

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE RİBAVİRİN İLE KOMBİNE PEGİLE
İNTERFERON ALFA 2A VE ALFA 2B TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Esen DOLGUN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ

ŞANLIURFA

2006

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE RİBAVİRİN İLE KOMBİNE
PEGİLE İNTERFERON ALFA 2A VE ALFA 2B TEDAVİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Esen DOLGUN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ

ŞANLIURFA
2006

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren Sayın Hocam Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ'a, eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarım da her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Tefik SABUNCU'ya, Doç. Dr. Nevin YILMAZ'a, Doç. Dr. Yaşar Nazlıgül'e, Doç. Dr. F. Füsün BÖLÜKBAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'a ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Horoz'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hastanemiz Başhekimi Sayın Prof. Dr. M. Halit ANDAÇ'a,

Rotasyonlarım süresindeki katkılarından dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fatma SIRMATEL'e, Doç. Dr. Recep DEMİRBAĞ'a, Doç. Dr. Remzi YILMAZ'a, Y.Doç. Dr. Erkan CEYLAN'a, Y.Doç. Dr. Mehmet GENCER'e ve Y.Doç. Dr. Mustafa GÜR'e,

Tezimin hazırlanmasında katkıları olan Sayın Uzman Dr. Mehmet ASLAN'a,

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Son olarak bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen eşime ve şu ana kadar bana güç veren, hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan aileme

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2-22
2.1. HEPATİT C VİRÜSÜNÜN YAPISI	2-3
2.2. HEPATİT C VİRÜSÜNÜN TANISI.....	3-5
2.3. EPİDEMİYOLOJİ VE KORUNMA.....	5-6
2.4. BULAŞMA YOLLARI.....	6-8
2.5. KLİNİK BULGULAR VE TANI.....	8-10
2.6. DOĞAL SEYİR.....	10-15
2.7. HASTALIĞIN CİDDİYETİNİ ETKİLEYEN KOFAKTÖRLER.....	15-16
2.8. EKSTRAHEPATİK SENDROMLAR.....	16-19
2.9. TEDAVİ.....	20-22
3. MATERYAL VE METOD.....	23-36
3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	23-25
3.2. YÖNTEM.....	25
3.3. İSTATİSTİK.....	26
4. BULGULAR.....	26-36
5. TARTIŞMA.....	37-44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR.....	46-57

KISALTMALAR

HCV	:Hepatit C Virüs
KHC	:Kronik Hepatit C
İFN	:İnterferon
PEG	:Pegylated
HIV	:Human İmmunodeficiency Virüs
RİBA	:Radio İmmuno Blot Assay
AHC	:Akut Hepatit C
ALT	:Alanin Aminotransferaz
HCC	:Hepatosellüler Karsinoma
AST	:Aspartat Aminotransferaz
ALP	:Alkalin Fosfataz
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
GGT	:Gama Glutamil Transpeptidaz
NIH	:National Institutes of Health
HAI	:Histolojik Aktivite İndeksi
HBV	:Hepatit B Virüs
NHL	:Non Hodgkin Lenfoma
EASL	:The European Association for Study of the Liver
NÜS	:Normalin Üst Sınırı
HDV	:Hepatit D Virüs
EIA	:Enzyme İmmuno Assay

TABLO LİSTESİ

Tablo		Sayfa
I	İnterferonların yan etkileri.....	22
II	Çalışma gruplarının başlangıç demografik, biyokimyasal ve histopatolojik verileri..	29
III	Her iki grubun aylara göre ALT düzeyleri ve grup içi karşılaştırılması.....	30
IV	Her iki grubun aylara göre HCV-RNA düzeyleri.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil	Sayfa
1 Hepatit C virüsünün şematik görünümü.....	2
2 Her iki grupta 48 haftalık tedavi sonunda HCV RNA'nın kalitatif sonuçları.....	32
3 Her iki grupta 72 haftalık tedavi sonunda HCV RNA'nın kalitatif sonuçları.....	33
4 Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı cevap esnasında ALT değerlerindeki değişiklikler.....	34
5 Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı cevap esnasında nötrofil sayısındaki değişiklikler.....	35
6 Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı cevap esnasında trombosit sayısındaki değişiklikler.....	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uzun yıllar, parenteral yolla bulaştığı bilinen ve non-A, non-B olarak tanımlanan hepatit etkeninin Hepatit C virüsü (HCV) olduğu 1989 yılında keşfedilmiştir. Önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkan HCV enfeksiyonu dünya genelinde yaklaşık 170 milyon insanı etkilemektedir. Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem sirozun %40'undan, hepatosellüler karsinomun %60'ından sorumlu olup, karaciğer transplantasyonunun %30'unu HCV enfeksiyonu oluşturmaktadır (1,2).

Kronik hepatit C (KHC) tedavisinde interferon (İFN) alfa uzun yıllar kullanılmış; yanıtın düşüklüğü, nüks oranının fazlalığı ve tedavi maliyetinin yüksekliği nedeni ile kullanımı sık sık sorgulanmıştır. Haftada 3 kez uygulanan klasik İFN'ların serum konsantrasyonlarında geniş fluktuasyonlar ortaya çıkmaktadır (3). KHC'de 6 aylık klasik İFN monoterapisine uzun süreli virolojik yanıt %15 oranındayken, tedaviye ribavirin eklenmesi ile bu oran %40'a yükselmiştir (4,5).

Son yıllarda, polietilenglikol (PEG) molekülü eklenmiş İFN formları (PEG-İFN alfa 2a ve PEG-İFN alfa 2b), yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. PEG molekülünün, İFN'a eklenmesi, daha uzun ömürlü ve daha olumlu farmakokinetik özellikleri olan biyolojik aktif bir molekül oluşturur. Haftada tek dozla kanda uzun süre yüksek konsantrasyon sağlayan PEG-İFN formları, tedaviye uyumu ve yanıt oranlarını arttırmıştır (6-8). PEG-İFN ve ribavirin kombinasyonu ile uzun süreli yanıt oranı %54-63'e kadar çıkmıştır (9).

Bu çalışmada, ribavirin ile kombine PEG-İFN alfa 2a veya PEG-İFN alfa 2b tedavisi uygulanan *naive* KHC'lilerde tedavi sonunda ve tedavi sonrası takipte viral yanıt açısından başarı oranlarının karşılaştırılması amaçlandı.

