 hafta, HBeAg- negatif KHB'de en az 12 aydır ve bir çalışmada 24 ay tedavi verildiğinde kalıcı yanıt oranının artacağı belirtilmiştir. Ancak bu etkinlik seçici bir hasta grubu ile sınırlıdır.³⁸ İFN yanıtını olumlu yönde etkileyen faktörler tablo-2'de sunulmuştur.

Tablo-2. KHB tedavisinde İFN yanıtını olumlu yönde etkileyen faktörler.^{10,46,47}

Enfeksiyonun bulaşı üzerinden iki yıldan daha az süre geçmiş olması
HBV-DNA düzeyinin 10^7 IU/ml.'nin altında olması
ALT düzeyinin 100 IU/ml.'nin üzerinde olması
HBeAg'nin pozitif olması
Enfeksiyonun vertikal yol dışında bir yolla bulaşmış olması
Birlikte sistemik bir hastalık ya da immün yetmezlik durumunun olmaması.
Karaciğer hastalığının histolojik olarak aktif (evre-2) ancak kompanse olması
Kadın cinsiyet
A ve B genotipi
Tedavinin on ikinci haftasında 20,000 IU/ml'nin altına düşen HBV DNA düzeyi
HBeAg negatif hastalarda genç yaş

Pegile interferon-alfa: İFN'un büyük molekül ağırlıklı bir protein olan polyethylene glycol (peg) ile kombine edilmesi ile elde edilmektedir. Bu şekilde İFN'un yarılanma ömrü on kat uzatılmakta, renal atılım süresi uzatılarak dolaşımında daha uzun süre kalması

sağlanmaktadır. Böylece haftada üç kez ya da günlük uygulamalar yerine haftada bir kez uygulanımı yeterli olmaktadır. Ayrıca serum düzeyleri uzun süre sabit kaldığı için antiviral etkide artış olmaktadır.⁴⁷ Bu teknoloji ile her iki interferon formunun da pegile formülasyonları geliştirilmiştir. PegİFN- α 2a 40 kDa büyüklüğünde dallı polyethylene glycol zincir kısmına kovalen olarak bağlanarak elde edilmektedir. PegİFN- α 2b ise 12 kDa büyüklüğünde tek, düz polyethylene glycol molekülüne bağlanarak elde edilmiştir. PegİFN'lerin bu farklı hacimleri dağılım yoğunluğunu etkilemektedir. PegİFN α -2b dozu vücut ağırlığına göre ayarlanarak verilirken (1,5 μ g/kg haftada bir), daha büyük molekül ağırlığına sahip olan pegİFN α -2a 180 μ g, haftada tek doz verilmektedir.^{48,49} PegİFN α -2a ağırlıkla karaciğerden, pegİFN α -2b böbreklerden atıldığı için diyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında sadece pegİFN α -2a'nın kullanım onayı vardır.⁴⁹

KHB tedavisinde 48 hafta süreyle pegİFN α -2a 180 mcg/hafta veya pegİFN α -2b 1,5 mcg/kg/hafta kullanımı önerilmektedir.⁴⁸

İFN- α genellikle iyi tolere edilir ve yan etkiler basit tedbirlerle giderilebilir. Erken dönemde (tedavinin 1–2. haftası) ateş, üşüme, titreme, miyalji, artralji ve baş ağrısı gibi gripal enfeksiyon benzeri tablo hemen tüm vakalarda görülmektedir. Bu bulgular 5–6 enjeksiyondan sonra giderek azalır. Enjeksiyondan yarım saat önce parasetamol verilirse bu ilk yan etkilerin ortaya çıkışı azaltılabilir. Ayrıca enjeksiyonun gece yatmadan önce yapılması, yan etkilerin gece uykuda geçirilmesini ve hastaların tedaviye daha kolay adaptasyonunu sağlayabilir. Uzun dönemde halsizlik, kronik yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, saç dökülmesi, eklem ağrısı, yan etkiler görülebilir.⁴⁸

İFN'nin kemik iliği üzerine etkisi tedavi sürecinde nötrofil ve trombositlerdeki azalmadır. Eğer trombosit ve granülosit başlangıç değerleri normal sınırlardaysa, bu azalma ılımlı olacaktır. Ancak tedaviye başlangıç değerleri düşük olanlarda doz modifikasyonu gerektirecek düşüklükler görülebilir.⁴⁹

İrritabilite, apati sık görülen nöropsikiyatrik yan etkilerdir. Ayrıca huzursuzluk, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, depresyon ve ağır depresyona bağlı intihar girişimi de görülebilmektedir. Psikiyatrik tedavi ve özellikle serotonin geri alım inhibitörleri olmak üzere antidepressanların kullanımı nöropsikiyatrik yan etkileri azaltarak tedavi devamını sağlayabilmektedir.⁴⁹

Bu yan etkiler geri dönüşümlüdür. Çoğunlukla verilen doza bağımlı olup doz ayarlaması ile hafifletilebilir veya ortadan kaldırılabilir.⁴⁵

Nükleozit/Nükleotit (NUC) analogları:

Viral polimeraz aktivitesini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Lamivudin asıl olarak reverse transkriptaz aktivitesini inhibe ederken, adefovir ve tenofovir reverse transkripsiyon işleminin başlaması aşamasında ve viral negatif zincir elongasyonu aşamasında aktiftir. Entekavir hem viral DNA negatif zincir sentezi (RNA bağımlı DNA polimeraz aktivitesi veya reverse transkripsiyon) hem de viral DNA pozitif zincir sentezini (viral enzimin DNA bağımlı DNA polimeraz aktivitesi) inhibe ederken telbivudin'in her üç enzimatik aktiviteyi de inhibe ettiği varsayılmaktadır. NUC'ların viral polimeraz aktivitesi üzerindeki etkileri enfeksiyöz viral partikül üretim inhibisyonu ve virüsün enfekte olmayan hepatositlere yayılımının sınırlandırılması ile sonuçlanmaktadır.³⁷

Lamivudin: Sitozin analogudur. Monofosfat formu HBV DNA'ya eklendiğinde zincir sentezi sonlanır. İFN'den farklı olarak lamivudin tedavisi sırasında HBV DNA ve ALT azalmaları nispeten eş zamanlıdır. Sirotik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir.⁵⁰ Mükemmel güvenlik profili ve en ucuz NUC olmasına rağmen özellikle uzun süre kullanıldığında fazla oranda direnç gelişimi artık ilk seçenek tedaviler arasında yer almamasına neden olmaktadır. Gebeliğin üçüncü trimestrinde yüksek viremik annelerde kullanıldığında viral yükü düşürdüğü ve yenidoğanlarda hepatit B aşısı profilaksisi etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca immunsupresif tedavi veya kemoterapi alan kronik taşıyıcılarda, HBV reaktivasyonu ve ALT alevlenmelerini önlemede etkili olduğu belirtilmektedir.³⁷

Adefovir dipivoksil: Adefovir ön ilacı olan adefovir dipivoksil 2003 yılında KHB tedavisinde lisans alan ilk nükleotit analogudur. Plazma ve dokularda hızla adefovire dönüşür ve yarı ömrü 5–7 saattir. İdrar yolu ile atılır. Viral polimerazı inhibe eder ve viral DNA'ya bağlandıktan sonra DNA zincir sonlanmasına neden olur. Viral replikasyonu selektif olarak inhibe eder.⁵¹

Telbivudin: Kimyasal ismiyle β -L-2-deoxythymidine, timidinin HBV'ye özgül L-nükleozit analogudur. Viral polimerazla etkileşerek viral replikasyonu inhibe eder. Lamivudinden farklı bir yol kullanıp DNA'dan DNA transkripsiyonunu daha güçlü inhibe ettiği için direnç gelişiminin de lamivudinden daha az olması beklenmektedir. Oral alım sonrasında hızla emilir ve serum tepe konsantrasyonuna 1-3 saatte ulaşır.⁵²

Entekavir: Entekavir HBV'ye, adefovir ve lamivudinden 100 kat daha güçlü etkinliğe sahip olan bir deoksiguanozin analogudur. HBV elongasyonunu bu ajanlara göre daha fazla oranda durdurur.⁵³ Naif hastalarda 0.5mg/gün, lamivudin direnci gelişen hastalarda 1 mg/gün oral kullanılmaktadır.⁵⁴

Tenofovir: Tenofovir disoproksil fumarat bir nükleotit olan tenofovirin ön ilacıdır. Yapısal olarak adefovir dipivoksile benzer ve 2008 yılında FDA tarafından KHB tedavisi için onay almıştır.⁵⁵ Emiliminden sonra hızla tenofovire dönüşür. İntraselüler aktif anaboliti tenofovir difosfattır. Reverse transkriptazın kompetitive inhibitörüdür ve DNA zincirinin uzamasını durdurur.⁵⁶

PegİFN- α ile NUC analoglarının birbirlerine olan avantaj ve dezavantajları tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo-3 PegİFN- α ve NUC’lerin başlıca avantaj ve dezavantajları

	PegİFN- α	NUC’ler
Avantajlar	Belirli süre Direnc yokluğu Daha yüksek HBe ve HBs serokonversiyonu oranları	Potent antiviral etki İyi tolerans Oral uygulama
Dezavantajlar	Orta düzeyde antiviral etki Kötü tolerans Cilt altı enjeksiyonlar	Belirsiz süre Direnc riski Daha düşük HBe ve HBs serokonversiyonu oranları

KHB enfeksiyonu tanısı ile tedavi başlanılan hastalarda, direnc olmaksızın tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda öncelikle tedaviye uyum araştırılmalıdır. Uyum sorunu yoksa başka bir ilaca geçilebilir (Tablo-4).⁴⁰

Tablo-4 Başlanılan ilk tedaviye yanıtız olgularda önerilen tedavi yaklaşımı⁴⁰

Uygulanan tedavi	Yaklaşım
Pegile interferon alfa	Entekavir, tenofovir
Lamivudin	Pegile interferon, entekavir, tenofovir
Adefovir	Pegile interferon, entekavir, tenofovir
Entekavir	Pegile interferon, tenofovir
Tenofovir	Pegile interferon, entekavir

Kombinasyon tedavileri: Naif hastalarda pegİFN- α ile lamivudin kombinasyonunun pegile interferon monoterapisine üstünlüğü gösterilememiştir.⁴⁰ Wursthorn ve ark.⁵⁷ yapmış oldukları çalışmada; HBeAg-pozitif KHB hastalarında, 48 hafta süreyle verilen pegİFN monoterapisi ile pegİFN ve adefovir kombinasyonunu karşılaştırmıştır. Tedavi sonunda kombinasyon tedavisi alan grupta serum HBV DNA düzeylerinde ve intrahepatik cccDNA düzeylerinde daha fazla düşüş olduğu görülmüştür.⁵⁷

2.2. Hepatit C

2.2.1. Epidemiyoloji

HCV enfeksiyonunun tüm dünyadaki seroprevalansı HCV antikorunun (anti-HCV) tespitini temel alır ve bu oranın %3 olduğu tahmin edilmektedir. Coğrafik dağılım anlamlı oranda farklıdır. ABD’de 1980’lerin ortasındaki tepe insidans 180 bin /vaka / yıl iken, bu oran 1995’te ortalama 30 bin yeni vaka/ yıla düşmüştür. Akut hepatit C insidansındaki düşüşün ana nedenleri; 1990 başlarında kan donör tarama programlarının yaygın uygulanmaya başlanması, tek kullanımlık şırıngaların kullanılmaya başlanması ve genel pratikte üniversal koruyucu önlemlerin daha dikkatli uygulamaya başlanmasıdır. Günümüzde yeni HCV enfeksiyonları primer olarak damar içi ilaç kullanımı ve daha az olarakda enfekte partnerle cinsel ilişki sonucu görülmektedir.⁵⁸

Ülkemizde HCV sıklığı %1–2,4 arasında değişmektedir.⁹

Hepatit C enfeksiyonu açısından risk altında oldukları için test yapılması önerilen grup: insan immün yetmezlik virüs / HBV / ± Hepatit D Virüs enfeksiyonu olanlar, özellikle 1987 yılından önce pıhtılaşma faktörleri almış hemofili hastaları, açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği olan kişiler, hemodiyalize alınan hastalar, 1992 yılından önce henüz HCV testlerinin yapılmadığı dönemde kan transfüzyonu ya da organ transplantasyonu yapılmış kişiler, HCV enfeksiyonu olduğu bilinmeden ya da sonradan anlaşılan bir kişiden kan transfüzyonu yapılmış kişiler, HCV enfeksiyonu olan anneden doğan çocuklar, iğne batması veya mukoza teması ile HCV pozitif kan ile temas etmiş olan sağlık personeli, doktorlar, hemşireler, uyuşturucu bağımlıları, cinsel eşi HCV pozitif olan kişiler.⁵⁹

2.2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

HCV *Flaviviridae* ailesinin *Hepacivirus* genusuna ait küçük, sferik, zarflı, pozitif polariteli, tek zincirli 50-55 nm uzunluğunda bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür.^{60, 61} HCV genomu yaklaşık 10 kilobaz büyüklüğünde olup, 3010 - 3011 amino asitli poliproteini

kodlayan tek bir ‘‘open reading frame’’ (ORF) içermektedir. ⁶² ORF'nin 5' ucunda 341 ve 3' ucunda yaklaşık 230 nükleotid uzunluğunda translasyon olmayan bölge bulunmaktadır. ⁶⁰

Lipid çözücüler veya deterjanlar ile hazırlanan sıvı solusyon içinde 60°C'de 10 saat bekletme, 100°C'de 2 dakika ısıtma, formaldehid (1:2000) ile 37°C'de 72 saat muamele ve UV ışınlama ile virüs inaktive olur. Oda ısısında saklama ve dondurup çözme işlemlerine oldukça dayanıksızdır. ⁵⁹

HCV, genellikle karaciğerde hepatositler içerisinde, seyrek olarak da periferik kanda mononükleer hücrelerde replike olmaktadır. ⁶³ Günlük HCV yapım-klirens oranı 10^{10} - 10^{12} virion/gün arasındadır. Virionların serumda yarılanma ömrü 2–3 saat arasındadır. Karaciğere direk sitopatik etkisi yoktur. ⁶⁴

Viral genomun kısalığı, replikasyon oranının fazlalığı ve RNA'ya bağımlı RNA polimerazların düzeltme aktivitelerinin olmaması HCV genom mutasyonlarının sık görülmesine neden olmaktadır. Sonuçta enfekte kişideki virüs topluluğunun bir yada daha fazla nükleotid farklılığından (%1-5 nükleotid farklılığı) oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplanmasına neden olmaktadır. Bunlar ‘Quasispecies’ olarak adlandırılmaktadır. ^{64,65}

HCV, genom yapısının enfekte konakta oluşan bu özelliği sayesinde, yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Muhtemelen, bu özellik enfeksiyonun kronikleşmesine ve tedaviye direnç geliştirmesine neden olurken, virüsün bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlamaktadır. Çünkü bağışık yanıt baskısı altında zarf proteini hızla değişmektedir. ^{64,65}

6 tane HCV genotipi ve 100 den fazla subtipi vardır. ⁶⁶

Genotip 1: En fazla görülen genotiptir (%40–80). Tüm dünyada yaygındır. ⁶⁶

Subtip 1a ve 1b: ABD'de en fazla görülen tiptir. ⁶⁶

Subtip 1b: Avrupa, Türkiye, Japonya ve Tayvan'da en fazla görülen genotiptir. ⁶⁶

Genotip 2: Tüm dünyada yaygındır ve genotip 1'den azdır (%10–40) ⁶⁶

Genotip 3: Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da yaygındır. ⁶⁶

Genotip 4: Ağırlıklı olarak Orta Doğu ve Afrika'da görülür. ⁶⁶

Genotip 5: Güney Afrika'da görülmektedir. ⁶⁶

Genotip 6: Honkong ile Macau'da görülmektedir. ⁶⁶

Genotip, pegİFN ve RBV tedavisinde alınan olumlu yanıtın en güçlü belirteçidir. Bunun için hastaların değerlendirilmesinde rutin incelenmektedir. ⁶⁷ Genotip 2 ve 3'te pegİFN + RBV tedavisine yaklaşık %88 oranında yanıt alınırken, genotip 1, 4, 5 ve 6'da yaklaşık %48 oranında yanıt alınmaktadır. Tedavi başlandıktan sonra, genotipte değişiklik oluşmadığı için

tekrar bakılmaya gerek yoktur. Hastalığın ağırlığı (fibrozis evresi) ile genotip arasında bağlantı yoktur.⁶⁸

2.2.3. Kronik Hepatit C

KHC tanısı HCV RNA'nın kanda en az altı ay saptanmasıyla konur. Prospektif çalışmalar HCV ile enfekte kişilerde kronik enfeksiyonun %60–85 oranında geliştiğini göstermektedir. HCV enfeksiyonunun spontan iyileşmesi ile ilgili faktörler; genç yaş, kadın cinsiyet, etnik köken, HCV genotip ve immun sistem durumudur. Afrika kökenli Amerikalı erkekler ve HIV ile koenfekte bireylerde spontan iyileşme daha az görülmektedir.^{69,70}

Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli sekeli siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve HCC'ye neden olan ilerleyici karaciğer fibrozisidir. Kronik olarak enfekte kişilerde enfeksiyonun başlangıcından 20 yıl sonra siroz gelişme riski çocuk ve genç kadınlarda %2–4 olarak tahmin edilirken, bu oran kan nakli yapılan orta yaş grubunda %20-30'a çıkmaktadır. Karaciğer hastalığının ilerlemesine viral yük, viral genotip ve Quasispecies gibi viral faktörlerin çok az etkisinin olduğu görülmektedir. Ancak fibrozis derecesi, enfekte olunan yaştan ileri yaş olması, hastalığın süresi, erkek cinsiyet ve immun baskın kişiler (ör: HIV) gibi konakçı faktörleri, CD4 sayısının < 200/ mL olması, beden kitle indeksinin yüksek olması, diyabet varlığı riski artırmaktadır. Hastada KHB varlığı da riski artırmaktadır. Ek olarak fazla miktarda alkol kullanımı (>50 g/gün) da fibrozisin ilerleyerek siroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır.^{68,69}

2.2.4. Ekstrahepatik Hastalıklar:

KHC seyrinde çoğunun immünolojik kökenli olduğu düşünülen bir çok otoimmün veya lenfoproliferatif hastalık tanımlanmıştır (Tablo-5).⁷¹ Hastaların %74'ünde sıklıkla romatik veya ciltle ilgili olan en az bir tane ekstrahepatik hastalık belirtisi bulunmaktadır. Hastaların yarısında kriyoglobülin, anti-nükleer antikor, düz kas antikor ve düşük tiroksin düzeyi gibi ekstrahepatik biyolojik anormalliklerden en az biri saptanmaktadır. Serumda kriyoglobülinlerin varlığı hastaların yarısından çoğunda saptanmasına rağmen ağır vaskülitik sendrom %1'dir.⁶⁸

Tablo-5. Kronik hepatit C infeksiyonuna bağlı ekstrahepatik tablolar ⁷¹

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

2.2.5. Tanı:

Enzim işaretli immunassay (ELİSA) yöntemi ile anti-HCV pozitifliği saptanan olgularda, PZR ile kalitatif olarak HCV-RNA varlığı araştırılmalıdır. Pozitif çıkan olgular KHC açısından değerlendirilmelidir. ⁷²