HCV'nin hücre tropizmi ve hücreleri nasıl enfekte ettiği anlaşılamamıştır. Son zamanlarda HCV zarf proteini (E2) ile tetraspanin ailesinden CD18 molekülü arasında ilişki gösterilmiştir. CD18, hepatositler ve B hücreleri dahil bir çok hücrede bulunmaktadır. Bu yapı, insanlarda ve şempanzelerde vardır. HCV, "Human Immunodeficiency Virüs" (HIV) gibi replikasyon hızı yüksek bir virüstur. Yarılanma ömrü 2.7 saat olup, günlük virion yapım ve klirensi 10^{12} dir. HCV, HIV gibi yüksek oranda genom değişkenliği gösterir. En az 6 majör genotip ve 100'e yakın subtip (1a, 1b, 2a ve 2b en sık) bulunmaktadır (11). Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur. Genotiplerin coğrafi dağılımında da farklılıklar bulunmaktadır. ABD ve Batı Avrupa'da genotip 1a ve 1b en yaygındır. Akdeniz ülkelerinde en sık genotip 1b olduğu bildirilmektedir. Daha sonra genotip 2 ve 3 gelir. Diğer genotipler, Mısır'da genotip 4, Güney Afrika'da genotip 5, Güneydoğu Asya'da genotip 6 sıklıdır (10). Ülkemizdeki HCV enfeksiyonların yaklaşık %85'i genotip 1b virüslere bağlıdır (12). Genetik heterojenite, klinik seyri etkileyebilir. Bu, HCV'nin konağın immun yanıtından kaçması, koruyucu immunitenin oluşmaması ve viral persistans göstermeleri ile olmaktadır. Genetik heterojenite, karaciğerdeki hasarın ağırlığından sorumlu olabileceği gibi antiviral tedaviye yanıtta da belirleyici olabilir. Yapılan çalışmalarda, genotip 1b ile oluşan karaciğer hastalığının daha ağır olduğu ve diğer genotiplerle kıyaslandığında antiviral tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir. Tedaviye genotip 2 ve 3, genotip 1'den daha iyi yanıt verir (10). Ayrıca genotip 1b ile karaciğer hastalığının ciddiyeti arasında ilişki saptanmamıştır (9,11).

2.2. HEPATİT C VİRÜSÜNÜN TANISI

A-Serolojik tanı: HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla çeşitli rekombinant ve sentetik analizlerin kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmiştir.

1. **Kuşak ELISA testi:** Tek bir rekombinant HCV klonundan (c-100-3) elde edilmiş bir testtir. NS3 geninin bir kısmı ile NS4 geni ürününün tümüne yakını içerir. Duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür.

2. **Kuşak ELISA testi:** Kor (22-3) ve NS3 içerir.

3. **Kuşak ELISA testi:** NS5 ten bir rekombinant protein eklenmiş. 1. ve 2. kuşağa göre daha duyarlıdır. Ancak serokonversiyon için 6-8 hafta beklemek gerekir. İmmüsupresyonda bu testler tercih edilmemektedir.

Anti-HCV IgM testleri; viral yük düzeyi ile IgM (+) liği arasında doğru bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ancak akut enfeksiyon göstergesi olarak değeri yoktur. Serumda HCV antijenlerinin saptanmasına dayanan florasan antikor testi umut vericidir.

Analitik Antikor Testleri:

RIBA-1 (Radia Immuno Blot Assay), RIBA-2, RIBA-3 ve RIBA interminate. R (-) ise aktif hepatit olmadığı düşünülür.

- Abbott HCV EIA Supplemental Test
- Matrix HCV Testi
- Inno-lia HCV Ab
- Deciscan TM HCV
- Anti-HCV PHA
- HCV PA
- Au Bio Dot Anti-HCV
- Imucheck- HCV Ab

B-HCV-RNA'nın gösterilmesi: İlk kez 1980' lerin ortalarında önerilen uygulanmaya başlanan bu yöntem, örnekte var olan DNA'nın bir enzim (polimeraz) yardımı ile sayısının arttırılması ve saptanabilir hale getirilmesi temeline dayanmaktadır. Günümüzde, tanı ve araştırmada bu yöntem kullanılmaktadır.

C-Dallanmış propla-Branched DNA testi

D-Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

E-Nükleic Acit Sequence Based Amplification (NASBA TM) testi.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ VE KORUNMA

HCV ile ilgili serolojik testlerin, 1989 yılından itibaren rutin olarak kullanılmaya başlanmasından sonra, ilk prevalans çalışmaları, değişik risk grupları arasında yapılmıştır (13). Başlangıçta yapılan birçok çalışmada ELISA ile saptanan anti-HCV seropozitifliği, doğrulayıcı testler ile konfirme edilmediğinden, yüksek oranlarda yalancı pozitiflik saptanmıştır. Daha sonra 2. ve 3. kuşak testlerin kullanılmaya başlanması, “ RIBA ile doğrulanması, daha güvenilir sonuçlar sağlamıştır. Ülkelerin HCV ile ilgili verileri, genellikle gönüllü kan donörleri arasında yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Orta ve Güney Amerikanın çoğu bölgesi, Avustralya, Afrika'nın bazı bölgeleri HCV enfeksiyonu açısından düşük endemik (%0.2-0.5) bölgelerdir. Brezilya, Doğu Avrupa, Akdeniz Bölgesi, Ortadoğu, Hindistan, Afrika ve Asya'nın bazı bölgeleri ise orta endemik (%1-5) bölgelerdir. En yüksek prevalans ise Mısır'dan bildirilmiştir (%17-26) (2). Ülkemizde kan donörleri arasında bildirilen anti-HCV sıklığı Avrupa ülkelerindekinden çok farklı olmayıp %0.6 dolayındadır (14).

HCV enfeksiyonu, coğrafi bölge ve enfeksiyonun bulaşma zamanına göre 3 farklı profil göstermektedir. Birinci profilede; seroprevalans 20 yaş altındaki bireylerde düşüktür. Ancak enfeksiyonun sıklığı yaşla beraber artar ve en fazla enfekte bireyler 30-49 yaş arasındaki orta yaş grubunda bulunur. Elli yaşından sonra ise enfeksiyonun sıklığı, düşüş gösterir. Bu profile Amerika ve Avustralya'da rastlanır. Artmış sıklık, enfeksiyonun 10-30 yıl gibi yakın geçmiş zamanda kazanıldığını gösterir. İkinci profilede; HCV seroprevalansı; çocuk ve genç erişkinlerde düşüktür ve yaşlılarda aniden artar. Bu profile Japonya ve İtalya'da rastlanır. Enfeksiyonun uzak geçmişte yüksek oranlarda olduğunu göstermektedir. Üçüncü

profilde ise; HCV prevalansı yaş ile beraber artar ancak, tüm yaş gruplarında enfeksiyon yüksek oranlardadır. Bu profile Mısır'da rastlanılır ve süre gelen yüksek orandaki riski gösterir (2). Kadın erkek oranı 2:1 olarak bildirilmektedir.

2.4. BULAŞMA YOLLARI

2.4.1. PARANTERAL BULAŞMA

2.4.1.1. MESLEK İLE İLGİLİ BULAŞMA

Özellikle HCV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde, sağlık personeli için oldukça ciddi bir risk oluşturmaktadır. Prospektif çalışmalarda, anti-HCV seropozitif kan ile kontamine iğnenin batması ile bu risk yaklaşık %3-4 dolayındadır Diş hekimliği ve oral cerrahi, HCV enfeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar (15,16).

2.4.1.2. KAN VE KAN URÜNLERİ TRANSFÜZYONU

Transfüzyonla ilişkili anti-HCV insidansı İngiltere'de %0.5, ABD'de %3-4, Tayvan'da %13 oranında bildirilmiştir (17). Kan donörlerinin 1990 yılından sonra anti-HCV ile test edilmesi, transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonunun sıklığını azaltmıştır. Non disposbl enjektörler ve akapunktur, geçişte rol oynayan risk faktörleridir (16).

2.4.1.3. NAZOKOMİYAL BULAŞMA

Hepatit C virüsünün hastane ortamından bulaşması nazokomiyal bulaşma olarak tanımlanır ve genellikle HCV ile kontamine kan, kan ürünleri veya enfekte solid organın transplantasyonu sonucu bulaşma olmaktadır (18).

2.4.1.4. HEMODİYALİZ HASTALARI

Kronik böbrek yetersizliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi altında olan hastalarda HCV enfeksiyonu sıklığı, genel popülasyona göre oldukça yüksek oranlarda saptanmıştır.

Hemodiyaliz merkezlerinden %14-82.8 arasında değişen anti-HCV seropozitiflik oranları bildirilmiştir (17).

2.4.1.5. İNTRAVENÖZ İLAÇ BAĞIMLILIĞI

Ortak şırınga ve iğne paylaşımına bağlı olarak anti-HCV pozitifliği %40'ın üzerindedir (19).

2.4.2. NON-PARENTERAL BULAŞMA

2.4.2.1. CİNSEL YOLLA BULAŞMA

Erken yaşıta cinsel aktiviteye başlama, çok sayıda cinsel partner, cinsel temas ile bulaşan diğer hastalıkların varlığı ve prezervatif kullanmama ile HCV enfeksiyonu ilişkili bulunmuştur (2). HCV seropozitif hastaların cinsel partnerlerinde anti-HCV pozitifliği, %0-27 arasında değişmektedir (2, 20). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; KHC'li hastaların eşleri arasında anti-HCV seroprevalansı %6-8 oranında saptanmıştır (21).

2.4.2.2. PERİNATAL BULAŞMA

Geniş çaplı araştırmalar, HCV-RNA seviyesi yüksek annelerden perinatal dönemde yenidoğana HCV'nin vertikal olarak geçebileceğini göstermiştir (22). Özellikle HCV-RNA seviyesi $>10^6$ kopya/mL olan annelerden doğan bebeklerde bu oran %36 'lara varmaktadır (23). Enfekte annelerin sütünle beslenen bebeklerde, HCV enfeksiyon riski artmamaktadır. Bebekler açısından HCV bulaşmasında anne sütünün ziyade tükürük salgısının daha riskli olduğu belirtilmektedir (24).

2.4.2.3. İNTRAFAMİLYAL BULAŞMA

HCV'de, HBV gibi aile içi bulaşma söz konusudur. Anti-HCV seropozitif 225 hastanın 4530 aile bireyinde, HCV enfeksiyon sıklığı %4.9 oranında bulunmuştur ve bu oran

kan donörlerinde saptanın prevalansın üstündedir (25). HCV'ye bağlı sirotik hastaların yakınlarında yapılan bir diğer çalışmada, anti-HCV sıklığı eşlerde %12.5, çocuklarda %11.3 oranında bulunmuştur (26). Ülkemizde bildirilen intrafamilial bulaşma oranları %0-4.2 arasında değişmektedir (19).

2.4.3. DİĞER BULAŞMA YOLLARI

Birçok çalışmada, düşük sosyoekonomik düzeyin HCV enfeksiyonu açısından risk faktörü olduğu saptanmıştır. Traş bıçağı ve diş fırçası gibi kişisel malzemelerin ortak kullanımı, perkütan yolla bulaşmaya neden olabilir. Dövme, “piercing” (deldirme), cildi kesme, sünnet töreni gibi kozmetik veya töresel uygulamalarda kullanılan kontamine aletlerin HCV'nin bulaştırılmasındaki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır (2). HCV ile enfekte tıbbi malzemelerin kullanımı da risk oluşturmaktadır (27).