Serolojik Testler: HCV tanısında kullanılan başlangıç testi anti-HCV immunglobülin ELİSA testidir. HCV genomunu oluşturan proteinlerin farklı epitoplarına karşı oluşan antikoları tespit eden üç kuşak ELİSA testi mevcuttur. Birinci kuşak ELİSA testleri NS4 proteinin c100–3 epitopunu kullanmaktadır. Duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bu testlerin duyarlılığı yüksek prevelanslı popülasyonda yaklaşık %80, düşük prevelanslı popülasyonda (kan donörleri) %60 bulunmuştur. Akut HCV enfeksiyonunda bu testlerle anti-HCV tanımlaması ortalama 10.-15. haftalarda yapılabilenekte, olguların bazılarında bu süre 6-12 aya uzayabilmektedir. İkinci kuşak birinci kuşağa göre akut enfeksiyonlarda %20, kronik enfeksiyonlarda %10 daha fazla hastanın tanısına olanak sağlamıştır. Ayrıca ikinci kuşak testlerle birinci kuşağa göre 30–90 gün daha erken HCV antikoları tespit edilmeye başlanılmıştır. Kan donörlerinde duyarlılığı daha fazladır.^{73, 74} Üçüncü jenerasyon ELİSA testlerinde özgüllük %99'dan fazladır.⁷⁵ Akut enfeksiyonun 4–10. haftasında anti-HCV antikoları tespit edilebilmektedir. HIV-1 enfeksiyonu, renal yetmezlik, HCV ilişkili mikst kriyoglobulinemi dahil immun baskın hastalarda yanlış negatif sonuçlar alınabilir.⁶⁸

Viral Yükün Ölçümü: HCV ile enfekte olan kişilerde kanda HCV RNA 1–3 hafta içinde tanımlanabilir. Bu hastalarda iyileşme kanda HCV RNA'nın negatifleşmesi, serum ALT değerlerinin normale dönmesi ile gerçekleşmektedir. HCV ile enfekte kişilerin %85'inde ise 6 ay içinde virus uzaklaştırılmamakta ve kronik hepatit gelişmektedir.⁷⁴

Kalitatif Testler: HCV RNA, RT-PZR veya transcription-mediated amplification PZR ile kalitatif olarak gösterilebilmektedir. Bu yöntemler hızlı ve duyarlı olup, viremi enfeksiyonun 10.-19. gününde tanımlanabilir. Kantitatif özelliği olmayan kalitatif RT-PZR yöntemi ile en düşük 50 IU/mL HCV RNA düzeyleri tespit edilebilirken, transcription-mediated amplification PZR yöntemi ile 10 IU/mL HCV RNA düzeyi saptanabilmektedir. Aynı zamanda kantitatif ölçüm de yapabilen RT-PZR yöntemi ile saf kalitatif çalışıldığında 5–30 IU/mL HCV RNA düzeyleri saptanabilmektedir. HCV RNA, HCV enfeksiyonu boyunca (akut ya da kronik) aynı düzeyde kalmamakta, dalgalanmalar göstermektedir. Bu nedenle tek bir HCV-RNA negatifliği kişinin enfekte olmadığını göstermediği gibi, antiviral tedaviye yanıt alındığı anlamına da gelmemektedir. HCV RNA'nın kalıcı negatifliği ise, antiviral tedaviye yanıt alındığını gösterir.^{74,75}

Kantitatif testler: HCV RNA düzeyinin kantitatif olarak belirlenmesi akut/kronik enfeksiyon ayırımında, vireminin derecesinin belirlenmesinde, İFN tedavisine yanıtın araştırılmasında, yanıtız ve relaps hastalarının belirlenmesinde önem taşır. HCV RNA düzeyi aynı zamanda kişinin başkalarına bulaştırma potansiyelini, gebelerde anneden bebeğe geçiş

riskini de belirler. Tedavi öncesinde HCV-RNA düzeyinin yüksekliği tedaviye yanıtın düşük olacağı, cevapsızlık ya da relaps konusunda da bilgi verebilmektedir.⁷⁴

Yarışmacı (competitive), RT ve bDNA teknolojisini kullanan üç farklı kantitatif PZR metodu vardır. Kullanılan metoda göre 12 – 100.000.000 IU/mL arasında HCV RNA düzeyleri saptanabilmektedir.⁷⁵

Serolojik deneyler tipik olarak tarama ve ilk tanıda kullanılırken virolojik testler enfeksiyonun doğrulanması ve tedaviye yanıtın takibinde gereklidir.⁵⁸ Kalitatif RNA testleri viremiyi göstermek için yeterli olmakla birlikte, tedavi planlanan hastalarda ve tedavi takibinde HCV-RNA kantitatif olarak belirlenmelidir. Kantitatif RNA testlerinde uluslararası standardı sağlamak için “IU/mL” birimi kullanılmalıdır. Kalitatif HCV RNA testleri için alt sınır 50 IU/mL olmalıdır.⁴¹

Karaciğer biyopsisi: ALT düzeyleri, karaciğer enflamasyon ve fibrozisini gerçek anlamda göstermediği için, kronik HCV hastalarında enflamasyon ve fibrozis derecesinin karaciğer biyopsisi ile elde edilen örneklerde tespit edilmesi altın standarttır.⁷¹ Fibrozis evrelemesi tedavinin başlanılıp başlanılmayacağı ve tedavinin süresi hakkında bilgi vermektedir. Karaciğer enzimleri sürekli normal olanlarda dahi ileri evrelerde fibrozis görülebilmektedir.⁶⁸ Fibrozis, Metavir skorlama sisteminde ≥ 2 ya da Ishak skorlama sisteminde ≥ 3 olduğunda tedavi planlanmalıdır. Fibrozisi düşük düzeyde olan hastalar tedaviye daha iyi yanıt vermektedir.⁷⁴ Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalar antiviral tedaviye yüksek oranda yanıt verdiği için karaciğer biyopsisi yapılmadan tedavi başlanabileceği belirtilmektedir.⁷¹

2.2.6. Kronik Hepatit C tedavisi

KHC tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonudur.⁷¹ Ancak hastaların tamamında HCV RNA eradikasyonu sağlanamadığı için viral replikasyonun baskılanması ve kronik hepatitin remisyonunun sağlanarak, siroz ve HCC gibi geç komplikasyonların önlenmesi uzun dönem hedeflerdir.⁷²

KHC tanısı olan hastaların tamamı antiviral tedavi almaya adaydır. Tedavi siroz gelişimi için artmış riske sahip olan hastalarda da verilmelidir. Bu risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, günde > 50 g alkol kullanım alışkanlığının olması, şişmanlık, hepatik steatoz, HIV koenfeksiyonunun olmasıdır. Karaciğer biyopsisinde Metavir ≥ 2 ya da Ishak ≥ 3

fibrozisin olması, gelecekte ilerleyici karaciğer hasarının gelişmesi ve HCV enfeksiyonu tedavisinin gerekliliği ile ilgili önemli belirteçlerdir. Ayrıca semptomatik kriyoglobülinemi varlığı da hastalığın evresinden bağımsız olarak tedavi endikasyonudur.^{69,76} Tedavinin başlanabileceği, kontrendike olduğu ve bireysel olarak değerlendirilmesi gereken hastalar sırasıyla tablo 6, 7 ve 8’de sunulmuştur.

Tablo-6 KHC’de tedavinin başlanabileceği hastalar⁷⁷

>18 yaş
ALT yüksekliği
Karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis: Metavir ≥ 2 , Ishak ≥ 3
Kompanse karaciğer hastalığı (total serum bilirubin > 1.5 g /dl, INR: <1.5, albumin <3.4 g/dl, trombosit > 75000, ensefalopati ya da asit yok)
Kabul edilebilir hematolojik ve biyokimyasal sonuçlar (Hb: erkeklerde >13 g, kadınlarda >12 g, nötrofil sayısı: >1500, kreatinin <1.5 mg/dl)
Daha önce tedavi almış HCV’li hasta
Depresyon tanısı ama kontrol altında
Tedaviye istekli

Tablo-7. KHC’de tedavinin kontrendike olduğu hastalar.⁷⁷

Majör kontrol edilemeyen depresyon
Böbrek, kalp veya akciğer transplantasyonu
Otoimmün hepatit
Tedavi edilmemiş hipertiroidi
Gebe ya da kontrasepsiyona uygun olmayan hasta
Zemindeki ciddi hastalıklar-hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, diabet, obstrüktif akciğer hastalığı,
<3 yaş
Kullanılan ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonu

Tablo-8. KHC’de tedavinin bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği hastalar⁷⁷

ALT’si sürekli normal olan hastalar
Daha önceden tedavi almış olup yanıtız kalan hastalar ya da nüks hastaları
Damar içi ilaç kullananlar ya da alkolikler
Karaciğer biyopsisinde fibrozis olmayan ya da minimal fibrozis olan hastalar (portal fibrozis: Metavir skoru <2; Ishak skoru <3)
Akut hepatit C
HIV koenfeksiyonu olan hastalar
<18 yaş hastalar
Kronik renal hastalığı olanlar (hemodiyaliz alan veya almayan)
Dekompanse siroz
Karaciğer transplant hastaları

Günümüzde KHC tedavisinde pegİFN ve RBV kombinasyonu kullanılmaktadır. SİFN monoterapisi ile %5–20 virolojik yanıt elde edilirken sonraki yıllarda sİFN ve RBV kombinasyonu kullanılmasıyla yanıt oranı %40–50'ye yükselmiştir. ⁴⁹ Günümüzde kullanılan pegİFN + RBV kombinasyonu genotip 1'de yaklaşık %50, genotip 2'de %80–93 ve genotip 3'te %66–80 viral yanıt alınmaktadır. ⁷⁸

2.2.7. Kronik Hepatit C'de Yanıt Tanımları

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin dördüncü haftasında HCV-RNA'nın 50 IU/mL altına inmesidir. ⁴¹

Erken virolojik yanıt (EVY): Tedavinin on ikinci haftasında HCV-RNA düzeyinin en az iki logaritma azalması veya negatifleşmesidir. ⁴¹

Yavaş virolojik yanıt: HCV-RNA'nın on ikinci haftada en az iki logaritma düşmesi, ancak yirmi dördüncü haftada negatifleşmesidir. ⁴¹

Tedavi sonu biyokimyasal yanıt (TSBY): Tedavi bitiminde ALT düzeylerinin normal olması. ⁴¹

Tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY): Tedavi bitiminde HCV-RNA negatifleşmesi. ⁴¹

Kalıcı virolojik yanıt (KVY): Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV-RNA'nın negatif devam etmesidir. ⁴¹

Yanıtsızlık: Tedavi süresince HCV-RNA'nın pozitif kalmasıdır. ⁴¹

Kısmi yanıt: HCV-RNA düzeyinde iki logaritmadan fazla düşme olması fakat saptanamayan düzeylere inmemesidir. ⁴¹

Relaps: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir. ⁴¹

Tedavi altında alevlenme (breakthrough): Yanıtlı hastada tedavi devam ederken ALT yükselmesi ve HCV-RNA'nın pozitifleşmesidir. ⁴¹

2.2.8. Tedavide Kullanılan İlaçlar:

KHC tedavisinde pegİFN ve RBV kombinasyonu kullanılmaktadır. PegİFN'lere KHB tedavisinde geniş olarak yer verilmiştir.

RBV 1972 yılında keşfedilen ve 1998 yılında KHC tedavisinde kullanımı onaylanan bir pürin nükleosid analogudur. Farklı RNA ve DNA virüslerine karşı geniş antiviral aktiviteye sahiptir.⁷⁹ Ağız yoluyla alındıktan sonra biyoyararlanımı %42-45'tir. Yarılanma zamanının β-fazı yaklaşık 2 saatken uzamış terminal fazı 18 – 36 saattir. Ribavirin trifosfat eritrositler içerisinde biriktiği için birkaç haftadan sonra eritrosit miktarında azalma görülür. Atılımında karaciğer metabolizması önemli yer tutmaktadır ve renal atılım RBV atılımının %40'ını sağlamaktadır.⁸⁰ Farklı hipotezler ortaya atılmasına karşın KHC kombinasyon tedavisindeki asıl etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu hipotezlerden bir tanesi viral polimerazı hedef alan direk antiviral aktivite iken diğeri immunmodülasyon yoluyla faydalı etkilerinin ortaya çıktığı yönündedir.⁷⁹

PegİFN ve RBV kullanımıyla ilgili görülen yan etkiler tablo 9'da görülmektedir.⁷¹

Tablo-9. PegİFN ve RBV tedavisinin olası yan etkileri⁷¹

PegİFN	RBV
Saç dökülmesi	Öksürük,
Anemi	Nefes darlığı
Otoantikörler	Hemolitik anemi
Bronkospazm	Gut
Depresyon, duygu durum bozukluğu	Uykusuzluk
İshal	Mide bulantısı
Grip benzeri semptomlar (baş ağrısı, Halsizlik, ateş, miyalji, artralji)	Faranjit
Enjeksiyon bölgesinde ağrı/eritem	Kaşıntı
Libido kaybı	Döküntü
Retinopati	Teratojenisite
Uyku bozukluğu	
Trombositopeni	
Tiroid bozuklukları (Hipertiroidi, hipotiroidi)	
Kilo kaybı	

2.2.9. Yanıt Belirteçleri:

Peg İFN + RBV kombine tedavisinde yanıtı belirleyen en önemli faktör genotiptir. Genotip 2 ve 3'de kalıcı yanıt oranları diğer genotiplerden daha yüksektir. Başlangıç HCV RNA düzeyinin düşük olması ve EVY, diğer kalıcı yanıtı belirleyen faktörlerdir. EVY alınan hastalarda kalıcı viral yanıtı ulaşma % 65 oranında gerçekleşmektedir. Buna karşılık EVY alınamayan hastalarda % 97 oranında kalıcı viral yanıt gelişmemektedir. Ayrıca genç yaş,

düşük vücut ağırlığı, köprüleşme fibrozu ya da sirozun olmaması tedaviye yanıtı olumlu yönde etkileyen faktörlerdir.⁷⁷

2.2.10. Tedavi Süresi:

Düşük HCV RNA konsantrasyonu (<600.000–800.000 IU/ml) KVV için pozitif belirleyici faktördür. Tedavi başlamadan önce genotip tayini, RBV dozu ve optimal tedavi süresinin belirlenmesi için faydalıdır. HCV genotip 1 ve 4 ile enfekte, düşük viral yüke sahip (<600.000–800.000 IU/ml) ve hızlı virolojik yanıt elde edilen hastalarda tedavi süresi 24 haftaya düşürülebilir. Yavaş virolojik yanıt alınan hastalarda tedavi 72 haftaya uzatılmalıdır. EVY alınan hastalarda standart 48 haftalık tedavi verilmelidir. Genotip 5 ve 6 için yeterli klinik veri olmadığından genotip 1 gibi tedavi edilmelidir. Genotip 2 ve 3'te genelde 24 haftalık tedavi uygundur. Ancak bu genotiplerde hızlı virolojik yanıt alınması ve başlangıç viral yükün düşük olması durumunda tedavi süresi 16 haftaya düşürülebileceği gibi, viral yükte azalmanın geciktiği durumlarda tedavi süresi 36–48 haftaya uzatılabilir. Tedavinin 12. haftasında 2 log'dan az HCV RNA düşüşü görülen hastalarda tedavi kesilmelidir. Tedavinin 24. haftasında hala “saptanabilir” HCV RNA tespit edilen hastalarda kalıcı virolojik yanıt %1-2'dir.⁸¹

SİFN monoterapisi veya SİFN + RBV tedavisi sonrası nüks gelişen veya yanıt alınamayan KHC hastalarının takibi hala problem teşkil etmektedir. Tek başına SİFN tedavisi sonrası veya SİFN ile RBV kombinasyon tedavisi sonrası nüks gelişen hastalarda pegİFN ile RBV kombinasyon tedavisinin 48 ay süreyle tekrar verilmesiyle KVV oranının arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Onun için SİFN temelli tedavi sonrası nüks görülen hastalarda pegİFN ve RBV kombinasyon tedavisi verilmelidir. İkinci tedavide KVV göstergeleri önceki tedavinin İFN- α monoterapisi olması, HCV genotip 2 veya 3 ile enfeksiyon, serum AST düzeyinin serum ALT düzeyinden düşük olması ve siroz bulunmamasıdır.⁷⁸

Özellikle genotip 1 ile enfekte veya siroz gelişen birincil İFN tedavisine yanıtız KHC hastalarında KVV oranı çok azdır. Kanıtlar bu hastalarda daha uzun süre tekrar tedavi verilmesiyle KVV'nin artacağını göstermektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, DÜH Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde tedavi edilen KHB ve KHC olgularının incelendiği, müdahalesiz bir gözlem çalışmasıdır. Olgular Haziran 2002–Şubat 2008 tarihleri arasında retrospektif, Şubat 2008–Mayıs 2009 tarihleri arasında prospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu tarihler arasında 18 yaşından büyük, daha önce tedavi almamış, sİFN veya pegİFN monoterapisi verilen KHB ve pegİFN ile RBV kombinasyon tedavisi verilen KHC olguları çalışmaya alınmıştır. KHB tanısıyla tedavi edilen 26 olgu (23 erkek, 3 kadın) ve KHC tanısıyla tedavi edilen 19 olgu (11 kadın, 8 erkek) retrospektif, 7 (4 erkek, 3 kadın) KHB ve 2 (1 kadın, 1 erkek) KHC olgusu prospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ilk başvuru ve takiplerindeki fizik muayene bulguları ile laboratuvar değerleri hasta takip kartlarına ve Microsoft excel çalışma sayfası kullanılarak elektronik ortama kaydedildi. Tüm hastaların başlangıç biyokimyasal tetkiklerine (ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, açlık kan şekeri, total protein, albumin, ferritin), hemogram, protrombin zamanı, tiroid fonksiyon testleri, alfa fetoprotein (AFP) ve antinükleer antikor testlerine bakıldı. RT PZR ile hastaların viral yükleri tespit edildi.

Anamnezde; kan ve kan ürünleri transfüzyonu, uzun süreli hospitalizasyon, geçirilmiş operasyon, şüpheli cinsel temas öyküsü, hemodiyaliz tedavisi, damar içi ilaç kullanımı, dövme, akapunktur, diş tedavisi, ailede viral hepatit varlığı, aile kişi sayısı, viral hepatit teşhisinin kaç yıl önce konulduğu, mesleği, eğitim durumu, viral hepatit tanısının nasıl konulduğu ve komorbid hastalıkları sorgulanarak kaydedildi.

Tam kan analizleri DÜH merkez CBC laboratuvarında, Sysmex XT 2000i (Roche®) tam kan cihazı, biyokimyasal analizler DÜH biyokimya laboratuvarında P800 modüler sistem otoanalizatör (Roche®), HBV DNA ve HCV RNA testleri DÜH Moleküler Mikrobiyoloji laboratuvarında IQ5 RT PZR (Bio-Rad®) kullanılarak kantitatif olarak yapıldı.

3.1. Tedavi Protokolü

KHB olgularına cilt altı sIFN- α 2a (Roferon-A[®] Hoffman La Roche) 4,5–9 milyon IU/haftada 3 gün, sIFN- α 2b (Intron-A[®] Schering-Plough corporation) 10 milyon IU/haftada 3 gün, pegIFN- α 2a (Pegasys[®], Hoffman La Roche, Basel, İsviçre) 180 μ g/hafta tek doz veya pegIFN- α 2b (Pegintron[®] Schering-Plough corporation) 1,5 μ g/kg/hafta tek doz, 48 hafta kullanılmak üzere başlandı.

KHC olgularına haftada bir kez cilt altı pegIFN- α 2a 180 μ g veya pegIFN- α 2b 1,5 μ g/kg ile RBV (Rebetol[®], Schering-Plough corporation, Copegus[®] Hoffman La Roche, Viron[®] Sanovel) 48 hafta kullanılmak üzere başlandı. RBV, 75 kg'nin altında günde 1000 mg, 75 kg veya üstünde olan hastalara 1200 mg, oral, iki doz şeklinde verildi.