2.5. KLİNİK BULGULAR VE TANI

2.5.1. AKUT HEPATİT C

HCV' nin akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni, akut hepatit C (AHC) olgularının çoğunlukla anikterik ve subikterik seyretmesidir. İkterik AHC, %25'in altındadır. İkterik olguların bile bir kısmının AHC olduğu anlaşılmamaktadır. Çünkü tanıda kullanılan anti-HCV antikörlerinin saptanabilir düzeye ulaşması, genellikle ikterin başlamasından sonra olmaktadır. Bu devrede tanı, serumda HCV-RNA'nın saptanması ile mümkündür. Bu da oldukça pahalı bir testtir ve ancak büyük merkezlerde yapılabilmektedir. AHC'nin inkübasyon periyodu ortalama 7-8 haftadır. Kan ve kan ürünleriyle bulaşan HCV'nin inkübasyon periyodu daha kısadır (2-4 hafta). AHC'de serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, genellikle 600 Ü/L'yi aşmaz ve eğer varsa ikter 4 haftadan daha fazla sürmez. Fulminan hepatit gelişimi çok nadirdir. AHC geçirenlerin ortalama %25'inde iyileşme olup, olay kronikleşmezken, %25'inde de karaciğerdeki harabiyet hafif düzeyde kalmakta ve ciddi bir ilerleme göstermemektedir. Hastaların yarısında ise ilerleyici

bir seyir göstermektedir. Bu hastalarda ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içine inmektedir. Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, histolojik olarak progresyon göstermektedir. KHC tanısı konulanların çoğunda bir akut hepatit öyküsü yoktur (28).

AHC'de histolojik bulgular: AHC'nin histolojik özellikleri spesifik ve tanı koydurucu değildir. Yağlanma sıklıkla gözlenir, hafif derecededir, makro veya mikroveziküler tipte olabilir. Asidofilik dejenerasyon ve asidofil yapılar izlenir. Belirgin sinüzoidal ve portal iltihap vardır. Safra duktus hasarı mevcuttur, ancak duktus kaybı yoktur. Benekli nekroz mevcuttur.

2. 5. 2. KRONİK HEPATİT C

Olay dekompanse siroz veya hepatosellüler karsinoma (HCC) aşamasına gelmemişse, KHC tanısı konulan hastaların yarısından fazlasında tanı, çeşitli nedenlerle yapılan tetkiklerde veya kan bağıışı esnasında konulmaktadır, yine bunların yarısından çoğunun yakınması yoktur ve ALT düzeyi normaldir (29). Rastlantısal anti-HCV (+) bulunanların bir kısmında aktif HCV enfeksiyonu yoktur. ALT yüksek hastalarda mutlaka anti-HCV bakılmalıdır. KHC'li hasta, kadın ise ve gama globulin yüksekse, otoimmün işaretleyicilerine bakılmalıdır (ANA, anti-SMA, anti-LKM), çünkü KHC için interferon tedavisi başlanırsa otoimmün hastalıkta alevlenmeye neden olabilir. KHC' li hastada siroz yoksa asemptomatik olmakla beraber, halsizlik, yorulma, kas-eklem ağrısı, karın ağrısı, dispepsi gibi ekstrahepatik bulgular olabilir. KHC'li hastalar dekompanse siroz bile olsalar anoreksi yoktur, anoreksi varsa HCC akla gelmelidir.

KHC'li hastaların %30'unda transfüzyon öyküsü vardır. Laboratuvar olarak, anti-HCV (+) bulunursa ikinci kez tekrarı yapılır ve HCV-RNA istenir. ALT, aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin., alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), protrombin

zamanı, tam kan sayımı bakılır, bunlar normale bir ay ara ile 3 kez ALT bakılmalıdır. HCV için spesifik bir bulgu yoktur. Tanısal önemi olan bulgular: Portal alanlarda lenfoid foliküller ve/veya lenfoid agregatların varlığı, makro ve mikro-veziküler yağlanma (zonal dağılım göstermez), asidofil cisimcik, sinüzoidal iltihap, hepatosit displazisi, hepatositlerde mültinükleasyon ve safra kanalı hasarıdır. En çok üzerinde durulan, lenfoid agregatlardır (30).

2.6. DOĞAL SEYİR

Epidemiyolojik ve klinik verilere göre HCV, kronik hepatit, siroz ve HCC'nin en önemli sebeplerinden biridir. Karaciğer transplatasyonu endikasyonları içinde ilk sıralarda yer almaktadır (31). Ülkemizde anti-HCV pozitifliği %0.5-1.8 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit, siroz havuzunda HCV'nin kapladığı yer, giderek artmaktadır (32). Bunun sebebi HCV'nin yüksek oranlardaki kronikleşmesidir. Hastalığın doğal seyirinin bilinmesi, hastaların doğru bilgilerle aydınlatılmasını, hasta ve hastalığın tedavisi için doğru kararlar verilmesini sağlayacaktır.

“Non-A non-B” hepatiti ilk tanındığında A ve B tipi viral hepatitlerin tipik özelliklerinden yoksun, selim bir hastalık olarak tanımlandı (28). Daha sonra “non-A, non-B” hepatitinin, sağlık çalışanlarında iğne batması ile ilişkili bulunması ve insanlardan şempanzelere deneysel olarak bulaştırılabilmesi ile A ve B hepatitlerinden farklı olduğu kanısına varıldı (33). Bu patojenin HCV olduğu 15 yıl sonra anlaşıldı (34). Sonraki çalışmalarda, enfekte hastaların %50'sinde transaminazlar yüksek seyrettiği halde semptomsuz oldukları gösterildi. Daha sonra yapılan biyopsi çalışmalarında, semptomsuz hastaların %20'sinde orta ve ciddi derecede fibrozis veya siroz bulunduğu tespit edildi. “Non-A, non-B” hepatitinin HCC ile ilişkilendirilmesi ile endişeler arttı ve bu ilişki daha sonra birçok çalışma ile kanıtlandı (35).

2.6.1. KRONİKLEŞME PATOGENEZİ

Kronik hepatitin gelişmesi için, virüsün konakta kalıcı olması gerekir. Virüsün kalıcı oluşunun mekanizması ve karaciğer hasarı patogenezi birbirinden farklı olabilir. HCV, diğer RNA virüsleri gibi immunolojik olarak birbirinden farklı üyelerden oluşan bir ailedir. Bir hastada aynı anda 20'den fazla HCV varyantı olabilir. HCV genomu “quasipecies” özelliği sayesinde, enfekte konakta oluşan immun cevaba karşı değişime uğramakta, her an var olan genomdan, çok az farklar taşıyan virüs toplulukları oluşarak enfeksiyonu sürdürmede hakim duruma geçmekte ve enfeksiyonun sürekliliğini sağlamaktadır. İnsanlarda gelişen antikorların, varyanta özgü olması nedeniyle tüm varyantları etkisiz hale getirmek mümkün olmamaktadır (36). Anti-HCV antikor gelişmesine karşın, virüsün vücuttan atılamaması immun sistemden kaçan, çeşitli varyantlara bağlanmış ve antikorun varyant gelişimine katkısı olabileceği düşünülmüştür. Nitekim agammaglobulinemili hastalarda, virüs popülasyonunun homojen olması bunu destekler (37). HCV'nin antiviral sitokinleri etkisizleştirme yeteneğinin olması, enfekte hücrelere sitotoksik T hücrelere karşı direnç kazandırması, immunolojik olarak tercihli dokuları enfekte etmesi veya immun toleransın uyarılması, kronikleşme sürecinde olası diğer faktörler olabilir (38). Çoğu hastada, HCV genomu boyunca üretilen tüm proteinlere karşı antikor geliştiği halde virüs temizlenememekte ve kalıcı enfeksiyon gelişmektedir. İmmun yanıt türe özgü olup HCV enfeksiyonundan tam iyileşen kişiler bile, yeni enfeksiyona açıktırlar (39). Hücrel immünitinin HCV enfeksiyonundaki rolü halen net değildir, ancak şempanzelerde yapılan çalışmalarda HCV'nin humoral immünitiden olduğu gibi sitotoksik T hücrelere bağlı immünitiden de kaçtığı gösterilmiştir (36).

HCV enfeksiyonunda, hücre ölüm mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre hasarının, virüsün yalnızca sitopatik etkisine bağlı olmadığı açıktır (36). Hücre hasarı; direkt viral etki, hücrel immünite sitokin etkisi, apoptotik olaylar ve henüz bilemediğimiz bazı hücre içi olayların ortak sonucu olabilir.

2.6.2. AKUT HEPATİT C HASTALARININ UZUN SÜRELİ TAKİP SONUÇLARI

AHC %70-80 oranında asemptomatik seyretmekte ve hastaların yaklaşık %70-80 kronikleşmektedir. Yapılan çalışmalarda AHC'deki kronikleşme oranı %50-95 arasında değiştiği saptanmıştır (31). Posttransfüzyon “non-A, non-B” hepatitli hastaların arşiv kayıtlarına dayalı, retrospektif değerlendirilmeleri sonucu 10-20 yıllık takipleri sonunda; %10 oranında siroz gelişmiştir. HCC ve karaciğer hastalığına bağlı ölüm %1-3 arasındadır (40). İtalya'da kalp ameliyatı sonrası posttransfüzyon C hepatiti gelişen 135 hasta ortalama 7,5 yıl takip edilmiştir, %77'sinde KHC gelişmiştir. Biyopsi yapılan 65 hastanın 21'inde (%32,3) siroz saptanmıştır. Bu bulgular siroz sıklığının, kronik hepatitli hastalarda %21 ve tüm AHC'li hastalarda %15,6 olarak göstermektedir. Bu çalışmada kronik hepatitli vakaların %4,8'i karaciğer hastalığından kaybedilmiştir (40). İrlanda'da HCV ile kontamine anti-D immunglobulin kullanılan 400 kadın hastanın 17 yıllık takibi sonrası %55'inde ALT yüksekliği saptanırken, histolojik olarak %2'sinde siroz, %98'inde hafif-orta derecelerde nekroinflamatuvar bulgular ve %51'inde fibroz doku gelişimi saptanmıştır (41).

Toplumdan kazanılmış HCV enfeksiyonu olguları arasından elde edilen sonuçlar daha iyidir. 130 hepatit vakasının 106'sına (%82) C hepatiti tanısı konulmuş ve bunların %62'sinde KHC gelişmiştir. KHC gelişen 60 hastanın 30'una karaciğer biyopsisi yapılmış, 10 (%33) vakada kronik aktif hepatit, 13'ünde kronik persistan hepatit ve 6'sında (%20) kronik lobüler hepatit tespit edilmiştir. Bu hastaların yalnızca %1'inde siroz gelişmiş ve hiçbir hasta kaybedilmemiştir. Bu çalışmaya göre AHC'den sonra kronik hepatit gelişmesi sıktır, siroz sıklığı %1-20, HCC nadir ve karaciğere bağlı mortalite %0-3,7 gibi orta düzeydedir (42).

Yakın tarihli çalışmalarda AHC'nin iyileşme oranları %29-53 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (31). Özellikle klinikte ikter, belirgin transaminaz yüksekliği ile beliren yani semptomatik AHC sonrası viral klirens daha yüksektir. Bu vakalarda belirgin immun yanıtın

oluştugu ve hepatosit lizisinin yoğun olduğu, bunun da HCV enfeksiyonunun iyileşmesini sağladığı düşünülebilir.

2.6.3. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI TANISI ALANLARDA HEPATİT C'NİN DOĞAL SEYRİ

Farklı çalışmalarda siroza ilerleme %17-55, HCC gelişmesi %1-2 oranında saptanmıştır. Tüm çalışmalarda ilk biyopsideki kronik hepatitin fibrozis derecesi ile prognoz koreledir. Hafif kronik hepatitli (grade 2/stage 1) hastaların %10'unda 11 yılda siroza ilerleme olurken, ağır kronik hepatitlerin (grade 3-4,stage 3) hastaların %71'inde 7 yılda siroz gelişir (43). ALT yüksekliği ve/veya anti-HCV pozitifliği nedeniyle bir üst merkeze gönderilmiş posttransfüzyonel hepatitli 131 hastayı içeren çalışmada; biyopsi yapılan 101 hastanın %21'inde kronik hepatit, %23'ünde kronik aktif hepatit, %51'inde siroz ve %5'inde HCC tespit edilmiştir (35). Japonyada yapılan benzer çalışma ile HCV enfeksiyonunda kronik hepatit, siroz ve HCC gelişmesi için geçen ortalama süre sırasıyla 10, 20 ve 30 yıl olarak belirtilmiştir. Yine Japonya'dan bir çalışmada; ortalama 9 yıl incelenen 155 KHC'li hastanın 46'sında siroz (%30), 2 (%15) ise HCC geliştiğini ve sadece 4 hastada spontan iyileşme görüldüğünü belirterek ciddi prognoza işaret etmişlerdir (44). Hastalığın şiddeti ile HCV'nin genotipi arasında da ilişki söz konusudur. Hastalığın progresyonu ile subtip 1b arasındaki sıkı ilişki Japon ve İtalyan araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Genel olarak KHC'nin ilk 10 veya 20 yılı sessiz ve yavaş seyirlidir ve hastalığın ciddi sonuçları daha sonra ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle akut HCV enfeksiyonundan sonra izlenen serilerde ilk 10-20 yıl ile karar vermek yanıltıcı olabilir. Tanı konulduğunda KHC'li olan hastaların prognozu daha ciddidir.