Hastalar ilaca bağlı yan etkiler ve/veya hastalığına bağlı komplikasyonlar gelişmediği sürece tedavi sonuna kadar ilk bir ay haftada bir, daha sonra ise ayda bir ve tedavi bitiminden üç ve altı ay sonra tam bir fizik muayene ve çeşitli laboratuvar testleriyle (hemogram, biyokimyasal parametreler) değerlendirildi. Hastaların tedavi başlangıcında yapılan tetkiklerine ek olarak tedavinin üçüncü ayında, altıncı ayında, tedavi sonunda ve altı aylık takip dönemi sonrasında tiroid stimulan hormon, serbest triiyodotironin, serbest tiroksin, protrombin zamanı testleri çalışıldı. İlaça bağlı oluşabilecek erken ve geç yan etkiler titizlikle değerlendirilerek kaydedildi.

Tedavi sırasında gözlemlenen hematolojik yan etkiler; anemi (hemoglobin erkekte <13 g/dL, kadında <12 gr/dL), nötropeni (1500/mm³) ve trombositopeni (< 140 x 10³ /mm³) takip edilerek kaydedildi.⁸²⁻⁸⁴

IFN tedavisinin ilk dozu klinikte doktor kontrolü altında uygulandı. IFN'ye bağlı ateş, baş ağrısı gibi yan etkileri önlemek amacıyla IFN öncesi parasetamol tablet verildi. Daha sonraki enjeksiyonlar hastaların kendileri tarafından veya sağlık ocaklarında, deltoid, karın cildi veya uyluk bölgesine subkutan olarak yapıldı.

KHB olgularında serumda HBV DNA seviyesi tedavinin altıncı ayında, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden altı ay sonra çalışıldı. Altıncı ayda HBV DNA düzeyinde 2 log₁₀'dan az düşme tespit edilenlerin tedavisi sonlandırıldı. HBV DNA düzeyi 2 log₁₀'dan fazla düşenlerin tedavisi 48 haftaya tamamlandı.

KHC olgularında serumda HCV-RNA seviyesi tedavinin üçüncü, altıncı ayında, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden altı ay sonra çalışıldı. Tedavinin üçüncü ayında HCV RNA düzeyinde en az 1 log₁₀ azalma tespit edilen olguların tedavisine devam edilerek altıncı ayda

tekrar PZR ile değerlendirildi. Altıncı ayda serum HCV RNA düzeyi ‘saptanamadı’ olarak tespit edilenlerin tedavisi 12 aya tamamlanırken; altıncı ayda viral yanıt alınmayan hastaların tedavisi sonlandırıldı.

Tedavi döneminde mevcut karaciğer hastalığının kötüleştiği, İFN veya RBV uygulamasına bağlı tedavinin devamını engelleyecek ciddi hematolojik değişimlerin tespit edildiği, ağır depresyon, ciddi enfeksiyon ve tiroidit gibi ciddi yan etkilerin gözlemlendiği hastaların tedavisi kesildi.

Hastaların takibinde tespit edilen Hemogloblin (Hb), nötrofil ve trombosit değerleri kullanılarak Tablo 10’deki kriterlere göre ilaç dozları düzenlendi.

Tablo-10 Hematolojik toksisitelerde PegİFN doz ayarlaması ^{45,85}

	Hb	Lökosit	Nötrofil	Trombosit	Doz
PegİFN α-2a			500-750/mm ³ Arası		135µg geç/doz atla
			<500/mm ³		İlacı kes/doz atla ve >1000mm ³ ’e çıkınca 90µg başla
				25.000- 50.000mm ³	90µg/haftaya düş/doz atla
				<25.000mm ³	İlacı kes
PegİFN α-2b		1000- 1500/mm ³	500-750/mm ³	50.000- 80.000/mm ³	Dozu %50 azalt/doz atla
	<8,5 g/dL	<1000/mm ³	<500/mm ³	<50.000/mm ³	Tedaviyi kes

3.2. İstatistik

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler, sayı, yüzde, ortalama±SD, ortanca (min-max) olarak tablolar halinde verilmiştir. Ayrıca hepatit C vakalarında kategorik değişkenler bakımından iki farklı tedavinin karşılaştırılmasında Likelihood ki-kare testi, sürekli değişkenler bakımından iki tedavinin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hipotez testlerinde yanılma olasılığı %5 olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS (ver.11.5) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. KHB Olgularının Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 33 KHB olgusunun 27'si erkek, 6'sı kadındı. Olguların 11'i HBeAg-pozitif, 22'si HBeAg-negatifti. Tablo 11 ve Tablo 12'de HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif olgularda cinsiyete göre tedavi dağılımı gösterilmiştir.

Tablo-11. HBeAg-pozitif KHB hastalarda cinsiyete göre başlanılan tedavi dağılımı

	pegİFN- α 2a	pegİFN- α 2b	sİFN
Kadın <i>n=5</i>	2	3	
Erkek <i>n=6</i>	1	2	3
Toplam <i>n=11</i>	3	5	3

Tablo-12. HBeAg-negatif KHB hastalarda cinsiyete göre tedavi dağılımı

	pegİFN- α 2a	pegİFN- α 2b	sİFN
Kadın <i>n=1</i>		1	
Erkek <i>n=21</i>	11	5	5
Toplam <i>n=22</i>	11	6	5

Olgular olası enfeksiyon bulaş riskleri açısından sorgulandı. KHB hastalarının üçünde (%9) kan ve kan ürünleri transfüzyonu, dördünde (%12) cerrahi girişim, 21 (%64)'inde diş tedavisi, ikisinde (%6) şüpheli cinsel temas, birinde (%3) damar içi uyuşturucu kullanımı, üçünde (%9) mesleki maruziyet riski tespit edildi. Olguların dokuzunda (%27) enfeksiyon etkeninin bulaşı için birden fazla yol olabileceği saptandı.

Olguların 10 (%30)'unun birlikte yaşadığı aile bireyi sayısı beş ve/veya daha fazlaydı. Vertikal veya horizontal bulaş açısından vakalar sorgulandığında 12 (%36)'sinin kardeşinde, beşinin (%15) annesinde, dördünün (%12) eşinde ve dördünün (%12) babasında HBV ile karşılaşma serolojik kanıtı mevcuttu. Dört (%12) hastanın ailesinde birden fazla kişide HBV ile karşılaşma serolojik kanıtının olduğu görüldü.

Olgulardan altısının (%18) kan bağıışı, 11 (%33)'inin check-up, beşinin (%15) cerrahi girişim öncesi, yedisinin (%21) başka hastalıklar için yapılan tahliller sırasında, ikisinin (%6) hamilelik döneminde yapılan tahlillerde ve ikisinin (%6) mesleki maruziyet sonrası yapılan tetkiklerinde HBsAg pozitifliğini öğrendikleri belirlendi.

Tedavi başlangıcındaki yaş, beden kitle indeksi (BKİ), Knodell hepatik aktivite indeksi (HAİ) ve fibrozis evre skoru, ALT, AST, AFP, nötrofil ve trombosit ortalama (standart sapma) ve ortanca (minimum–maksimum) değerleri; HBeAg-negatif vakalar için Tablo 13'de, HBeAg-pozitif vakalar için Tablo 14'de verilmiştir. Ayrıca, HBV DNA düzeyi $\geq 1 \times 10^6$ IU/mL ve $< 1 \times 10^6$ IU/mL olan vaka sayıları da bu tablolarda gösterilmiştir.

Tablo-13. HBeAg-negatif hastalarda tedaviye başlangıç değerleri (Ortalama \pm SD ve Ortanca değer (min-max))

	PegİFN-α 2a <i>n=11</i>	PegİFN-α 2b <i>n=6</i>	sİFN <i>n=5</i>
Yaş	37,3 \pm 10,6 34 (21-56)	36,5 \pm 9,7 35,5 (25-54)	35,8 \pm 15 34 (20-58)
BKİ	24,8 \pm 3,6 25 (19,5-35)	24,2 \pm 2,1 24 (21-27)	25,9 \pm 3,7 25 (22-32)
HAİ	7 (4-9)	8,5 (5-9)	12 (3-16)
Fibrozis	3 (0-3)	2 (1-3)	1 (0-3)
ALT U/L	144,5 \pm 78,3 150 (39-263)	110 \pm 37,5 125 (60-142)	162,4 \pm 94,2 168 (56-289)
AST U/L	96,4 \pm 108,4 77 (23-412)	68 \pm 29,5 63 (37-114)	101 \pm 60 114 (39-182)
AFP IU/ml	1,9 \pm 1 1,7 (1,1-4,5)	2 \pm 0,7 1,9 (1,2-2,9)	3,6 \pm 4 2,6 (0,7-10,5)
Nötrofil ($\times 10^3/mm^3$)	3,4 \pm 1,2 3 (1,6-5,6)	3,5 \pm 1,2 3,4 (1,9-5,5)	3,6 \pm 0,7 3,8 (2,6-4,2)
Trombosit ($\times 10^3/mm^3$)	203 \pm 53 221 (99-250)	165 \pm 46 148 (132-255)	175 \pm 35 172 (137-211)
HBV DNA (IU/mL)			
$\geq 1 \times 10^6$ IU/mL	7	6	4
$< 1 \times 10^6$ IU/mL	4	0	1

Tablo-14. HBeAg-pozitif hastalarda tedaviye başlangıç değerleri (Ortalama±SD ve Ortanca değer (min-max))

	PegİFN-α 2a <i>n=3</i>	PegİFN-α 2b <i>n=5</i>	sİFN <i>n=3</i>
Yaş	43,3 ± 8 44 (35-51)	31 ± 4,7 33 (25-36)	33,3 ± 6,1 37 (28-40)
BKİ	26 ± 6 26 (20-32)	28,2 ± 5,1 28 (22-36)	25,6 ± 1,5 26 (24-27)
HAI Ort (min-mak)	9 (5-13)	9 (6-12)	7 (4-8)
Fibrozis Ort (min-mak)	1 (1-3)	2 (0-3)	1 (0-3)
ALT U/L	111 ± 44,2 99 (74-160)	117,4 ± 98,2 69 (27-275)	63,3 ± 9 64 (54-72)
AST U/L	73,43 ± 40,2 77 (23-412)	68 ± 45 62 (40-118)	40 ± 8,3 43 (31-47)
AFP	2,1 ± 0,3 2 (1,9-2,5)	2,1 ± 1,4 1,6 (1,2-4,7)	1,7 ± 0,8 1,9 (0,9-2,5)
Nötrofil ($\times 10^3/mm^3$)	3,9 ± 0,4 4 (3,5-4,2)	3,1 ± 1,2 2,9 (2,1-5,1)	3,4 ± 0,6 3,5 (2,7-4)
Trombosit ($\times 10^3/mm^3$)	251 ± 88 225 (179-349)	207 ± 79 177 (136-342)	199 ± 66 202 (132-263)
HBV DNA (IU/mL)			
≥ 1x10 ⁶ IU/mL	2	4	3
< 1x10 ⁶ IU/mL	1	1	0

HBV DNA düzeyi pegİFN-α 2a tedavisi alan 14 olgunun dokuzunda (%64), pegİFN-α 2b tedavisi alan 11 olgunun 10 (%90)'unda ve sİFN tedavisi alan 8 olgunun yedisinde (%87,5) 1x10⁶ IU/mL'nin üzerinde bulundu.

HBeAg-pozitif, pegİFN-α 2a tedavisi alan üç olgudan iki tanesinde (%67) tedavinin altıncı ayında HBV DNA'da 1 log₁₀'dan az düşüş tespit edildiği için tedavi kesildi. Aynı gerekçeyle pegİFN-α 2b tedavisi alan beş olgunun üçünde (%60) altıncı ayda tedavi kesildi. sİFN tedavisi alan üç olguda tedaviye devam edildi.

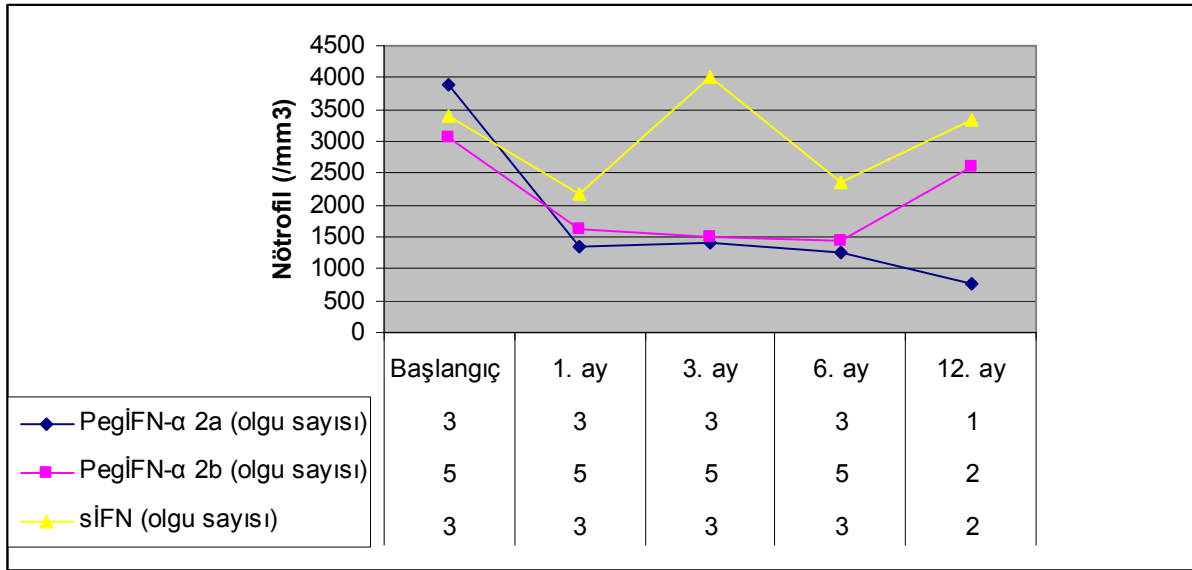
HBeAg-negatif olgulardan pegİFN-α 2a tedavisi alan 11 olgunun birinde (%9) tedavinin altıncı ayında viral yanıt alınmadığı için tedavi sonlandırılırken diğer tedavi gruplarında, altıncı ayda tedavisi kesilen olgu olmadı. PegİFN-α 2a tedavisi alan olgulardan iki tanesinde tedavinin yedi ve sekizinci aylarında semptomatik tiroidit tespit edilmesi üzerine tedavileri kesildi. Tiroidit gelişen olguların birinde hipertiroidi, diğerinde hipotiroidi tespit edildi. Semptomatik tiroidit nedeniyle tedavisi kesilen olgu sayısı 33 hastada iki (%6) bulundu.

Tedavinin 9. ayında HBeAg-pozitif, sİFN tedavisi alan olgulardan bir ve HBeAg-negatif, pegİFN- α 2b tedavisi alan olgulardan bir tanesinde virolojik alevlenme tespit edilmesi üzerine tedavileri kesildi.

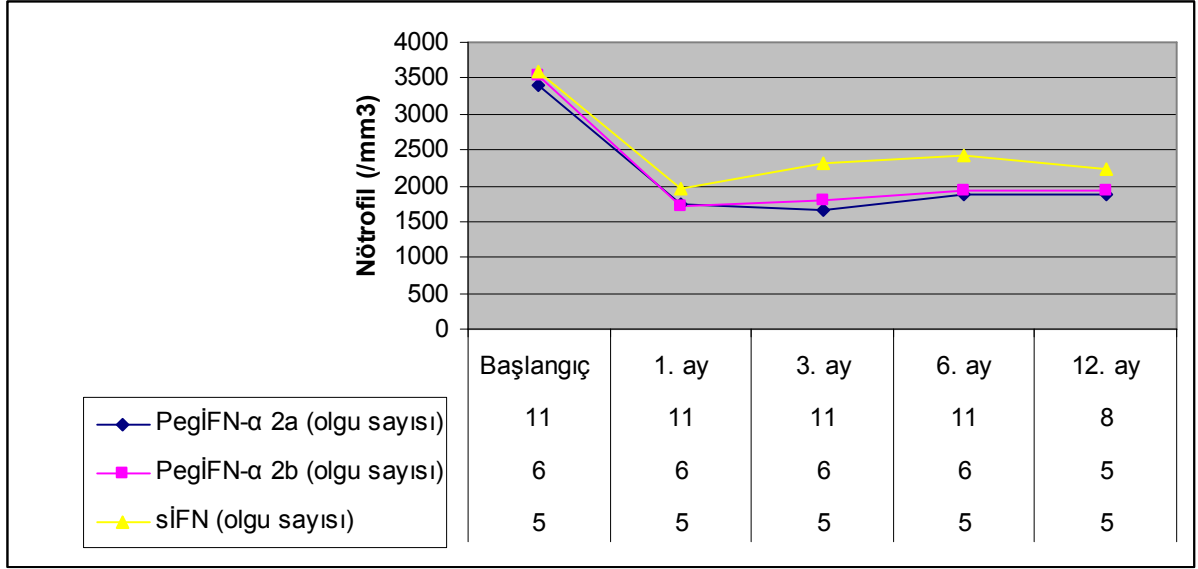
Böylece tedavinin 12. ayına gelindiğinde, HBeAg-pozitif grubunda pegİFN- α 2a tedavisi başlanan üç hastanın ikisinde (%67), pegİFN- α 2b tedavisi başlanan beş hastanın üçünde (%60) ve sİFN tedavisi başlanan üç hastanın birinde (%33) tedavinin planlanan süreden önce kesildiği görüldü.

HBeAg-negatif KHB tanısıyla pegİFN- α 2a tedavisi başlanan 11 hastadan üçünde (%27) ve pegİFN- α 2b başlanan altı hastadan birinde (%17) 12. aydan önce tedavi kesilirken sİFN tedavisi başlanan hastalar tedavilerini tamamladı.

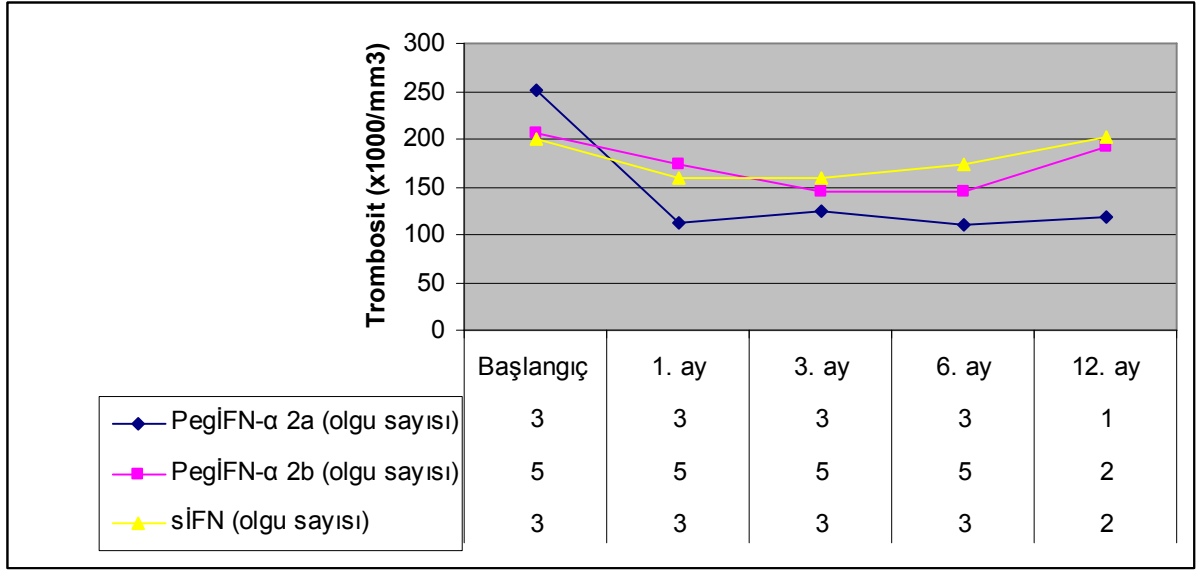
HBeAg-pozitif ve HBeAg-negatif hastaların tedavi sırasında nötrofil, trombosit ve ALT değerlerindeki değişim ortalamaları şekil 1-6'da gösterilmiştir.



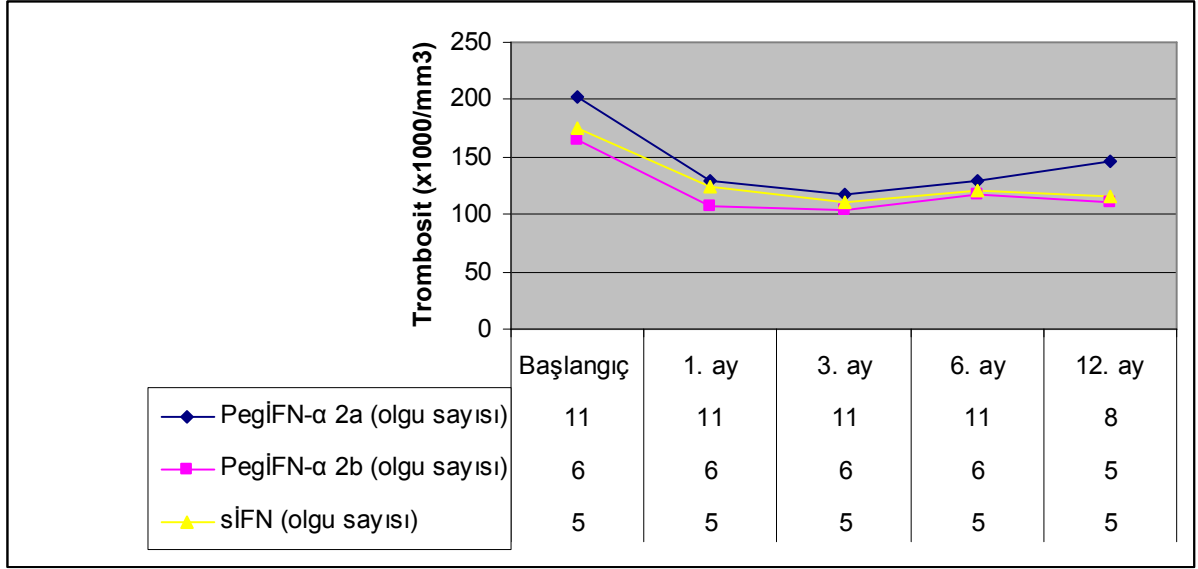
Şekil-1. HBeAg-pozitif hastaların tedavi sırasında nötrofil değerlerinde görülen değişim



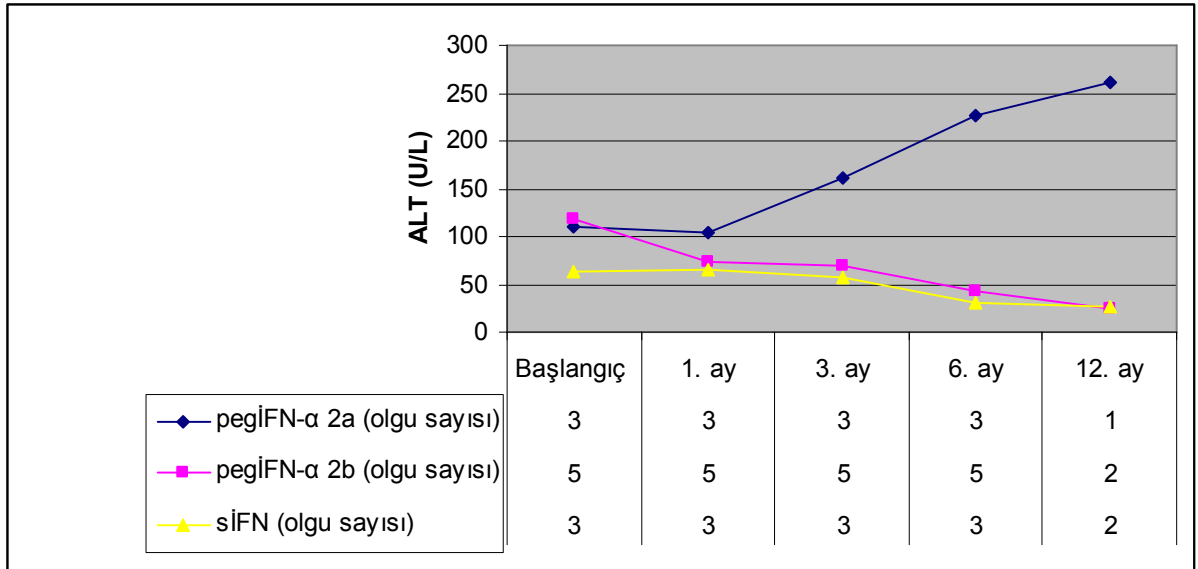
Şekil-2. HBeAg-negatif hastaların tedavi sırasında nötrofil değerlerinde görülen değişim



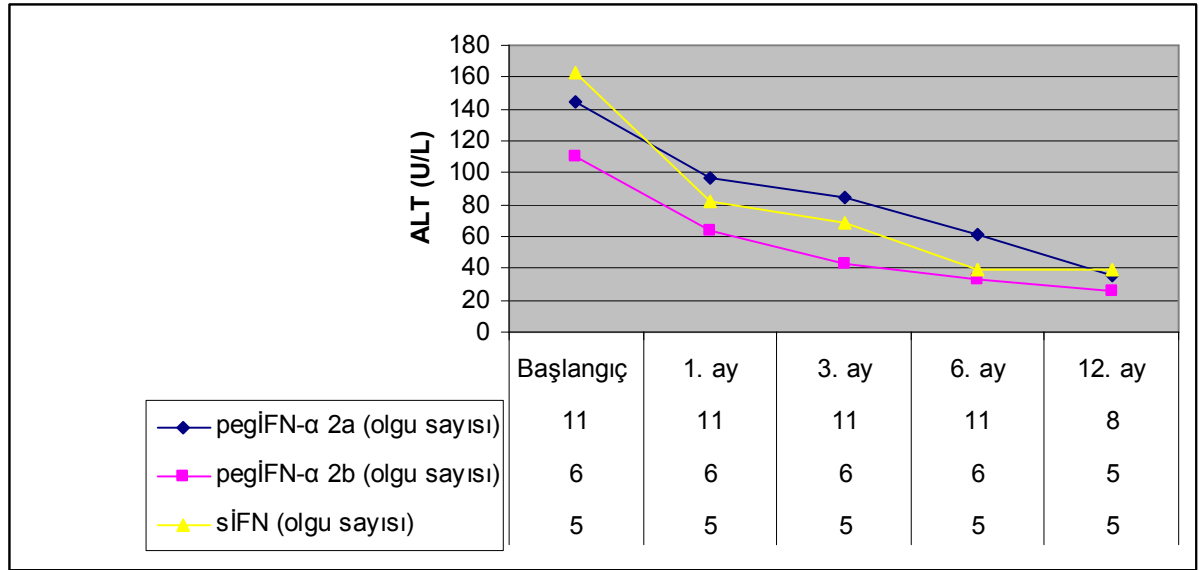
Şekil-3. HBeAg-pozitif hastaların tedavi sırasında trombosit değerlerinde görülen değişim



Şekil-4. HBeAg-negatif hastaların tedavi sırasında trombosit değerlerinde görülen değişim



Şekil-5. HBeAg pozitif hastarın tedavi sırasında ALT değerlerinde görülen değişim



Şekil-6. HBeAg negatif hastaların tedavi sırasında ALT değerlerinde görülen değişim

HBeAg-pozitif KHB olgularında saptanan TSBY, TSVY, KBY ve KVVY sayı ve yüzdeleri Tablo 15’de görülmektedir. PegİFN-α 2b tedavisi başlanan beş olgunun dördünde (%80) TSBY, birinde (%20) KBY görülmüş; TSVY ve KVVY görülmemiştir. SİFN tedavisi başlanan üç olgunun ikisinde (%67) TSBY, birinde (%33) TSVY alınırken; KBY ve KVVY saptanmamıştır. PegİFN-α 2a tedavisi başlanan olgularda ise TSBY, TSVY, KBY ve KVVY gözlemlenmemiştir.

Tablo-15 HBeAg-pozitif KHB olgularında tedavi yanıtları

	<i>n</i>	TSBY	TSVY	KBY	KVVY
pegİFN-α 2a	3	0	0	0	0
pegİFN-α 2b	5	4(%80)	0	1(%20)	0
sİFN	3	2(%67)	1(%33)	0	0
Toplam	11	6(%54)	1(%9)	1(%9)	0

HBeAg-negatif KHB olgularında tedaviye alınan yanıtlar Tablo 16’da verilmiştir. TSBY en fazla pegİFN-α 2b tedavisi alan olgularda (%83) görülürken, en az pegİFN-α 2a tedavisi alanlarda (%54) görüldü. TSVY ve KBY açısından gruplarda yüzde olarak birbirine yakın sonuçlar alındı. KVVY, HBeAg-negatif hastalardan sadece pegİFN-α 2a tedavisi alan bir hastada görüldü.

Tablo-16 HBeAg-negatif KHB olgularında tedavi yanıtları

	<i>n</i>	TSBY	TSVY	KBY	KVY
pegİFN-α 2a	11	6(%54)	3(%27)	6(%54)	1(%9)
pegİFN-α 2b	6	5(%83)	2(%33)	3(%50)	0
sİFN	5	3(%60)	1(%20)	3(%60)	0
Toplam	22	14(%64)	6(%27)	12(%55)	1(%4,5)

HBeAg-pozitif 11 hastanın ikisinde (%18) HBeAg serokonversiyonu görüldü. Bunlardan bir tanesi pegİFN- α 2b, diğeri sİFN tedavisi kullanmaktaydı. PegİFN- α 2b tedavisi alan hastada altıncı, sİFN tedavisi alan hastada 12. ayda görüldü.

Trombositopeni ($< 50.000/\text{mm}^3$) nedeniyle pegİFN- α 2a verilen hastaların bir tanesinde (%7), tedavi bir hafta atlanarak devam edildi ve sonra ki haftalarda trombositopeni görülmedi. PegİFN- α 2b kullanan hastaların bir tanesinde (%9) trombositopeni ($< 80.000/\text{mm}^3$), diğeri bir tanesinde nötropeni ($< 750 \times 10^3/\text{mm}^3$) nedeniyle tedavi bir hafta atlandı ve bu hastalarda da sonraki aylarda nötropeni ve trombositopeni görülmedi. sİFN tedavisi alan iki (%25) olguda nötropeni nedeniyle ilaç dozları azaltıldı ve bu olgular bu dozlarda tedavilerini tamamladı.

Olguların çoğunda tedavi sırasında bazı yan etkiler görüldü. Bunlar içinde gruplar birleştirildiğinde en fazla görüleni halsizlikti. Halsizlik pegİFN- α 2b kullanan olguların tamamında görülürken, pegİFN- α 2a grubunda %86, sİFN grubunda %63 oranında görüldü. Toplamda ikinci en sık görülen semptom kilo kaybı (%55) olarak tespit edildi. Kilo kaybı en sık sİFN tedavisi alan grupta (%75) görülürken, pegİFN- α 2b grubunda %64, pegİFN- α 2a grubunda %36 oranında saptandı. Ateş üçüncü sık görülen semptom (%52) olarak tespit edildi. Ateş sİFN grubunda %63, pegİFN- α 2a grubunda %57 ve pegİFN- α 2b grubunda %36 bulundu. Bu bulguları sırasıyla üşüme-tireme, baş ağrısı, artralji, huzursuzluk, bulantı, saç dökülmesi, kas iskelet ağrısı, iştahsızlık, unutkanlık, uykusuzluk ve diğeri semptomlar takip etti. İntihar eğilimi ve enjeksiyon yerinde enflamasyon hiç görülmedi. Ateş, üşüme, titreme, baş ağrısı gibi semptomların çoğunlukla tedavinin ilk aylarında ve enjeksiyondan sonra ilk bir iki gün daha fazla görüldüğü; tedavi ilerledikçe görülme sıklığının ve şiddetinin azaldığı tespit edildi. Tablo 17’de tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gelişen yan etki oranları görülmektedir.

Tablo-17. KHB tedavisinde görülen yan etkiler

	pegİFN-α 2a <i>n=14</i>	pegİFN -α 2b <i>n=11</i>	sİFN <i>n=8</i>	Toplam <i>n=33</i>
	n (%)			
Halsizlik	12 (86)	11 (100)	5 (63)	28 (85)
Ateş	8 (57)	4 (36)	5 (63)	17 (52)
Başağrısı	3 (21)	8 (73)	1 (13)	12 (36)
Üşüme-titreme	5 (36)	7 (64)	3 (38)	15 (45)
Baş dönmesi	1 (7)	2 (18)	0	3 (9)
Kilo kaybı	5 (36)	7 (64)	6 (75)	18 (55)
Artralji	5 (36)	5 (45)	2 (25)	12 (36)
Kas iskelet ağrısı	3 (21)	4 (36)	3 (38)	10 (30)
İştahsızlık	0	6 (55)	3 (38)	9 (27)
İshal	1 (7)	2 (18)	0	3 (9)
Bulantı	2 (14)	6 (55)	3 (38)	11 (33)
Kusma	0	2 (18)	2 (25)	4 (12)
Konsantrasyon bozukluğu	0	1 (9)	1 (13)	2 (6)
Depresyon	1 (7)	2 (18)	3 (38)	6 (18)
Uykusuzluk	1 (7)	5 (45)	1 (13)	7 (21)
Huzursuzluk	3 (21)	5 (45)	4 (50)	12 (36)
Unutkanlık	2 (14)	4 (36)	2 (25)	8 (24)
İntihar eğilimi	0	0	0	0
Sinirlilik	1 (7)	2 (18)	1 (13)	4 (12)
Kaşıntı	1 (7)	1 (9)	1 (13)	3 (9)
Deri döküntüsü	1 (7)	0	0	1 (3)
Cilt kuruluğu	0	1 (9)	1 (13)	2 (6)
Enjeksiyon yerinde enflamasyon	0	0	0	0
Saç dökülmesi	3 (21)	3 (27)	4 (50)	10 (30)
Öksürük	1 (7)	1 (9)	1 (13)	3 (9)
Nefes darlığı	0	2 (18)	1 (13)	3 (9)
Hipertiroidi	1 (7)	0	0	1 (3)
Hipotiroidi	1 (7)	0	0	1 (3)
Nötropeni	7 (%50)	9 (%82)	3 (%38)	19 (%58)
Trombositopeni	12 (%86)	8 (%73)	6 (%75)	26 (%79)

4.2. KHC Olgularının Bulguları

KHC olgularının 9'u erkek, 12'si kadındı. PegİFN- α 2a + RBV ve PegİFN- α 2b + RBV başlanılan hastalarda tedavinin cinsiyete göre dağılımı tablo-18'de görülmektedir. Her iki grubun cinsiyet dağılımında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo-18. Hepatit C hastalarında cinsiyete göre verilen tedavi

	pegİFN- α 2a + RBV	pegİFN- α 2b + RBV
Kadın <i>n= 12</i>	6	6
Erkek <i>n= 9</i>	6	3
Toplam <i>n= 21</i>	12	9

Olgularda HCV bulaş yoluna ait net bir sonuca ulaşılamadı. Ancak, enfeksiyon etkeninin hastaların tamamında parenteral yol ile bulaştığı düşünülerek olası bulaş yolları açısından sorgulandı. Hastaların altısında (%29) kan ve kan ürünleri transfüzyonu, 12 (%57)'sinde cerrahi girişim, 17 (%81)'sinde diş tedavisi öyküsü vardı. Enfeksiyon etkeninin bulaşı için onaltı (%76) hastanın öyküsünde birden fazla yol olabileceği belirlendi.

Hastaların sadece bir tanesinin ailesinde KHC olduğu tespit edildi. Hastaların üçünün (%14) aile birey sayısı, beş veya daha fazla bireyden oluşmaktaydı.

Hastaların anti-HCV pozitifliğini nasıl öğrendikleri sorgulandı. İkisinin (%10) kan bağıışı sırasında, dördünün (%19) check-up, yedisinin (%33) cerrahi girişim öncesi ve sekizinin (%38) diğer nedenlerle yapılan tahliller sırasında öğrendikleri belirlendi.

Yaş ortalaması pegİFN- α 2a verilenlerde $52,08\pm 11,2$ yıl, pegİFN- α 2b verilenlerde $53,1\pm 10,9$ yıl bulundu. BKİ pegİFN- α 2a kullananlarda $27,6 \pm 3,2$ kg/m², pegİFN- α 2b kullananlarda $28,22 \pm 2,58$ kg/m² olarak bulundu. Yaş dağılımı ve beden kitle indeksi açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Her iki grup arasında tedavi başlangıcındaki karaciğer biyopsisi HAİ stage (Knodell) ve fibrozis evre skorları, nötrofil, hemoglobin ve trombosit değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi başlangıcında, pegİFN- α 2a tedavisi alan 12 hastanın sekizinde (%66,6), pegİFN- α 2b alan dokuz hastanın beşinde (%55,5) HCV RNA 800.000 IU/mL'nin üzerinde bulundu. Gruplar arasında HCV RNA değeri ≥ 800.000 IU/mL hasta sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Her iki gruba ait başlangıç verileri Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo-19. KHC hastalarının başlangıç değerleri (Ortalama±SD ve Ortanca değer (min-max))

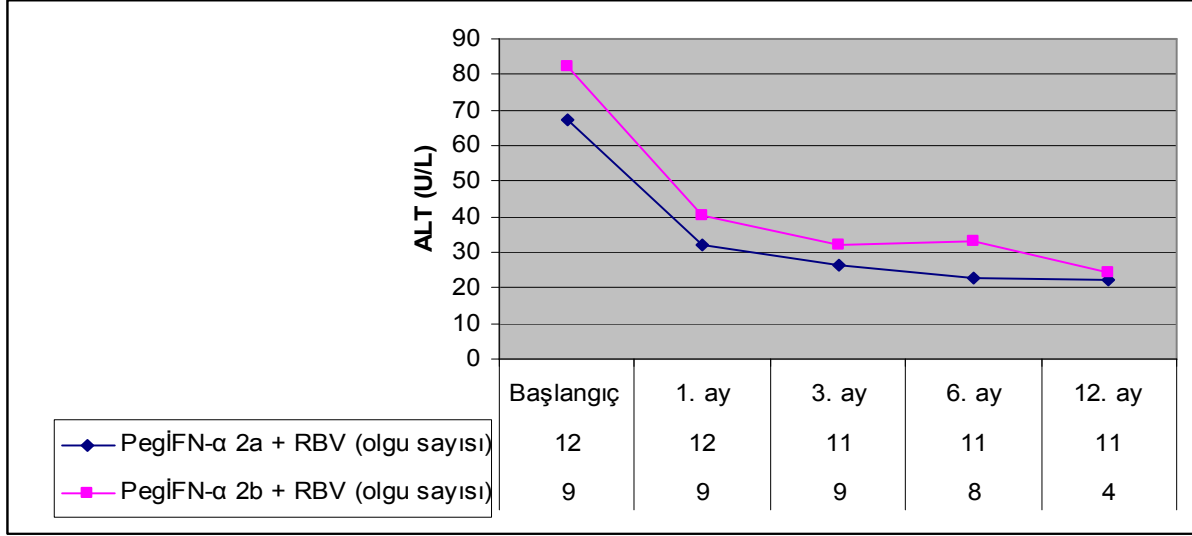
	pegİFN- α 2a + RBV n=12	pegİFN- α 2b + RBV n=9
Yaş (yıl)	52,1 ± 11,2 53 (25 – 64)	53,1 ± 10,9 54 (34 – 65)
BKİ (kg/m²)	27,6 ± 3,2 27,5 (23 – 35)	28,2 ± 2,6 28 (23 – 32)
HAI	7,5 (4 – 10)	9 (5 – 16)
Fibrozis	1 (1 – 3)	1 (0 – 4)
ALT (U/L)	67,4 ± 31,5 63,5 (29 – 127)	82,1 ± 42,7 77 (25 – 153)
AST (U/L)	53,7 ± 22,6 47,5 (28 – 100)	78,6 ± 41,1 76 (35 – 158)
AFP (IU/mL)	6,4 ± 8,2 3 (1,3 – 26,1)	22,2 ± 35,3 9 (2 – 113)
Nötrofil (x10³/mm³)	3.2 ± 1.1 3.1 (1.8 – 5.6)	3.1 ± 1.1 3 (1.1 – 4.7)
Hb (g/dL)	14,7 ± 1,6 14,8 (12,4 – 18)	13,8 ± 2 13,7 (10,2 – 17)
Platelet (x10³/mm³)	214.5 ± 49.4 212 (144 – 290)	193.7 ± 59.4 183 (102 – 299)
HCV RNA (IU/mL), n(%)		
≥ 800.000 IU/mL	8 (%66.6)	5 (%55.5)
< 800.000 IU/mL	4 (%33.3)	4 (%44.5)