2.6.4. BİLİNEN BİR PARENTERAL BULAŞMADAN YILLAR SONRA ELE ALINARAK İNCELENEN GRUPLARDA HEPATİT C’NİN DOĞAL SEYRİ (“COHORT STUDIES”)

Ortalama 18 ve 23 yıl önce transfüzyon hikayesi olan hastaların alındığı bir çalışmada; karaciğer hastalığına bağlı ölümler “non-A, non-B” hepatitli hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Buna karşılık; HCC nedeni ile ölümün, hasta ve kontrol grubunda benzer oranda olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmalarda; karaciğer hastalığına bağlı ölüm ile kronik alkol kullanımı arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır (45). Aynı kohort grubunda yapılan uzun süreli morbidite çalışmasında; yaşamakta olan “non-A, non-B” hepatitli hastaların saklanan kan örneklerinde HCV-RNA %74 oranında pozitif bulunmuştur. Viremili hastaların %6’sının siroz, geriye kalan vakalarında kronik hepatit olduğu belirtilmiştir (45).

Kan donörleri arasında HCV saptanan kişilerde hastalık genelde hafif gelişir. “National Institutes of Health” (NIH) çalışmasında anti-HCV pozitif kan donörlerinin %15’inin tam iyileştiği yani HCV göstergelerinin negatifleştiği belirtilmiştir. Kalıcı enfeksiyonu olan ve karaciğer biyopsisi yapılan hastalarda; yüksek ALT seviyesi ile ortalama histolojik aktivite indeksi (HAI) ve ortalama fibrozis skoru arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Temastan 19 yıl sonra sadece %2 hastada siroz saptanmıştır. Hastalığın histolojik seyrini saptamak amacıyla 5 yıl sonra tekrarlanan karaciğer biyopsisinde; ilerleyici fibrozis minimal seviyelerde saptanırken, hiçbir hastada ciddi iltihabın tespit edilmediği belirtilmiştir (47).

İrlanda’da kontamine anti-D immünglobulin kullanımı sonucu HCV enfeksiyonu gelişen, ortalama yaşları 28 yıl olan, 62.667 kadın hastanın 704’ünde anti-HCV ve bunların 390’ında da HCV-RNA pozitif bulunmuştur. Vakaların tümünün genotip 1 ile enfekte olduğu belirtilmiştir. Karaciğer biyopsisi yapılan 363 hastanın yarısında fibrozis saptanmazken

sadece 7 (%2) vakada siroz tespit edilmiştir. Geriye kalan vakalarda ise değişen derecelerde fibrozis varlığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da; siroz gelişiminde, alkol kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir (48).

2.7. HASTALIĞIN CİDDİYETİNİ ETKİLEYEN KOFAKTÖRLER

HCV enfeksiyonunun prognozunun hastadan hastaya değişken olması, eşlik eden diğer faktörlerin, hastalığın seyri üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Prognozdaki farklılıklar; viral yük, virüsün genotipi gibi viral faktörlerle, enfeksiyonun bulaştığı anda konağın yaşı, enfeksiyonun süresi, cinsiyet, immün yetmezlik, genetik yatkınlık, hepatit B virüs (HBV) ve/veya HIV ile koenfeksiyon, hemokromatozis gibi konak faktörleri ile veya kronik alkolizm, diyet, sigara, ilaçlar, hepatotoksinler gibi eksojen faktörlerle ilişkili olabilir (36).

Bulaşma yolunun, HCV enfeksiyonunda prognozu etkileyip etkilemediğinin araştırıldığı bir çalışmada; HCV enfeksiyonunun 19-20 yıl önce transfüzyonla bulaştığı 215 hastada siroz gelişme riski %55 iken, intravenöz ilaç kullanımı sonucu enfeksiyonun bulaştığı 195 hasta da bu oran %21 olarak saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda; karaciğer yetmezliği riski ile bulaşma yolunun ilişkili olduğu belirtilmiştir (49). Viral faktörlerinden genotip, hastalıkla ilişkili olup, genotip 1a ve 1b tedaviye dirençlidir ancak viral yük ile prognoz arasındaki ilişki henüz net değildir (50). Konağın enfeksiyon anındaki yaşı, hastalığın ciddiyeti ve seyri ile ilişkili görünmektedir. Enfekte çocuklar, erişkinlere göre daha iyi prognoza sahiptirler. Erişkinler arasında; 40 yaş altı enfekte hastaların prognozunun 40 yaş üstü olanlara göre daha iyi olduğu belirtilmektedir (48).

Hipogammaglobulinemili hastalarda C hepatitinin seyri hızlıdır. Bu hastaların çoğu intravenöz globulin infüzyonunu sonrası enfekte olmuşlardır. Bu hasta grubunda siroza ilerleme 10 yılda %31 ve %35 olarak bulunmuştur (51). HCV ve HIV koenfeksiyonu olan hemofili hastalarında histolojik bulgular daha kötü ve karaciğer ile ilişkili mortalite yalnızca

HCV ile enfekte olanlara göre daha yüksektir (36). Genetik faktörler immün sistemi etkileyerek HCV enfeksiyonunu etkileyebilir. Bazı spesifik HLA türleri özellikle DR ve DQ, hastalığın seyri ile ilişkilendirilmiştir (52).