PegİFN- α 2a başlanılan bir olguda, tedavinin ikinci haftasında nötrofil değeri 500–750/mm³ arasında ve hemoglobin değeri <10g/dL tespit edildiği için pegİFN- α 2a dozu 135µg/hafta, ribavirin dozu 600 mg/gün olarak değiştirildi. Ayrıca, aynı grupta ki başka bir olguda üçüncü haftada nötrofil değeri 500–750/mm³ arasında saptandığı için pegİFN- α 2a dozu 135µg/haftaya düşürüldü. Bir aylık tedavi sonrası iki grup karşılaştırıldığında ALT, nötrofil, trombosit ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

PegİFN- α 2a tedavisi alan bir olguda, tedavinin ikinci ayında intihar eğilimi, depresyon, huzursuzluk, uykusuzluk gibi psikolojik yan etkiler görülmesi üzerine tedavi kesildi. PegİFN- α 2b kullanan bir olguda ise hafif semptomlu psikolojik yan etkiler tespit edilmesi üzerine interferon dozu azaltıldı. Böylece, tedavinin üçüncü ayı sonunda pegİFN- α 2a kullanan hasta sayısı 11'e düşerken, pegİFN- α 2b kullanan hasta sayısında değişiklik olmadı. Bu dönemde ki ALT, nötrofil, Hb ve trombosit değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p>0.05).

PegİFN- α 2a verilen 11 olgunun dokuzunda (%81,8), PegİFN- α 2b verilen dokuz olgunun sekizinde (%88,8) üçüncü ay sonunda ALT değerinin normal sınırlara indiği tespit

edildi. ALT değerlerinin normale indiği hasta sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sırasında görülen ALT değerlerindeki değişim Şekil-7’de görülmektedir. ALT değerlerinde en hızlı düşüş ilk bir ayda görülmüştür.



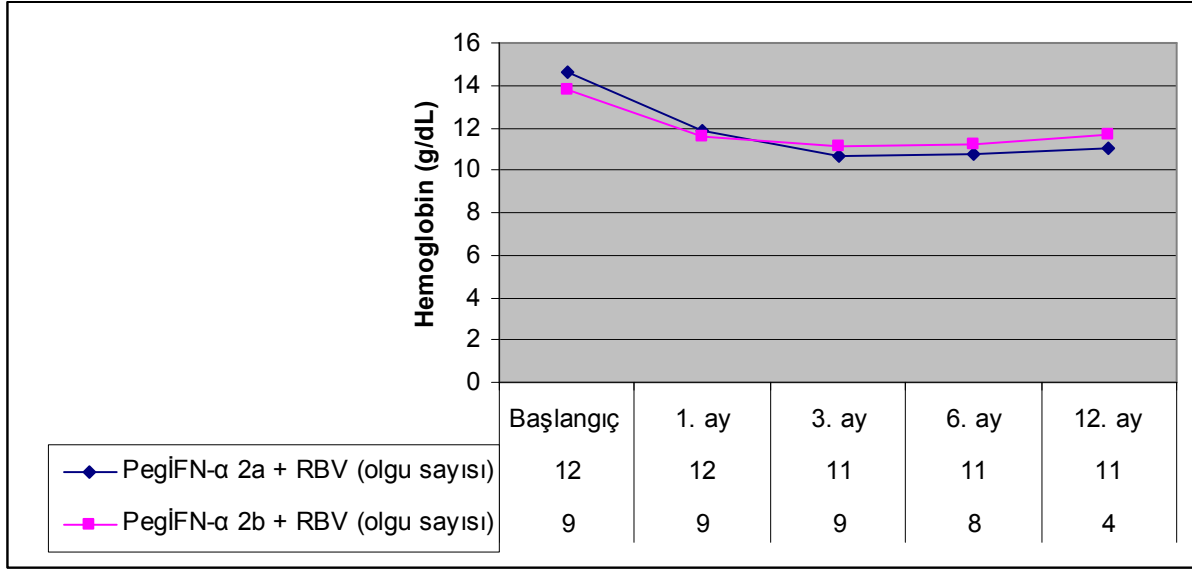
Şekil-7. KHC hastalarının tedavi sırasında ALT değerlerinde görülen değişim

PegİFN-α 2b tedavisi başlanılan bir olguda üçüncü ay sonunda HCV RNA’da 1 \log_{10} ’dan az düşüş tespit edildiği için tedavi kesildi.

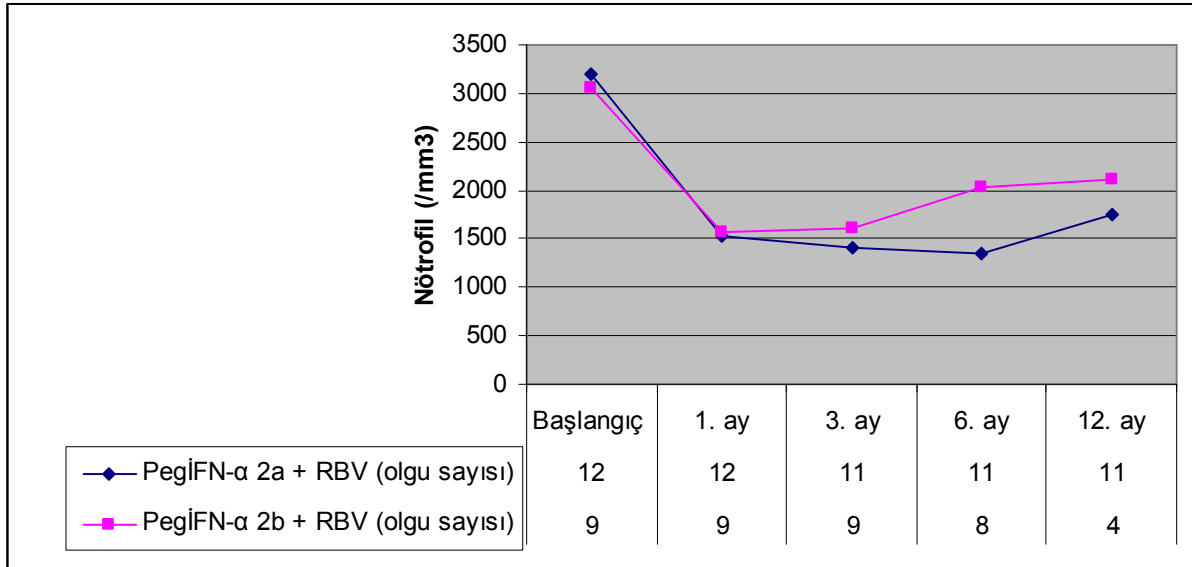
PegİFN-α 2a ve pegİFN-α 2b tedavisi alan birer olguda, tedavinin dördüncü ayında hipertiroidi tespit edildi. Ancak olgular asemptomatik olduğu için tedavide doz değişikliği yapılmadı. PegİFN-α 2a tedavisi alan başka bir olguda tedavinin beşinci ayında tiroidit geliştiği için tedavisine ara verildi. Her üç olguda da tiroid fonksiyon bozukluğuna yönelik tedavi başlandı. Tiroidit tedavisi başlanılan hastanın semptomlarının düzelmesi üzerine, bir ay sonra tedaviye tekrar başlandı.

Tedavinin altıncı ayı tamamlandığında pegİFN-α 2b tedavisi alan üç olguda HCV RNA’nın saptanabilir düzeyde tespit edilmesi üzerine yanıtızlık kabul edilerek tedavileri kesildi. Böylece, altıncı aydan sonra tedaviye pegİFN-α 2a grubunda 11 olgu ile devam edilirken; pegİFN-α 2b grubunda 5 olgu ile devam edildi. Dokuzuncu ayda pegİFN-α 2b grubundan bir olguda daha önce saptanamaz düzeyde tespit edilen HCV RNA tekrar yükseldiği için tedavi kesildi. Toplam 12 ay olarak planlanan tedaviyi pegİFN-α 2a grubunda 12 hastadan 11 (%92)’i tamamlarken, PegİFN-α 2b grubunda dokuz hastadan dördü (%44) tamamladı.

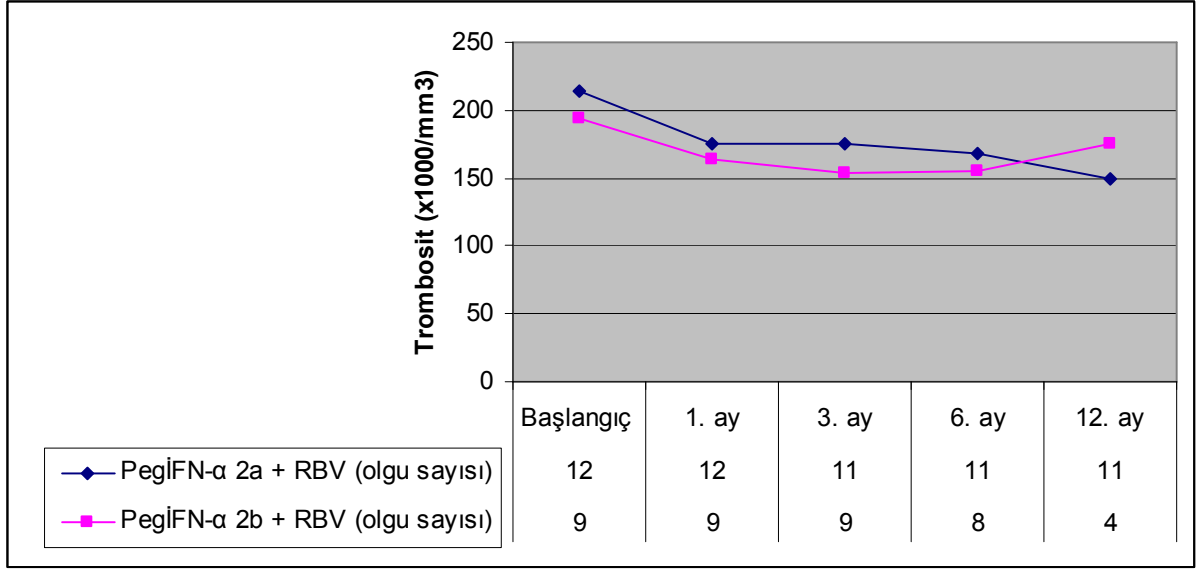
Hastaların bir, üç, altı ve 12. ayda elde edilen nötrofil, Hb, trombosit, ALT değerleri açısından gruplar arası anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi sırasında görülen Hb değerlerindeki değişim Şekil-8’de, nötrofil değişimleri Şekil-9’da, trombosit değişimleri Şekil-10’da görülmektedir.



Şekil-8. KHC hastalarının tedavi sırasında Hb değerlerinde görülen değişim



Şekil-9. KHC hastalarının tedavi sırasında nötrofil değerlerinde görülen değişim



Şekil-10. KHC hastalarının tedavi sırasında trombosit değerlerinde görülen değişim

KHC olgularında saptanan TSBY, TSVY, KBY ve KVY oranları Tablo 20’de görülmektedir. PegIFN-α 2a tedavisi alan bir olguda tedavi, yan etkilerden sebebiyle ikinci ayda sonlandırıldığı için tedavi sonu ve kalıcı yanıt açısından değerlendirmeye alınmadı. PegIFN-α 2a başlanılan 11 hastanın tamamında (%100) hem TSBY hem de TSVY alınırken, pegIFN-α 2b grubunda yer alan 9 hastanın dördünde (%44) TSBY ve TSVY saptandı. TSBY ve TSVY açısından gruplar karşılaştırıldığında; pegIFN-α 2a tedavisi başlanılan olgularda alınan yanıtların istatistiksel olarak daha iyi olduğu görüldü ($p < 0.05$).

PegIFN-α 2a başlanılan 11 olgunun yedisinde (%64), pegIFN-α 2b başlanılan 9 olgunun ikisinde (%22) KBY ve KVY saptandı (Tablo-20). PegIFN-α 2a grubunda KBY ve KVY pegIFN-α 2b grubuna göre daha yüksek olmakla beraber, gruplarda ki sayıların az olmasına bağlı olarak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo-20. KHC tanısıyla tedavi başlanılan hastalarda tedavi sonu ve kalıcı yanıtları

		pegIFN-α 2a + RBV <i>n</i> = 11	pegIFN-α 2b + RBV <i>n</i> = 9	<i>p</i>	Toplam <i>n</i> = 20
TSBY	n(%)	11(%100)	4(%44)	0.001	15(%75)
TSVY	n(%)	11(%100)	4(%44)	0.001	15(%75)
KBY	n(%)	7(%64)	2(%22)	0.059	9 (%45)
KVY	n(%)	7(%64)	2(%22)	0.059	9 (%45)

Hematolojik ve diğer yan etkilere bağlı tedavi dozu değişikliği ile yanıtızlığa bağlı tedavi kesilmesi olgu sayıları Tablo 21’de görülmektedir. PegIFN-α 2b alan olgularda nötrofil

ve trombosit düşüklüğüne bağlı doz azaltımı gerekmedi. Bu grupta iki (%22) olguda, nötrofil değerlerindeki azalmaya bağlı tedavi bir hafta atlanıldı. Başka bir (%11) olguda üçüncü ayda, psikiyatrik semptomlara bağlı iki hafta tedaviye ara verildikten sonra pegİFN- α dozu azaltıldı. Hemoglobin değeri 10 gr/dL'nin altına düşen bir (%11) olguda RBV dozu yarıya inildi ve sürekli düşük seyrettiği için tedaviyi bu dozda tamamladı.

PegİFN- α 2a başlanılan olgulardan dördünde (%33) nötrofil değeri $<750\text{mm}^3$ tespit edildiği için pegİFN- α tedavisine birer hafta ara verildi. Bu olguların ikisinde, sonraki aylarda nötrofil değerleri normal sınırlarda olduğu için tedaviye devam edilirken; iki olguda daha sonraki haftalarda da nötrofil değerleri düşük bulunduğu için pegİFN- α dozları azaltıldı. PegİFN- α 2a tedavisi başlanılan dört (%33) olguda hemoglobin değeri 10 g/dL'nin altına düştüğü için RBV dozu yarıya indirilerek, tedaviye devam edildi. Hematolojik yan etkilere bağlı tedavi dozu değişikliği yapılan bu olguların üçünde hem TSBY ve TSVY hem de KBY ve KVY alındı. Hematolojik ve psikiyatrik bulgulara bağlı doz değişikliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

PegİFN- α 2a başlanılan olguların hiçbirinde yanıtızsızlığa bağlı tedavi kesilmezken, PegİFN- α 2b başlanılan beş (%56) olguda yanıtızsızlık ve alevlenmeye bağlı tedavi kesildi. Virolojik yanıtızsızlığa bağlı tedavi sonlandırılması açısından, pegİFN- α 2a ve pegİFN- α 2b tedavisi başlanılan olgular arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p<0.05$)

Tablo-21 Hematolojik, psikiyatrik ve yanıtızsızlığa bağlı doz değişiklikleri

	pegİFN- α 2a + RBV n=12	pegİFN- α 2b + RBV n=9	P
	n (%)		
İFN doz azaltılması (nötrofil $<750/\text{mm}^3$)	2 (17)	0	0.12
İFN doz atlanılması (nötrofil $<750/\text{mm}^3$)	4 (33)	2 (22)	0.57
RBV doz azaltılması (Hb $< 10 \text{ g/dL}$)	4 (33)	1 (11)	0.22
Psikiyatrik bulgulara bağlı doz azaltma	0	1 (11)	0.18
Psikiyatrik bulgulara bağlı tedavi kesme	1 (8)	0	0.57
Yanıtızsızlığa bağlı tedavi kesme	0	5 (55)	0.001

Olguların çoğunda tedaviye bağlı yan etkiler görülmüştür (Tablo-22). Bu istenmeyen bulgulardan en fazla görüleni her iki grupta da halsizlikti. Ateş PegİFN- α 2a kullanan olgularda %67 ile ikinci en sık bulgu iken, PegİFN- α 2b grubunda %56'lık görülme sıklığı ile ateş ve artralji ikinci sırada tespit edildi. Tedavi süresince hastalarda tespit edilen istenmeyen semptom ve bulgular açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo-22: KHC tedavisi sırasında görülen yan etkiler

	PegİFN- α 2a + RBV n=12	PegİFN- α 2b + RBV n=9	P
	n (%)		
Halsizlik	9(75)	7(78)	0.64
Ateş	8(67)	5(56)	0.47
Baş ağrısı	5(42)	1(11)	0.17
Üşüme-titreme	4(33)	4(44)	0.47
Baş dönmesi	4(33)	1(11)	0.25
Kilo kaybı	4(33)	4(44)	0.47
artralji	6(50)	5(56)	0.57
Kas iskelet ağrısı	7(58)	2(22)	0.11
İştahsızlık	4(33)	4(44)	0.47
İshal	1(8)	0	0.57
Bulantı	2(17)	4(44)	0.18
Kusma	2(17)	0	0.31
Konsantrasyon bozukluğu	2(17)	0	0.31
Depresyon	3(25)	1(11)	0.41
Uykusuzluk	2(17)	3(33)	0.35
Huzursuzluk	6(50)	4(44)	0.28
Unutkanlık	2(17)	1(11)	0.61
İntihar eğilimi	1(8)	0	0.57
Sinirlilik	2(17)	3(33)	0.35
Kaşıntı	3(25)	2(22)	0.64
Deri döküntüsü	2(17)	0	0.31
Cilt kuruluğu	1(8)	0	0.57
Enj yeri enflamason	0	0	
Saç dökülmesi	3(25)	4(44)	0.31
Öksürük	1(8)	0	0.57
Nefes darlığı	0	0	
Hipertiroidi	2(17)	1(11)	0.61
Nötropeni	8(67)	4(44)	0.30
Trombositopeni	6(50)	5(55)	0.18
Anemi	10(83)	8(88)	0.71

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde HBV bulaş yolları ve risk faktörleri araştırılmış ancak gelişmekte olan ülkelerin çoğunda bu risk faktörleri iyi gösterilememiştir. ⁸⁹ Khan ve ark.'nın ⁹⁰ yaptığı çalışmada, dental işlemler HBV için major risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da diş tedavisi öyküsünün en fazla saptanan risk faktörü olduğu görülmüştür (%64). Erden ve ark. ⁹¹ yaptıkları çalışmada risk faktörlerinden cerrahi işlem hikayesini %10,1 ve birden çok risk faktörüne sahip hasta oranını %15,3 olarak tespit etmiştir. Bu oranlar çalışmamızda sırasıyla %12 ve %27 bulunmuştur.

HBV taşıyıcılarından aile bireylerine enfeksiyon bulaşmasında, bilinen bulaşma yollarından başka, ortak yaşam koşulları ve HBV ile enfekte kişinin deri lezyonlarından direk temas ya da tükürük yoluyla bulaşmanın olabileceği düşünülmektedir.⁵ Sali ⁹² tarafından yapılan çalışmada, HBV enfeksiyonu olan kişi ile aile içi yakın temasın HBV'nin yayılımı için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda birinci derece akrabalarda HBV ile temas oranı %63 (21/33) olarak tespit edilmiştir.

Kronik HBV enfeksiyonunda iki farklı tablo görülmektedir. Birincisi, 'yabani tip' olarak adlandırılan HBV'den kaynaklanan HBeAg-pozitif KHB'dir. İkincisi, genomun prekor ve/veya kor promoter bölgelerinde nükleotid değişimleri ile doğal olarak meydana gelen HBV varyantlarının replikasyonundan kaynaklanan HBeAg-negatif KHB'dir. ¹⁰ HBeAg-negatif KHB prevalansı tüm dünyada bölgesel farklılıklar göstermekle beraber %7-30 arasındadır. Bu oran özellikle Akdeniz bölgesinde (%50-80) ve Asya'da (%40-55) daha fazladır. Son yıllarda Avrupada da HBV ile enfekte hastaların yaşlanmasına bağlı olarak HBeAg - negatif KHB prevalansı artmaktadır. ⁸⁶ Ülkemizden Günal ve ark. ⁸⁷ 42 olgudan 25 (%59,5)'inin, Akkuş ve ark. ⁸⁸ 99 olgudan 63 (%63,6)'ünün HBeAg - negatif olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada da diğer çalışmalarla benzer olarak 33 olgunun 22 (%66,3)'si HBeAg - negatif saptanmıştır.

KHB tedavisinde amaç HBV DNA replikasyonunu sürekli baskılayarak hastalığın siroz ve son evresi olan HCC'ye ilerlemesini durdurmaktır. Ancak mevcut tedaviler ile HBV

DNA enfekte hepatositlerden tamamen temizlenememektedir. Randomize kontrollü 15 çalışmanın meta-analizinde; sİFN tedavisi alan 498 HBeAg-pozitif olgu, 339 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Tedavi kesildikten altı-on iki ay sonra, tedavi alan grupta HBV DNA kaybı %37, HBeAg kaybı %33 ve HBsAg kaybı %7,8 bulunmuştur.⁹³

Akkuş ve ark.⁸⁸ sİFN alan 51 vakanın 31 (%60,7)'inde TSVY, 20 (%39,2)'sinde TSBY ve 18 (%35,2)'inde KVY tespit etmiştir. Yıldız,⁹⁴ sİFN-alfa 2a ile lamivudin tedavisini karşılaştırdıkları çalışmada sİFN tedavisi alan 18 hastanın 14 (%77,8)'ünde TSVY, 13 (%72,2)'ünde TSBY, ve 9 (%50)'unda KBY ve KVY elde ettiklerini belirtmiştir.

Günel ve ark. HBeAg-pozitif 6 olgunun dördünde (%67) TSVY ve KVY, üç (%50) olguda TSBY ve 2 (%33) olguda KBY tespit etmiştir. HBeAg-negatif altı hastanın beşinde (%83) TSVY ve KVY, üçünde (%50) TSBY ve ikisinde (%33) KBY saptamışlardır.⁸⁷ Sünbül ve ark.⁹⁵ yaptıkları çok merkezli bir çalışmada; 26 HBeAg-pozitif hastanın 11 (%42,3)'inde TSVY, 12 (%46,1)'sinde TSBY ve dördünde (%15,4) kalıcı yanıt gözlemlemiştir. Yirmi iki HBeAg-negatif vakanın 18 (%81,8)'inde TSVY, 13 (%59,1)'ünde TSBY ve 7 (%31,8)'sinde kalıcı yanıt gözlemiştir.

Bu çalışmada üç HBeAg-pozitif ve beş HBeAg-negatif sİFN tedavisi alan hastada TSBY diğer çalışmalarla benzerdir. Ancak TSVY, KBY ve KVY daha düşük bulunmuştur.

Standart interferon alfa yerini büyük ölçüde kullanım kolaylığı ve serum seviyesinin daha yüksek olmasına bağlı daha iyi antiviral etkinliğe sahip pegİFN- α 'ya bırakmıştır.⁴⁸

Lau ve ark.'nın⁹⁶ yaptığı randomize, çok uluslu bir faz III çalışmada, 841 HBeAg-pozitif hastada pegİFN-alfa 2a monoterapisi, pegİFN-alfa 2a ile lamivudin kombine tedavisi ve lamivudin monoterapisi karşılaştırılmıştır. Hastaların çoğu Asyalı ve B veya C genotipine sahiptir. PegİFN-alfa 2a monoterapisi ile TSVY (HBV DNA <400 kopya/ml) %25, KVY %14, TSBY %39 ve KBY %41 bulunmuştur.

Janssen⁹⁷ ülkemizin de yer aldığı bazı Asya, Avrupa ve kuzey Amerika ülkelerinde 307 HBeAg pozitif KHB vakasında 52 hafta pegİFN-alfa 2b monoterapisi ile pegİFN-alfa 2b ile lamivudin kombinasyon tedavisini karşılaştırmıştır. Tedavi sonunda pegİFN-alfa 2b monoterapisinde %4 HBsAg serokonversiyonu yanında, %10 TSVY (HBV DNA<400 kopya/mL) ve %34 TSBY tespit edilmiştir. KVY (HBV DNA<400 kopya/mL) %7, KBY %32 ve bu dönemde HBsAg serokonversiyonu oranı %5 bulunmuştur. Kalıcı HBeAg serokonversiyonu %29 bulunmuştur.

Bu çalışmada pegİFN- α tedavisi alan hastalarda görülen TSBY yanıt oranı, Lau ve Janssen'in bulunduğu oranlardan daha iyi olmakla beraber, KBY daha düşük bulunmuştur. Hastalarımızda ne TSVY ne de KVY saptanmamıştır.

HBeAg serokonversiyonu, pegİFN- α tedavisi alan bir ve sİFN tedavisi alan bir olgu olmak üzere toplam iki (%18) olguda tespit edildi. Bu oran sırasıyla Lau⁹⁶ ile Janssen'in⁹⁷ elde ettiği %32 ve %22'den düşüktür. Bizim verilerimiz ülkemizde Akkuş'un⁸⁸ çalışmasında elde ettiği sonuçlara yakın, Yıldız'ın⁹⁴ oranlarından daha yüksek bulunmuştur.

HBeAg-negatif olguların yer aldığı bir çalışmada, pegİFN- α 2a verilen 177 hastada %38 TSBY, %63 TSVY (HBV DNA<400 kopya/mL), %59 KBY ve %20 KVY (HBV DNA<400 kopya/mL) saptanmıştır.⁹⁸ Papadopoulos ve ark.'nin⁹⁹ çalışmasında; pegİFN- α 2b monoterapisi kolunda %68,6 TSVY, %40 KBY ve %42,9 KVY görülmüştür.

HBeAg-negatif olgularımızda TSBY ve KBY Marcellin⁹⁸ ile Papadopoulos ve ark.'nin⁹⁹ elde ettikleri yanıtlara yakın bulunmakla beraber bu grupta da virolojik yanıt oranı düşüktür.

HBsAg/Anti-HBs serokonversiyonu % 6,9–25 aralığında bildirilmektedir.⁴⁶ Lau ve ark.⁹⁶ %3, Akkuş ve ark.⁸⁸ %3,9 bulmuştur. Bu çalışmada ise HBsAg/Anti-HBs serokonversiyonu görülmemiştir.

Bu çalışmamızda alınan düşük virolojik yanıtın bir nedeni hasta sayısının az olması olabilir. Hastaların çoğunluğunun erkek cinsiyette olması (%81), bazal viral yükü yüksek (\geq Bir milyon IU/mL) hasta sayısının fazla olması (%78,7) ve laboratuvar üst limitinin 3 katından yüksek serum ALT değerine sahip hasta sayısının (%48) az olması bu sonuca etkili olmuştur. Ayrıca bulunan farklı sonuçlar, hastaların takip ve değerlendirme kriterleri ile enfeksiyonun bulaş zamanı değişikliklerine de bağlı olabilir

Genotip A ve B ile enfekte olguların İFN- α 'ya genotip C ve D'den daha iyi yanıt verdiği belirtilmektedir.¹⁰ Ülkemizde çoğunlukla genotip D tespit edilmektedir.²¹ Bozdayı,¹⁰⁰ Leblebicioğlu²¹ ve Serin¹⁰¹ sırasıyla 67, 147 ve 50 olguyu inceledikleri çalışmalarda, olguların tamamında genotip D bulmuştur. Çalışmamızın bir eksiği hastalara genotip tayini yapılamamasıdır. Ancak ülkemiz sonuçları dikkate alındığında, hastalarımızın genotip D ile enfekte oldukları ve düşük yanıt oranı sebeplerinden birinin de genotip D ile enfekte olmalarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

HBeAg pozitif KHB olgularından, pegİFN- α 2b ve sİFN kullananlarda tedavi süresince ALT değerlerinde beklenen düşüş görülmüştür. Ancak pegİFN- α 2a grubunda yer alan hastalarda tedavi sırasında HBV DNA seviyelerinde düşüş olmadığı ve buna bağlı olarak ALT seviyelerinin yükseldiği görülmüştür. Bu grupta yer alan üç hastanın ikisinde tedavi altıncı ayda yanıtızlığa bağlı kesilirken, diğer hastada altıncı ayda HBV DNA seviyesi 2log₁₀'dan fazla olduğu için tedaviye devam edilmiş ancak on ikinci ay sonunda da virolojik ve biyokimyasal yanıt alınamamıştır. Bu hastalar primer yanıtızsız kabul edildi. Tedavi

esnasında karaciğer enzimlerinde yükselme Marcellin'in ⁹⁸ KHB çalışmasında %8, Hwang ve ark.'nın ¹⁰² KHC çalışmasında %15,4 bulunmuştur.

Hepatitis C'nin seroprevalansı tüm dünya'da yaklaşık %3 bulunurken, ülkemizde yapılan çalışmalarda %1,2-4 arasında değişmektedir. Parenteral yol hepatitis C vakalarının yaklaşık 1-2/3'ünden sorumludur. ^{9,103} Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu ilaç kullanımı iken, gelişmekte olan ülkelerin çoğunda steril enjektör kullanımının yetersiz olması önemli bir sorundur. Yaptığımız çalışmada sadece 2 (%9,5) hastada parenteral bulaş risk faktörü saptanamazken, 16 (%76)'sında birden fazla yol olabileceği saptanmıştır. HCV'nin cinsel ilişki ile bulaşma riski çok düşük olmasına rağmen semen ve tükürükte viral RNA gösterilmiştir. ¹⁰⁴ Uzun süreli monogamik ilişkisi olanlarda virüsün bulaşma riski son derece düşüktür (%0-0,6). ¹⁰⁵ Bu çalışmada da olguların 18'i evliydi ve eşlerinde anti-HCV pozitifliği saptanmadı.

KHC enfeksiyonu tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonudur. ⁷² Hastaların tamamında HCV RNA eradikasyonu sağlanamadığı için; uzun dönemde, viral replikasyonun baskılanması ve kronik hepatitin remisyonunun sağlanarak, siroz ve HCC gibi geç komplikasyonların önlenmesi amaçlanmaktadır. ⁷³ Hadziyannis ve ark. ¹⁰⁶ yaptıkları çok merkezli, randomize çalışmada genotip 1 ile enfekte hastalarda, 48 hafta süreyle pegİFN- α 2a ile RBV kombinasyon tedavisine en iyi yanıt almıştır. Genotip 1 ile enfekte 271 olguda %69 TSVY, %52 KVV bulmuşlardır. HCV RNA düzeyi $\leq 2 \times 10^6$ kopya/mL olgularda TSVY %78, KVV %65 saptanırken, $> 2 \times 10^6$ kopya/mL HCV RNA'ya sahip olgularda TSVY %65, KVV %47 tespit edilmiştir. Kogure ve ark. ¹⁰⁷ Japonya'daki çalışmasında genotip 1 ile enfekte hastalarda pegİFN- α 2b ile RBV kullanımında TSVY %73,3 KVV %44,3 ve EVY %50 bulunmuştur. Yan ve ark. ¹⁰⁸ genotip 1 ile enfekte Asyalı ve beyaz ırk KHC hastalarını karşılaştırmıştır. TSVY Asyalılarda %81, beyaz ırkta %56 bulunurken, KVV Asyalılarda %73, beyaz ırkta %36 bulunmuştur. Sonuçlar arasındaki fark etnik grup açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Ülkemizde Akkuş ve ark. ¹⁰⁹ EVY oranını %52,7 ve üçüncü aydaki biyokimyasal yanıt oranını %76,3 bulmuştur. Ayrıca TSVY ve TSBY oranını sırasıyla %60 ve %78,1 olarak bulurken, KVV oranını %57,1 olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda EVY %90 bulunmuştur. Bu oran yurt dışı ve ülkemizde alınan sonuçlardan daha yüksektir. TSBY ve TSVY %75, KBY ve KVV %45 bulunmuştur. Biyokimyasal ve virolojik yanıtların aynı olgularda olduğu görülmüştür. Virolojik ve biyokimyasal yanıtlar yurt dışında yapılan çalışmalarla benzer bulunmuştur. Ancak TSVY ülkemizden Akkuş ve ark.'nın sonuçlarından yüksek, KVV düşük bulunmuştur.

PegİFN- α 2a ve pegİFN- α 2b'nin RBV kombinasyonu ile benzer sonuçlar alınmaktadır.⁷² Prospektif, randomize olmayan bir çalışmada pegİFN- α 2a ile pegİFN- α 2b etkinliği karşılaştırılmıştır. KVV genotip 1 ile enfekte hastalarda pegİFN- α 2a kombinasyonu ile %50,8, pegİFN- α 2b kombinasyonu ile %46,6 bulunmuştur. Tüm genotipler beraber değerlendirildiğinde, pegİFN- α 2a kullananlarda %65,9, pegİFN- α 2b kullananlarda %62 saptanmıştır.¹¹⁰ Berenguer ve ark. da¹¹¹ her iki formu karşılaştırdıkları çalışmada TSVY oranlarını pegİFN- α 2a ve pegİFN- α 2b kullanan hastalarda sırasıyla %52 ve %42 bulmuştur ($p < 0.01$). Ancak KVV oranları arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığını saptamışlardır.¹¹¹ Başka bir çalışmada da EVY oranları karşılaştırılmıştır. EVY, pegİFN- α 2a kullanan olgularda %82,7, pegİFN- α 2b kullanan olgularda %67,2 bulunmuştur. PegİFN- α 2a kullanılan olgularda daha iyi yanıt alındığı görülmekle beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.¹¹² Çalışmamızda pegİFN- α 2a ve pegİFN- α 2b kombinasyonu kullanan olgularda alınan TSBY ve TSVY oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.001$). KBY ve KVV oranları ise pegİFN- α 2a kombinasyonu lehine istatistiksel olarak anlamlılık sınırında saptanmıştır ($p = 0.059$). EVY, pegİFN- α 2a tedavisi başlanılan 11 olgunun tamamında (%100), pegİFN- α 2b tedavisi başlanılan 9 olgunun yedisinde (%77) görülmüştür ($p = 0.063$). Elde edilen yanıtlar açısından iki grup arasında görülen istatistiksel anlamlı fark, hasta sayısının az olmasıyla ilgili olabilir. Her iki formun KHC tedavisinde kullanımının etkinlik ve yan etkiler açısından bire bir karşılaştırıldığı çok az çalışma olduğu için,¹¹⁰ daha fazla olgunun yer aldığı çalışmaların yapılması gereklidir.

İnterferona bağlı yan etkilerden en sık görüleni grip benzeri semptomlar olan ateş, üşüme – titreme, miyalji, artralji, baş ağrısı ve yorgunluktur.^{93,97} Hematolojik yan etki olarak lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Uzun dönemde ciddi yan etkiler %3-10'dur. Bunlar depresyon, diyare, kilo kaybı, tiroid fonksiyon bozukluğu, kemik iliği baskılanması ve alopesidir.¹¹³ Yan etkiler ve sıklık açısından sİFN, pegİFN- α 2a ve pegİFN- α 2b birbirine benzemektedir.⁹⁷ Bu çalışmada da diğer çalışmalar gibi hem KHB hem de KHC olgularında grip benzeri yan etkiler en sık görülmüştür. Ayrıca yan etkiler grupları arasında benzer sıklıkta görülmekle beraber KHB olgularından sİFN alanlarda biraz daha az olduğu dikkati çekmiştir. Bu sonucun, sİFN tedavisi alan hastaların daha eski olup yan etkiler açısından retrospektif sorgulamalarında kayıtlarının yetersizliğine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

İFN kullanımına bağlı görülen hematolojik yan etkilerden bir tanesi nötropenidir. Nötrofil değerleri tedavinin ilk iki haftasında hızla düşer ve tedavi süresince stabil kalır, tedavi kesildikten sonra da yükselir. Yapılan bir çalışmada %42.8 nötropeni görüldüğü belirtilmiştir.¹¹⁴ Akkuş ve ark.'nın⁸⁸ çalışmasında %29,3 ve Janssen'in⁹⁷ çalışmasında %21

bulunmuştur. Nötropeniye bağlı doz modifikasyonu oranı Marcellin'in ⁹⁸ çalışmasında %17, Hwang ve ark.'nın ¹⁰² çalışmasında %8,8 bulunmuştur. Çalışmamızda 53 olgunun 31 (%58,5)'inde nötropeni tespit edilmiştir. Nötropeniye bağlı doz modifikasyonu %11,3 olguda gerekmiştir.

Trombositopeni İFN tedavisi alan KHB ve KHC olgularında görülen bir diğer hematolojik yan etkidir. Trombosit sayısında ki düşüş genellikle tedavinin 8. haftasından sonra gelişir ve daha sonra stabil kalarak tedavi kesildikten 4 hafta sonra bazal değerlerine tekrar yükselir.¹¹⁵ Trombositopeniyi Janssen ve ark.⁹⁷ %13, Yıldız ve ark.⁹⁴ Akkuş ve ark.⁸⁸ ve Çelen ¹¹³ %16,9 bulmuştur. Trombositopeni, çalışmamızda ki olguların %69,8'inde görülmüştür. Trombositopeniye bağlı doz değişikliği, %3-6 arasında bulunmaktadır.¹¹⁵ Hwang ve ark.'nın ¹⁰² çalışmasında %4,6 ve Marcellin'in ⁹⁸ çalışmasında %19 trombositopeniye bağlı doz değişikliği tespit edilmiştir. Doz değişikliği gerektirecek trombositopeni çalışmamızda %3,7 bulunmuştur. Çalışma başlangıcında trombosit sayısının, olgularımızın %43,4'ünde trombositopeni sınırına yakın olması ($<180 \times 10^3 /\text{mm}^3$), trombositopeni oranımızın yüksek olmasına neden olmuştur. Ancak doz değişikliği gerektirecek trombositopeni oranımız diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Hb, RBV kullanımına bağlı olarak genellikle ilk 2-4 haftada 3-3,5 g/dL düşmektedir.¹¹⁶ Çalışmamızda, Hb değerinde ki ortalama düşüş beklenen değerlerde (3,8 g/dL) bulunmuştur. Nudo ve ark.¹¹⁷ 60 yaş altındaki hastalarda %15, 60 yaş üstündeki hastalarda %30 oranında Hb düzeyinin 10 g/dL altına indiğini tespit etmiştir. Hadziyannis ¹⁰⁶ 444 olgudan %15,4'ünde Hb seviyesinin 10 g/dl altına, %1'inde 8,5 g/dL altına düştüğünü belirtmiştir. Bu oranlar bizim çalışmamızda sırasıyla %31,8 ve %4,5 bulunmuştur. Hb değerlerindeki düşüş oranımızın fazla olması olgularımızın yaşlı olmasına bağlı olabilir. Olgularımızın %38'inin 60 yaş, %61,9'unun 50 yaş ve üstünde olduğu tespit edilmiştir.