Bütün çalışmalarda, bu kofaktörlerden yalnızca alkol kullanımının hastalığın prognozu ile ilişkisi en iyi şekilde gösterilmiştir. Kuzey İtalya'da 2 küçük köyde kronik karaciğer hastalığının sebepleri ve bunların rolünün araştırıldığı bir çalışmada; 6917 kişi incelenmiştir. Kronik karaciğer hastalığı tanısı konan 1211 hasta arasında etiyolojik faktör olarak; %58 hastada alkol, %16'sında HCV, %3'ünde HCV ile alkol ve %7'sinde HBV tespit edilmiştir. Geriye kalan vakalarda kronik karaciğer hastalığından ilaçlar veya diğer sebepler sorumlu tutulmuştur. Yetmişsekiz siroz hastasının etiyolojisinde; %28 HCV, %26 alkol, %9 HBV, %11 alkol ve viral nedenler saptanmıştır. Geriye kalan vakalar ise kalıtsal veya kriptojenik nedenler ile ilişkili bulunmuştur. Alkol kullanmayan HCV ve HBV ile enfekte hastalarda siroz veya HCC gelişme oranı sırasıyla %11.5 ve %8.7 iken bu oran HBV veya HCV enfekte alkol kullananlarda %31.2 olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (53).

2.8. EKSTRAHEPATİK SENDROMLAR

HCV enfeksiyonunun, sadece karaciğeri tutan bir enfeksiyon değil, sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (54). HCV'nin ekstrahepatik bulgularının çoğu, HCV ile immün sistemin etkileşimi sebebiyle ortaya çıkar. HCV, B lenfositlerine, monositlere ve polimorfonükleer hücrelere afinite gösterir. T hücreleri bu virüs ile enfekte değildir. Humoral ve hücrel immün cevaplar HCV'ye bağlı ekstrahepatik sendromların şekillenmesine neden olur (54). Romatoid faktör, antinükleer antikor, antikardiyolipin antikorlar, antitiroid antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar ile HCV birlikteliği rapor edilmiştir (55,56).

2.8.1. ESANSİYEL MİKST KRİYOglobULİNEMİ

HCV enfeksiyonunda, kriyoglobulinemi prevalansı %13-54'tür. Türkiye'de HCV enfeksiyonu ve kriyoglobulinemi birlikteliği ise %23 olarak bildirilmiştir (56). Sirozlu, uzun süreli enfeksiyona sahip kadın hastalarda sıklığı artmıştır. Esansiyel mikst kriyoglobulinemili hastalardaki HCV prevalansı ise %90 olarak bildirilmiştir (55). HCV enfeksiyonu seyrinde tip II ve III mikst kriyoglobulinemi ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir. Tip III daha sık görülen tiptir (57).

Dolaşımda immün kompleksler artar, küçük ve orta çaplı damar duvarlarında depolanır. Kriyoglobulinemiye bağlı en sık lezyon, palpabl purpura şeklinde deri lezyonlarıyla sonuçlanan lökositoklastik vaskülitir. Kriyoglobulinemide halsizlik, çabuk yorulma, artralji, purpura, sistemik vaskülit, lenfositik sialadenit, periferik nöropati, Raynaud sendromu, glomerulonefrit ve karaciğer hasarı ortaya çıkabilir. Kriyoglobulinemili hastaların ancak %10'u semptomatiktir (58).

2.8.2. BÖBREK HASTALIKLARI

Glomerulonefrit, HCV enfeksiyonunun ilk belirtisi olabilir. Glomerüler lezyonlar, HCV enfeksiyonunda kriyoglobulinemi ile birlikte olabilir. HCV ile birlikte olan renal lezyonlar, 3 tiptir; kriyoglobulinemik membranoproliferatif glomerulonefrit, nonkriyoglobulinemik membranoproliferatif glomerulonefrit ve membranöz glomerulonefrit (54). Membranoproliferatif glomerulonefrit, KHC'de en sık görülen renal hastalıktır (59). Hastalarda böbrek yetersizliği, proteinüri ya da nefrotik sendrom görülebilir.

2.8.3. POLİARTERİTİS NODOSA

Poliarteritis nodosa HCV enfeksiyonunda daha seyrek rastlanılan bir durumdur. Poliarteritis nodosa'lı hastaların %20'sinde anti-HCV ve bunların ise %5'inde HCV-RNA PCR ile pozitif saptanmıştır (60).

2.8.4. PORFİRİA KUTANEA TARDA

Porfiria Kutanea Tarda'lı hastaların %76'sında anti-HCV antikorları tespit edilmiştir. Porfiria Kutanea Tarda, üroporfinojen dekarboksilazın azalmış aktivitesi ile karakterizedir ve porfirianın en sık görülen tipidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna, deri bulguları eşlik eder. Karaciğer biyopsisinde; kronik hepatit, siroz ve siderozis gibi değişiklikler mevcuttur. Bir çalışmada Porfiria Kutanea Tarda'lı hastaların tümünde karaciğer dokularında, PCR ile HCV-RNA pozitifliği %91 oranında saptanmıştır (56).

2.8.5. B HÜCRELİ NON-HODGKİN MALİGN LENFOMA

HCV lenfotropik bir virüstur ve lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genellikle "low grade lenfoma" görülür. HCV ile birlikte görülen B hücreli non-Hodgkin lenfomaların (NHL) çoğu, kriyoglobulinemi zemininde ortaya çıkar (61). NHL'de genotip 2a daha sıktır. Hastalar genelde ileri yaştaki kadın hastalardır. HCV enfeksiyonu tanısından genellikle 15 yıl sonra lenfoma görülür. HCV ile enfekte hastalarda ektranodal yerleşimli B-hücreli NHL sıktır. Tükürük bezleri, karaciğer, dalak, beyin ve periton bildirilen organlardır (54).

2.8.6. OTOİMMUN TİROİDİT

KHC'li olan hastalarda, tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi, Basedow Graves hastalığı), hafif tiroid disfonksiyonu veya tiroid hastalığı olmaksızın tiroid antikorları bildirilmiştir. İFN tedavisi esnasında, tiroid fonksiyonlarında bozukluklar gelişebilir. Tedavi öncesi antimikrozomal antikorun pozitif saptanması, daha sonra gelişebilecek tiroid disfonksiyonunun bir habercisi olabilir. Bu hastalarda, tedavi sırasında tiroid otoantikorları yakından takip edilmelidir. İFN tedavisinin seyrinde gelişen tiroid disfonksiyonu tedavinin kesilmesi ile düzelir (54,56).