İFN'un immun yanıtı artırması otoimmün hastalıkları alevlendirebilmektedir. Ayrıca subklinik seyirli hastalarda, hastalığın ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Dolayısıyla İFN tedavisi öncesinde, hastalarda otoimmün göstergelerin kontrol edilmesi olası yan etkiler açısından önemlidir. Tiroid fonksiyon bozukluğu İFN-alfa tedavisinin neden olduğu otoimmün hastalıklardan biridir. Hipo ve hipertiroidi şeklinde görülebilir.¹¹⁸ Klinik olarak hastalarda çarpıntı, ateş, huzursuzluk gibi şikâyetler tespit edildiğinde, bu bulguların İFN'a bağlı yan etkiler olabileceğinin düşünülmesi yanında tiroid bozukluklarına da bağlı olabileceği akılda bulundurulmalıdır. KHB olgularının yer aldığı çalışmalarda; Akkuş ve ark.⁸⁸ %13,3 tiroid fonksiyon testlerinde bozulma, Sünbül ve ark.¹¹⁸ %5,6 hipertiroidi ve %1,1 hipotiroidi saptamıştır. KHC olgularının araştırıldığı çalışmalarda; Kee ve ark.¹¹⁹

%12,6, Nadeem ve ark.¹²⁰ %18,6 ve Friedrich-Rust ve ark.¹²¹ %19 tiroid fonksiyon bozukluğu saptamıştır. Kee ve ark.¹¹⁹ tiroid fonksiyon bozukluğu görülmesi riski açısından sIFN- α ve pegIFN- α formları arasında fark olmadığını ve kadın cinsiyette daha fazla görüldüğünü belirtmiştir. Nadeem ve ark.¹²⁰ olguların çoğunda hipotiroidizmin, Friedrich-Rust ve ark.¹²¹ ise olguların çoğunluğunda hipertiroidizm geliştiğini belirtmiştir. Çalışmamızda KHB olgularında %6, KHC olgularında %14,2 tiroid fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. Tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan beş olgunun üçü erkek, ikisi kadındı. Olguların dördünde hipertiroidizm, birinde hipotiroidizm tespit edildi. Sünbül tiroid fonksiyon bozukluğunun genellikle üçüncü ayda görüldüğünü belirtmiştir. Ancak, çalışmamızda tiroid fonksiyon bozukluğu sadece bir hastada tedavinin üçüncü ayında görülürken diğerlerinde 4 ile 8. aylar arasında görülmüştür.

Yan etkilere bağlı olarak KHB'de tedavi sırasında %20 doz azaltımı, %5 tedavi sonlandırılması gerekebileceği belirtilmektedir.⁹³ Çalışmamızda KHB olgularının %15'inde yan etkilere bağlı doz modifikasyonu gerekmiş ve kısa bir süre sonra bu olgularda başlangıç dozuna geri dönmüştür. Tedavi sonlandırılması %3 olguda gerekmiştir.

KHC olgularının altısında (%28,5) çeşitli nedenlere bağlı olarak planlanan tedavi tamamlanamamıştır. Bu olguların biri pegIFN- α 2a ile RBV, beşi pegIFN- α 2b ile RBV kullanmaktaydı. PegIFN- α 2a ile RBV kullanan olguda ağır psikiyatrik bulguların görülmesine (%5) bağlı tedavi sonlandırılırken, pegIFN- α 2b ile RBV kombinasyonu kullanan olguların tamamında yanıtızlık tespit edildiği için tedavi kesilmiştir. Scotto ve ark. da psikiyatrik semptomlara bağlı %4,8 olguda tedavi kesildiğini ifade etmiştir.¹²² Yanıtızlık tespit ettiğimiz 2 olguda primer yanıtızlık, 3 olguda alevlenme olduğu görülmüştür. Yanıtızlığa bağlı tedaviyi tamamlayamama istatistiksel olarak pegIFN- α 2b kullanan olgularda daha fazla bulunmuştur (p=0.01). Tedaviyi tamamlayamama oranını çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak Escudero¹¹⁰ %27,3, Hadziyannis¹⁰⁶ %27 saptamıştır. Escudero ve ark.¹¹⁰ tespit ettikleri primer yanıtızlığa bağlı tedaviyi tamamlayamayan 26 olgunun 10'unun pegIFN- α 2a ile RBV, 16'sının pegIFN- α 2b ile RBV kombinasyonu kullandığını belirtmiştir. Bu çalışmada da çalışmamıza benzer olarak yanıtızlığa bağlı tedavi kesme oranı pegIFN- α 2b kullanan hastalarda daha fazla bulunmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada KHB ve KHC olgularının epidemiyolojik özellikleri ile bu olguların tedavisinde kullanılan sIFN ve pegIFN formlarının etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir.

KHB hastalarının birinci derece aile bireylerinde HBV'ye maruziyet serolojik belirteci %63 bulunmuştur. HBV enfeksiyonu olduğu tespit edilen olgularla aynı evde yaşayan aile bireyleri HBV bulaşı yönünden araştırılmalı, HBsAg pozitifliği olanlar takibe alınmalı, gereksinimi olan tüm bireylerin aktif immunizasyonu sağlanmalı ve tüm aile bireyleri bulaş yolları açısından eğitilmelidir.

KHB'li olgularda %64, KHC'li olguların %81'inde diş tedavisi hikâyesi saptanmıştır. Diş hekimlerinin mezuniyet sonrası eğitim programları ile sterilizasyon ve dezenfeksiyon işlemlerine daha fazla önem vermeleri sağlanmalıdır.

Mevcut antiviral tedaviler ile hepatit B enfeksiyonunun tam eradikasyonu mümkün değildir. KHB tedavisinde kısa dönemde ulaşılmaya çalışılan hedefler; HBeAg serokonversiyonu, HBV DNA seviyelerinin düşürülmesi ve karaciğer enzimlerinin normal düzeye indirilmesi olmalıdır. Bu çalışmada bölgemizdeki olguların %66,3'ünün HBeAg-negatif KHB olduğu görülmüştür. HBeAg-negatif hastalarda pegIFN'lere virolojik ve biyokimyasal yanıt HBeAg-pozitif hastalardan daha iyi bulunmuştur. Bu hastalarda KVY %4,5 saptanmıştır. Tedavi hedeflerinden biri olan HBeAg serokonversiyonu olguların %18'inde tespit edilmiştir. Karaciğer enzimlerinin tüm olguların %39'unda normal düzeye indiği görülmüştür. KHB tedavisi başlanması planlanan hastalarda viral yük, ALT değerleri ve diğer pegIFN tedavisine yanıtı olumlu yönde etkileyen faktörler çok iyi gözden geçirilmelidir. Yüksek viral yüke sahip olup, ALT değerinde 1-2 katlık artış saptanan olgularda IFN'lar tercih edilmemelidir.

IFN formlarının iyi tolere edildiği, yan etkilerin genellikle tedavinin ilk aylarında görüldüğü ve sonraki aylarda azaldığı tespit edilmiştir. Hematolojik yan etkiler, olguların yaşı ve tedavi başlangıcındaki bazal değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle yaşlı ve trombosit, hemoglobin gibi kan parametreleri tedavi başlangıcında düşük olan olgular, tedavi esnasında daha yakın takip edilmelidir.

KHC tedavisinde elde edilen yanıt oranları diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. PegİFN- α 2a ile RBV tedavisi kullanan olgularda yanıtlar pegİFN- α 2b ile RBV kullanan olgulardan daha iyidir. Ancak bunun KHC tedavisinde pegİFN- α 2a ve pegİFN- α 2b formlarının bire bir karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize, prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekir.

7. ÖZET

Düzce İlinde Kronik Hepatit B ve C Hastalarının Epidemiyolojik Özellikleri ve Tedavilerinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Hepatit B ve hepatit C dünyada yaygın olarak görülen enfeksiyon hastalıklarındandır. Ülkemizde HBsAg pozitifliği %5 bulunurken, HCV prevelansı %1-2,4 aralığındadır. Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde standart interferon-alfa (sİFN), pegile interferon-alfa (pegİFN- α) ile nükleozit/nükleotid analogları; kronik hepatit C (KHC) tedavisinde pegİFN- α ile ribavirin (RBV) kombinasyonu kullanılmaktadır. Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Hastanesi (DÜH) Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde takip ve tedavisi yapılan KHB ve KHC hastalarının epidemiyolojik özellikleri ve tedavilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: DÜH Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde sİFN veya pegİFN- α tedavisi alan KHB ile pegİFN- α + RBV tedavisi başlanılan KHC olguları çalışmaya alındı. KHB olgularından 26'sı ve KHC olgularından 19'u retrospektif değerlendirilirken, 7 KHB ve 2 KHC olgusu prospektif olarak takip edildi. Olguların epidemiyolojik özellikleri, ilk başvuru ve tedavi döneminde ki laboratuvar değerleri ile tedaviye bağlı görülen yan etkiler hasta takip kartlarına kaydedildi. Verilere ait tanımlayıcı istatistikler, sayı, yüzde, ortalama \pm SD, ortanca (min-max) olarak tablolar halinde verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Likelihood Ki-Kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular: KHB olgularının %66,3'ü HBeAg – negatif hastalardı. Olguların birinci derece yakınlarında %63 oranında Hepatit B virüsüyle teması gösteren serolojik test pozitifliği vardı. KHB ve KHC bulaş risk faktörlerinden dış tedavisi hikâyesi; KHB'li olguların %64'ünde ve KHC'li olguların %81'inde saptandı. PegİFN- α tedavisiyle alınan virolojik ve biyokimyasal yanıt HBeAg-negatif hastalarda, HBeAg-pozitif hastalardan daha iyi bulundu. HBeAg-negatif hastalarda; kalıcı biyokimyasal yanıt (KBY) %55, kalıcı virolojik yanıt (KVY) %4,5 saptandı. HBeAg-pozitif olgularda KBY %9 bulunurken KVY görülmedi.

HBeAg serokonversiyonu olguların %18'inde tespit edildi ancak HBsAg serokonversiyonu saptanmadı.

KHC olgularında; %75 tedavi sonu biyokimyasal yanıt (TSBY) ve tedavi sonu virolojik yanıt (TSVY), %45 KBY ve KVV tespit edildi. Erken virolojik yanıt (EVY) olguların %90'ında görüldü. KHC tedavisinde pegİFN- α 2a + RBV ve pegİFN- α 2b + RBV kombinasyonu kullanan olgularda alınan TSBY ve TSVY arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). TSBY ve TSVY pegİFN- α 2a başlanılan olgularda %100, pegİFN- α 2b başlanılan olgularda %44 tespit edildi. PegİFN- α 2a başlanılan olgularda yanıtızsızlığa bağlı tedavi sonlandırılması görülmezken, pegİFN- α 2b başlanılan olgularda %55'ti.

Sonuç: KHB tedavisinde İFN'lara yanıt oranlarının düşük çıkmasında, yüksek viral yük, düşük ALT düzeyi ve hastaların çoğunluğunun erkek olması etkili olmuş olabilir. HbeAg negatif KHB olgularında PegİFN'lara alınan iyi yanıtlar daha büyük hasta serileri ile doğrulanmalıdır. KHC tedavi yanıtları, PegİFN- α 2a kullanılan olgularda daha iyi olmakla birlikte pegİFN- α 2a ve 2b formlarının bire bir karşılaştırıldığı çok merkezli çalışmaların yapılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, Hepatit C, Tedavi, Epidemiyoloji, Virolojik yanıt, Biyokimyasal yanıt, yan etkiler, Düzce

8. SUMMARY

Evaluation of epidemiologic characteristics and therapy of chronic hepatitis B and C patients in Düzce

Background/Aims: Hepatitis B and hepatitis C are common infectious diseases all over the world. In our country, HBsAg positivity was found 5%, and the prevalence of anti HCV was detected between 1% and 2.4%. In chronic hepatitis B (CHB) treatment, standard interferone alpha (sIFN), pegylated interferone alpha (pegIFN- α), and nucleoside/nucleotide analogs, and in chronic hepatitis C (CHC) treatment pegIFN- α and ribavirin (RBV) combination were used. In this study, evaluation of epidemiological characteristics and therapy of CHB, and CHC patients in Clinical Microbiology and Infectious Diseases clinic in Düzce University Hospital (DUH) was aimed.

Material and Method: CHB patients who received sIFN or pegIFN- α , and CHC patients who received pegIFN- α and RBV in Clinical Microbiology and Infectious Diseases clinic in DUH were included in the study. The 7 patients of CHB and the 2 patients of CHC were evaluated prospectively, while the 26 CHB and the 19 CHC patients were following up prospectively. Epidemiologic characteristics of patients, laboratory parameters at baseline and during the treatment, and side effects due to therapy were noted to patient cards. Descriptive statistics of data were given as numbers, percentages, mean \pm standart deviation, and median (minimum-maximum) in tables. In order to compare the categorical variables, Likelihood chi-square test, and in comparing continuous variables, Mann-Whitney U test were used.

Results: Twenty two (66,3%) of CHB patients were HBeAg-negative. In first-degree close relatives of patients, hepatitis B virus contaction seropositivity was present in 63%. History of dental extraction, which is one of the risk factors of CHB and CHC, was determined 64% in CHB and 81% in CHC patients. Virological and biochemical response

with pegIFN- α therapy in HBeAg negative patients was found higher than HBeAg positive patients. In HBeAg negative patients; sustained biochemical response (SBR) and sustained virological response (SVR) were determined 55%, and 4.5% respectively. In HBeAg positive patients; SVR was not detected, while SBR was determining 9%. HBeAg seroconversion were determined 18% in the overall patients but HBsAg seroconversion was not established.

In CHC patients; 75% biochemical and virologic response at the end of treatment, and 45% SBR and SVR were found. Early virological response (EVR) was seen in 90% patients. In CHC therapy, difference in biochemical and virological response at the end of treatment between pegIFN- α 2a + RBV and pegIFN- α 2b + RBV was found statistically significant ($p < 0.001$). Biochemical and virologic response rate at the end of treatment were determined 100% in patients who received pegIFN- α 2a and 44% in patients who received pegIFN- α 2b. Treatment cessation was not observed in pegIFN- α 2a group, while therapy discontinuation was determining 55% in pegIFN- α 2b patients.

Conclusion: In CHB therapy, high viral load, low ALT levels, and male predominancy have been effective in low response rates to interferones. Good response rates for pegIFN- α in HBeAg negative CHB patients, should be confirmed on a cohort of naive patients. Although, responses in CHC with pegIFN- α 2a were better; multicenter and head-to-head comparative studies which were comparing pegIFN- α 2a and 2b forms are necessary.

Key words: Hepatitis B, Hepatitis C, Treatment, Epidemiology, Virological response, Biochemical response, Complications, Düzce

9. Kaynaklar

1. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.1148-1189
2. Hou J, Liu Z, Gu F. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *International Journal of Medical Sciences*. 2005;2(1):50-7.
3. Alexander J, Kowdley KV,. Epidemiology of Hepatitis B–Clinical Implications. *MedGenMed*. 2006;8(2):13.
4. Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis *World J Gastroenterol*. 2007;13(1):74-81.
5. Özaçar T. Hepatit B virüsü. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 1882-904
6. Tabak F. Viral Hepatitler. In: Hamuryudan V, Öztürk R, editors. Türkiyede Sık Karşılaşılan Hastalıklar I. İstanbul: İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Dizisi No: 55; 2007. p. 195-214.
7. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2007;13(17):2461-6.
8. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet*. 2003; 362(9401):2089-94.
9. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007.p.208-19.
10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2009;50(2):227-42.
11. Dienstag JL. Hepatitis B virus İnfeksiyon. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1486-500.
12. Huckans MS, Loftis JM, Blackwell AD, Linke A, Hauser P. Interferon alpha therapy for hepatitis C: treatment completion and response rates among patients with substance use disorders. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2007;2:4.
13. Mendes LS, Nita ME, Ono-Nita SK, Mello ES, da Silva LC, Alves VA, et al. Prognostic factors for progression of liver structural lesions in chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2522-8.
14. World Health Organization (WHO) Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/print.html>
15. Valsamakis A. Molecular testing in the diagnosis and management of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):426-39.
16. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B - clinical implications. *Medscape J Med*. 2008;10(4):91.
17. Dehesa-Violante M, Nunez-Nateras R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. *Arch Med Res*. 2007;38(6):606-11.

18. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2):97-107.
19. EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol.* 2003;38(4):533-40.
20. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. p. 121-8.
21. Leblebicioglu H, Eroglu C; Members of the Hepatitis Study Group. Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(6):537-41.
22. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007. p. 108-17.
23. Zekri AR, Hafez MM, Mohamed NI, Hassan ZK, El-Sayed MH, Khaled MM, et al. Hepatitis B virus (HBV) genotypes in Egyptian pediatric cancer patients with acute and chronic active HBV infection. *Virology J.* 2007; 15;4:74.
24. Mahtab MA, Rahman S, Khan M, Karim F. Hepatitis B virus genotypes: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008;7(5):457-64.
25. Huang C-F, Lin S-S, HoY-C, Chen F-L, Yang C-C. The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens. *Cell Mol.Immunol.* 2006;3(2):97-106.
26. Kılıçturgay K. Viral Hepatitte immünopatogenez. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. p. 316-28.
27. Lok ASF, Conjeevaram HS, Negro F. Hepatitis B and D. In: Schiff ER, Sorell MF, Maddrey W, editors. *Schiff's Diseases of the liver*. 10th edition. Philadelphia: Lipincot Williams&Wilkins,a Wolters Kluwer business; 2007. p. 745-806
28. Wasmuth JC. Hepatitis B - Epidemiology, transmission and natural history. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. *Hepatology a clinical textbook 2009*. Duesseldorf: Flying Publisher; 2009. p. 49-54
29. Sonsuz A .Kronik hepatit B ve C In: Dobrucalı A, Tetikkurt C, editors. *Türkiye' de sık karşılaşılan Hastalıklar II*. İstanbul: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 58; 2007. p. 79-90.
30. Mulrooney-Cousins PM, Michalak TI. Persistent occult hepatitis B experimental findings and clinical implications. *World. J Gastroenterol.* 2007; 13: 5682-6
31. Horvart RT, Tegmeier GE. Hepatitis B and D viruses. In: Murray PR, Baron E.J. Jorgensen JH, Landry M L., Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology* (9th edition) Washington D.C: A.S.M. Pres; 2007. p. 1641-1659
32. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998; 28:231-6.
33. Singh NA, Reau N. Management of hepatitis B virus. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(2):224-8.
34. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007. s:124-34
35. Perillo R, Nair S. Hepatitis B and D. In: Feldman M, Lawrance S, Friedman MD, Lawrance J, Brand T MD, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology diagnosis management*. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.1647-80

36. Van Bömmel F, Berg T. HBV treatment–Standart of care. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. *Hepatology a clinical textbook 2009*. Duesseldorf: Flying Publisher; 2009. p.119-42
37. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S2-19.
38. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45(2):507-39.
39. World Gastroenterology Organization (WGO) Practice Guideline–Hepatitis B. <http://www.worldgastroenterology.org/hepatitis-b.html>
40. Kronik hepatit B güncellemesi. (Kronik hepatit B güncelleme toplantısı raporu). Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Antalya 2008.
41. II: Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi (.II:Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu) Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Antalya 2007.
42. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S4-S12.
43. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1315-41.
44. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus resistance to antiviral therapy. *Hepatology*. 2000;32(5):889-96.
45. Balık İ. Kronik hpatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. p. 135-55
46. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and CJ *Hepatol*. 2008;49(4):634-51.
47. Demirtürk N. Yeni milenyumda kronik aktif hepatit-B tedavisi. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2003, 14:107-113.
48. Balık İ. Kronik hepatit B'de Peg-İnterferon tedavisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Editors. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007; p.184-95
49. Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H. Standard of care. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. *Hepatology a clinical textbook 2009*. Duesseldorf: Flying Publisher; 2009. p.183-209
50. Beşışık F. Kronik B hepatiti tedavisinde nukleozid analogları. İn: Tekeli E, Balık İ, Eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007. p.196-205
51. Shepherd J, Jones J, Takeda A, Davidson P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(28):iii-iv, xi-xiv, 1-183.
52. Amarapurkar DN. Telbivudine: a new treatment for chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol*. 2007;13(46):6150-5.
53. Keeffe EB, Dieterich DT, Pawlotsky JM, Benhamou Y. Chronic hepatitis B: preventing, detecting, and managing viral resistance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):268-74.
54. Delaney WE 4th, Borroto-Esoda K. Therapy of chronic hepatitis B: trends and developments. *Curr Opin Pharmacol*. 2008 Oct;8(5):532-40.

55. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(2):167-77.
56. Kearney BP, Flaherty JF, Shah J. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(9):595-612.
57. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2006;44(3):675-84.
58. Berenguer M, Wright TL. Hepatitis C. *Sleisenger Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology Diagnosis Management* In: Feldman M, Lawrence S, Friedman MD, Lawrence J, Brand T MD, editors. 8th. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p: 1681-712.
59. Akhan S. Hepatit C Virüsü. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2008. p.1911-29
60. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology.* 2004 Jan;39(1):5-19.
61. Kupfer B. HCV–Virology. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. *Hepatology a clinical textbook 2009.* Duesseldorf: Flying Publisher; 2009. p.75-97
62. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence. *Hepatology.* 1999 Sep;30(3):595-601.
63. Shimizu YK, Igarashi H, Kanematu T, Fujiwara K, Wong DC, Purcell RH, et al. Sequence analysis of the hepatitis C virus genome recovered from serum, liver, and peripheral blood mononuclear cells of infected chimpanzees. *J Virol.* 1997;71(8):5769-73.
64. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S21-9.
65. Türkoğlu S. HCV enfeksiyonu: viroloji ve seroloji. In: Tekeli E, Balık İ, editors. *Viral Hepatit 2003.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. p.186-98
66. Davis GL. Hepatitis C. In: Schiff ER, Sorell MF, Maddrey W, editors. *Schiff's Diseases of the liver.* 10'th edition. Philadelphia: Lipincot Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2007. p. 807-63
67. Scott JD, Gretch DR. Hepatitis C and G viruses. In: Murray PR, Baron E.J. Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology.* 9th edition. Washington D.C:A.S.M. Pres; 2007.p.1437-52
68. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet.* 2003;362(9401):2095-100.
69. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002;19(3):1-46.
70. Webster DP, Klenerman P, Collier J, Jeffery KJ. Development of novel treatments for hepatitis C. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(2):108-17.
71. Lo Re V 3rd, Kostman JR. Management of chronic hepatitis C. *Postgrad Med J.* 2005;81(956):376-82.
72. Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C'de güncel tedavi. *Ankem Derg.* 2006;20(Ek 2):208-212.
73. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol.* 2002;40(12):4407-12.
74. Usluer G. Kronik Hepatitlerde tanı. *Ankem Derg.* 2006;20(Ek 2):200-2.
75. Chevaliez S, Pawlotsky. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):35-40.

76. Strader DB, Wright T, Thomas DL and Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004;1147-71.
77. Usluer G. Kronik Hepatit C de güncel tedavi . *Ankem Derg.* 2008;22(Ek 2):57-60.
78. Zeuzem S. Interferon-based therapy for chronic hepatitis C: current and future perspectives. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(11):610-22.
79. Di Bisceglie AM, McHutchison J, Rice CM. New therapeutic strategies for hepatitis C. *Hepatology.* 2002;35(1):224-31.
80. Hayden FG. Antiviral agents. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 4th edition. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.411-450
81. Lange C, Sarrazin C. Acute and chronic Hepatitis C–Diagnostic tests. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. *Hepatology* 2009. Duesseldorf: Flying Publisher; 2009. p.171-182
82. The Merck Manuals online medical library (Internet) Neutropenia <http://www.merck.com/mmpe/sec11/ch132/ch132b.html#sec11-ch132b-290>.
83. The Merck Manuals online medical library (Internet). Thrombocytopenia and Platelet Dysfunction. <http://www.merck.com/mmpe/sec11/ch133/ch133a.html>
84. Kısım 17 Laboratuar bulguları. In: Braunwold E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison İç Hastalıkları El Kitabı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006. p.937-948
85. Tahan V, Kalaycı C. Kronik hepatit C güncel tedavisi. İn: Tekeli E, Balık İ, Eds. *Viral Hepatit 2007.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2007. p.246-254
86. Rizzetto M, Volpes R, Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. *J Med Virol.* 2000 Jul;61(3):398-402.
87. Günel Ö, Hızel K, Güzel Ö, Dizbay M, Ulutan F, Arman D. Kronik hepatit B enfeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2006;11(2):65-69.
88. Akkuş M, Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit B enfeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004;9(1):5-11.
89. Akhtar S, Younus M, Adil S, Hassan F, Jafri SH. Epidemiologic study of chronic hepatitis B virus infection in male volunteer blood donors in Karachi, Pakistan. *BMC Gastroenterol.* 2005;5:26.
90. Khan S, Rai MA, Khan A, Farooqui A, Kazmi SU, Ali SH. Prevalence of HCV and HIV infections in 2005-Earthquake-affected areas of Pakistan. *BMC Infectious Diseases.* 2008;8:147:1-7.
91. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Kardeş BA, Kaysı A, Yılmaz G, et al. Poliklinik Hastalarında HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV Seroprevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 30:131-4.
92. Sali S, Bashtar R, Alavian SM. Risk Factors in Chronic Hepatitis B Infection: A Case-control Study. *Hepatitis Monthly.* 2005;5(4):109-15.
93. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1993 Aug 15;119(4):312-23.
94. Yıldız O, Aygen B, Patıroğlu T, Gökahmetoğlu S. Kronik hepatit B enfeksiyonunda farklı antiviral tedavilerin Karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2005;10(1):19-27.
95. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Köksal İ, Aygen B, Akbulut A, Hoşoğlu S, et al. Prekor mutant ve mutant olmayan kronik hepatit B enfeksiyonlarında interferon tedavisine yanıt. *Viral Hepatit Derg.* 2001;(2):286-289.

96. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30;352(26):2682-95.
97. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9454):123-9.
98. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004 Sep 16;351(12):1206-17.
99. Papadopoulos VP, Chrysagis DN, Protopapas AN, Goulis IG, Dimitriadis GT, Mimidis KP. Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomised study. *Med Sci Monit.* 2009 Feb;15(2):CR56-61.
100. Bozdayı AM, Bozkaya H, Türkyılmaz AR, Saryodlu M, Cetinkaya H, Karayalçın S, et al. Nucleotide divergences in the core promoter and precore region of genotype D hepatitis B virus in patients with persistently elevated or normal ALT levels. *J Clin Virol.* 2001;21(1):91-101.
101. Serin MS, Akkız H, Abaylı B, Oksuz M, Aslan G, Emekdas G. Genotyping of hepatitis B virus isolated from chronic hepatitis B patients in the south of Turkey by DNA cycle-sequencing method. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;53(1):57-60.
102. Hwang SY, Lee HJ, Park KT, Kim KY, Lee SM, Park CW, et al. Effectiveness and complications of combination therapy with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol.* 2007;49(3):166-72.
103. Dündar İH, İnal AS. Geçmişten günümüze viral hepatitler. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2005.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2005. p.10-20.
104. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1950-81
105. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):99-105.
106. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. 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.* 2004;140(5):346-55.
107. Kogure T, Ueno Y, Fukushima K, Nagasaki F, Kondo Y, Inoue J, et al. Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J Gastroenterol.* 2008;14(47):7225-7230.
108. Yan KK, Guirgis M, Dinh T, George J, Dev A, Lee A, et al. Treatment responses in Asians and Caucasians with chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3416-20.
109. Akkuş M, Sünbül M, Esen Ş, Eroğlu C, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C enfeksiyonunda antiviral tedavinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004;9(1):12-17.
110. Escudero A, Rodriguez F, Serra MA, Del Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-

- interferon-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(6):861-6.
111. Berenguer J, Gonzalez-Garcia J, Lopez-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, Hernando A, et al. GESIDA HIV/HCV cohort. Pegylated interferon {alpha}2a plus ribavirin versus pegylated interferon {alpha}2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jun;63(6):1256-63.
 112. Sporea I, Danila M, Sirli R, Popescu A, Laza A, Baditoiu L. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006 Jun;15(2):125-30.
 113. Çelen MK, Akalın Ş, Geyik MF, Hoşoğlu S, Uluğ M, Ayaz C. Kronik viral hepatit tedavisinde interferonun hematolojik yan etkileri. *Klimik Dergisi.* 2004;17(1):41-43.
 114. İpek S, Karabulut L, Kaya B, Acar A, Uğurluğu B, Yoğun Y. Genotip 1b ile infekte kronik hepatit C'li hastalarda tedaviye uyum, sık hasta takibi ve ilaç yan etkileriyle mücadelenin kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2007;6(3)110-114.
 115. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med.* 2004;71 (Suppl 3):p.17-21.
 116. Demir K. Kronik C hepatiti tedavisinin yan etkileri ve tedavileri. <http://www.nobelmedicus.com/contents/200513/27-28.html>
 117. Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, Deschenes M. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol.* 2006;20(9):589-92.
 118. Sünbül M, Şahbat E, Akkuş M, Esen Ş, Kahraman H, Leblebicioğlu H. İnterferon-alfa tedavisi alan kronik viral hepatitli hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9(2): 67-71
 119. Kee KM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Changchien CS, Lu SN, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(1 Pt 2):319-26.
 120. Nadeem A, Aslam M, Khan DA, Hussain T, Khan SA. Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009;19(2):86-9.
 121. Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, Bojunga J. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *L Viral Hepat.* 2009;16(3):168-77.
 122. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, et al. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res.* 2008;28(10):623-9.

10. Resimlemeler

Tablo-1. Hepatit B tanısında ve izlenmesinde kullanılan serolojik göstergeler	10
Tablo-2. KHB tedavisinde İFN yanıtını olumlu yönde etkileyen faktörler	14
Tablo-3 PegİFN- α ve NUC'lerin başlıca avantaj ve dezavantajları	17
Tablo-4 Başlanılan ilk tedaviye yanıtı olmayan olgularda önerilen tedavi yaklaşımı	17
Tablo-5. Kronik hepatit C infeksiyonuna bağlı ekstrahepatik tablolar	21
Tablo-6 KHC'de tedavinin başlanabileceği hastalar	24
Tablo-7. KHC'de tedavinin kontrendike olduğu hastalar	24
Tablo-8. KHC'de tedavinin bireysel olarak değerlendirilmesi gerektiği hastalar	24
Tablo-9. PegİFN ve Ribavirin tedavisinin olası yan etkileri	26
Tablo-10 Hematolojik toksisitelerde PegİFN doz ayarlaması	30
Tablo-11. HBeAg-pozitif KHB hastalarda cinsiyete göre başlanılan tedavi dağılımı	31
Tablo-12. HBeAg-negatif KHB hastalarda cinsiyete göre tedavi dağılımı	31
Tablo-13. HBeAg-negatif hastalarda tedaviye başlangıç değerleri (Ortalama \pm SD ve Ortanca değer (min-max))	32
Tablo-14. HBeAg-pozitif hastalarda tedaviye başlangıç değerleri (Ortalama \pm SD ve Ortanca değer (min-max))	33
Tablo-15 HBeAg-pozitif KHB olgularında tedavi yanıtları	37
Tablo-16 HBeAg-negatif KHB olgularında tedavi yanıtları	38
Tablo-17. KHB tedavisinde görülen yan etkiler	39
Tablo-18. Hepatit C hastalarında cinsiyete göre verilen tedavi	40
Tablo-19. KHC hastalarının başlangıç değerleri (Ortalama \pm SD ve Ortanca değer (min-max))	41
Tablo-20. KHC tanısıyla tedavi başlanılan hastalarda tedavi sonu ve kalıcı yanıtları	44
Tablo-21 Hematolojik, psikiyatrik ve yanıtızlığa bağlı doz değişiklikleri	45
Tablo-22: KHC tedavisi sırasında görülen yan etkiler	46
Şekil-1. HBeAg pozitif hastaların tedavi sırasında nötrofil değerlerinde görülen değişim	34
Şekil-2. HBeAg negatif hastaların tedavi sırasında nötrofil değerlerinde görülen değişim	35

Şekil-3. HBeAg pozitif hastaların tedavi sırasında trombosit değerlerinde görülen değişim	35
Şekil-4. HBeAg negatif hastaların tedavi sırasında trombosit değerlerinde görülen değişim	36
Şekil-5. HBeAg pozitif hastaların tedavi sırasında ALT değerlerinde görülen değişim	36
Şekil-6. HBeAg negatif hastaların tedavi sırasında ALT değerlerinde görülen değişim	37
Şekil-7. KHC hastalarının tedavi sırasında ALT değerlerinde görülen değişim	42
Şekil-8. KHC hastalarının tedavi sırasında hemoglobin değerlerinde görülen değişim	43
Şekil-9. KHC hastalarının tedavi sırasında nötrofil değerlerinde görülen değişim	43
Şekil-10. KHC hastalarının tedavi sırasında trombosit değerlerinde görülen değişim	44

11. ÖZGEÇMİŞ

01.09.1972 tarihinde Eskişehir’de doğdum. İlkokul öğrenimimi Dürmek kasabasında, ortaokul ve lise öğrenimimi T.E.D. Ankara Kolejinde tamamladıktan sonra 1996 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Aksaray ilinde Sağlık Bakanlığına bağlı kurumlarda görev yaptıktan sonra Ankara ili Altındağ ilçesi Belediye Başkanlığında kurum tabibi olarak görev yaptım. 2004 yılında girdiğim TUS sınavında Düzce Tıp Fakültesi Enfeksiyon hastalıkları Bölümünü kazandım ve halen bu bölümde çalışmaktayım. Evli ve iki erkek çocuk babasıyım. Uluslararası dergilerde yayınlanmış üç makele ve üç olgu bildirimim, ulusal dergilerde yayınlanmış bir makale ve iki olgu bildirimim, uluslararası kongrelerde sunulmuş 10 bildiri ve ulusal kongrelerde sunulmuş 15 bildiri özetim bulunmaktadır.

12. EKLER

Ek-1. AASLD 2007 KHB tanı ve tedavi rehberi önerileri ³⁹

	ALT/AST (NÜS)	DNA (IU/mL)	Karaciğer histoloji	takip	tedavi
HBeAg + (3-6 ay takip sonrası)	<1 NÜS	>20.000	-	3-6 ay ALT	-
	X 1-2 NÜS	>20.000	-		+
		>20.000	>40 yaş +		+*
	>2 NÜS	>20.000	opsiyonel		+
	Sürekli > NÜS	>20.000	+		+*
HBeAg -	Sürekli > NÜS	>2.000	+		+*
	<1 NÜS	<2.000		3 ayda takip	-
	X1-2 NÜS	2.000-20.000	+	3 ay takip	+*
			Çokaz/hafif enflamasyon	3 ayda ALT	--
	>2 NÜS	≥20.000	opsiyonel		+

NÜS: Laboratuvar normal limitinin üst sınırı, *: Karaciğer biyopsisinde orta/şiddetli enflamasyon veya anlamlı fibrozis varsa

Ek-2. WGO 2008 Hepatit B tanı ve tedavi rehberi önerileri. ⁴⁰

	HBV DNA (PCR)	ALT	Yaş, diğer	Karaciğer biyopsisi	Tedavi
HBe Ag +	≥10.000 IU/mL	≤2 NÜS		-	-
		X1-2 NÜS	> 40 yaş	+	+ *
			> 40 yaş + ailede HCC hikayesi	+	+ *
	≥10.000 IU/mL	>2 NÜS	3-6 ay gözlem sonrası	+	+
HBeAg -	≥10.000 IU/mL	>2 NÜS		+	+
	≥1.000 IU/mL	X1-2 NÜS		+	+ *
	≥1.000 IU/mL	<1 NÜS		-	-
	< 1.000 IU/mL	<1 NÜS	Kompanse siroz	-	-
	< 1.000 IU/mL	<1 NÜS	dekompanse siroz	-	Transplantasyon merkeziyle koordine tedavi
	saptanamadı	<1 NÜS	Kompanse siroz	-	-

NÜS: Laboratuvar normal limitinin üst sınırı, * :orta şiddetli enflamasyon veya anlamlı fibrozis varsa

Ek-3 Viral Hepatit Savaşım Derneği 2008 Kronik Hepatit B güncelleme önerileri ⁴¹

	ALT/AST	DNA	Takip	Yaş	Karaciğer biyopsi	tedavi
HBeAg +	> 2 NÜS	≥ 20.000 IU/mL	6 ay takip edilir		+	+*
	X1-2 NÜS			>35-40 yaş	+	+*
	<1 NÜS		3-6 ayda ALT 6-12 ayda HBeAg			--
HBeAg -	<1 NÜS veya >NÜS	≥2.000 IU/mL			+	+*

NÜS: Laboratuvar normal limitinin üst sınırı, *: HAI ≥ 4 ve/veya fibrozis ≥ 2 (İSHAK skorlama sistemi)

Ek-4 Etik kurul onayı

**T.C. -
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
DÜZCE TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI
ETİK KURUL ALT KURULU**

Tarih: 11.06.2009
No : 36-6

Sayın Dr. Mehmet Faruk GÜYİK

Aşağıda belirtilen araştırmanız Etik Kurulumuz tarafından ilgili yönetmelik ve yönergeler uyarınca evrensel etik kurallar çerçevesinde değerlendirilmiş ve oybirliği ile "uygun" bulunarak Etik Kurul onayı verilmiştir. Bilgilerinize rica olunur.

Saygılarımızla,

Doç.Dr. Hakan ÖZHAN
BAŞKAN

Doç.Dr. Davut ÖZDEMİR
BAŞKAN YARDIMCISI

Doç.Dr. İdris SAHİN
ÜYE

Yrd.Doç.Dr. Şerif DEMİR
RAPORTOR

Araştırma No : 2009.211/1851

Araştırma Adı: Düzce İlinde Kronik Hepatit B ve C Hastalarının Epidemiyolojik Özellikleri Ve Tedavilerinin Değerlendirilmesi.

Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi

81620 Konuralp - DÜZCE

☎: (380) 542 11 28 Faks: (380) 542 11 29