2.8.7. LİKEN PLANUS VE ERİTEMA NODOSUM

Liken planusun dermal ve mukozal tipleri HCV ile birlikte görülebilir. Liken planuslu hastalarda, %35 oranında kronik karaciğer hastalığına rastlanmaktadır (56). HCV'ye bağlı liken planus, interferon tedavisinden yarar görebildiği gibi lezyonların, interferon tedavisiyle daha da arttığı rapor edilmiştir (62). Eritema nodosum da HCV ile ilişkili diğer bir cilt lezyonudur (56).

2.8.8. LENFOSİTİK SİYALADENİT

Hepatit C enfeksiyonlu hastaların tükürük bezlerinde %57'sinde lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Sjögren sendromuna benzer klinik tablo prevalansı %14'tür (63). Kriyoglobulinemi ile birlikte olabilir. HCV'li hastalardaki lenfositik sialadenitin Sjögren sendromunda olduğu gibi malign lenfoproliferatif hastalığa predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir (56).

2.8.9. İDİYOPATİK PULMONER FİBROSİS

HCV'nin immunolojik yolla akciğerde interstisyel dokuda lenfosit subpopülasyonunu etkileyerek fibrozise yol açtığı iddia edilmektedir (56).

2.8.10. TİP II DİYABETES MELLİTUS

HCV'nin ekstrahepatik manifestasyonları arasında tip II diyabetes mellitus'da bildirilmektedir. HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda diyabetes mellitus sıklığı %83 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Genotip 2a ile enfekte kişilerde diyabetes mellitusun daha sık olduğu bildirilmiştir (64,65).

2.8.11. BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığında HCV sıklığı normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (66). Bu durum HCV enfeksiyonu ile Behçet hastalığının ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (54).

2.9. KRONİK HEPATİT C VİRÜS ENFEKSİYONUNDA TEDAVİ

Klasik olarak HCV-RNA pozitif, ALT düzeyi yüksek ve biyopside kronik hepatiti olan hastalar tedavi adayıdır. 1997 National Institutes of Health (NIH) ve 1999 The European Association for Study of the Liver (EASL) “consensus” toplantılarında, ciddi kronik C hepatitli hastaların, biyopside orta ağır nekroinflamatuvar aktivite ile evre 2-3 fibrozisi (periportal fibroz septalar veya portal-portal, portal-santral fibroz bantların gelişmesi) olan kişilerin, progresif bir seyirle siroza ilerleme riski yüksektir ve tedavi edilmesi; diğer taraftan biyopside minimal-hafif nekroinflamatuvar aktivite ve evre 0-1 arası fibrozis saptanan kişilerle, hastalığı ilerlemiş yani siroz gelişmiş hastalarda tedavi kararının hastaya göre verilmesi görüşü benimsenmiştir (67,68). ALT düzeyi normal veya normale çok yakın değerlerde (<1.3x normalin üst sınırı (NÜS) seyreden) olan hastalarda tedavi kararı konusunda görüş birliği yoktur. Bu hastalarda karaciğer biyopsisinde ciddi kronik hepatit varsa tedavi edilmelidir (69).

KHC tedavisinde etkin olan ilk ilaç interferon alfa'dır. İFN'lar, virüsün hücre içine girişini ve viral RNA ile protein sentezini inhibe ederler. Bir hücre virüs ile enfekte olunca, İFN genleri aktive olur ve ekstrasellüler sıvıya İFN salınır. Buradan yayılarak diğer hücrelerin yüzeyindeki reseptörlerine bağlanırlar ve antiviral etkiyi başlatırlar. İFN-reseptör kompleksi, antiviral genleri aktive ederek antiviral maddelerin üretimi ile virüs replikasyonun baskılanmasını sağlar (70). İFN'un en sık görülen yan etkilerinden biri kemik iliği supresyonudur (Tablo 1). İlacı kesmeyi ve dozu azaltmayı en çok gerektiren yan etki ise trombositopeni ve lökopenidir. İFN'un neden olduğu hematolojik yan etkiler tedavinin devamına engel değildir, ancak bazı hastalarda doz azaltmak gerekebilir. İFN tedavisi verilen olgularda nötrofil sayısı $750/\text{mm}^3$ veya trombosit sayısı $70000/\text{mm}^3$ altına düşerse İFN dozu yarıya düşürülmelidir. Nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ veya trombosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ olursa tedavi kesilmelidir. Takipte bu parametrelerde düzelme olursa tedaviye tekrar ideal doz ile

devam edilebilir (71). Tedavi sırasında hematolojik değerlerdeki en belirgin azalma tedavinin ikinci ve üçüncü aylarında gelişmektedir. İFN tedavisi sırasında istenmeyen etkiler nedeniyle hastaların % 20'sinde dozu azaltmak, % 5'inde tedaviyi kesmek gerekir (72). İFN-alfa monoterapisi (6-12 ay, 3-10 MU/haftada 3 gün) ile hastaların %15-20'sinde kalıcı HCV-RNA kaybı sağlanır ve bu oran genotip 1 vakalarda %10 civarındadır (73).

İkinci önemli ilaç ribavirindir. Ribavirin karaciğer dışı dokularda (monosit, makrofaj ve dentritik hücreler) birikerek etkili olması, buralarda HCV'nin replikasyonunun inhibisyonunu ve klirensini dolayısıyla nüksün önlenmesini sağlayabilir (74). Ribavirin hepatit C tedavisinde tek başına etkili değildir. İFN-alfa ve ribavirin kombinasyonu, KHC tedavisinde önemli bir aşama olmuş ve kalıcı cevap oranlarında ciddi yükselmeler sağlamıştır. İFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisi, özellikle genotip 1b KHC vakalarında standart tedavi haline gelmiştir.

KHC tedavisinde en son gelişme ise "PEG-İFN" geliştirilmesi olmuştur. PEG-İFN haftada bir kez, ciltaltı enjeksiyonla yapılması nedeni ile tedaviye hasta uyumunu artırır. Aynı zamanda, stabil ve yüksek kan düzeyi sağlayarak İFN-alfa'nın antiviral etkisini artırır. Optimal doz ve sürelerde PEG-İFN alfa monoterapisi, klasik İFN-alfa monoterapisinden daha etkili bulunmuştur. PEG-İFN alfa ve ribavirin kombinasyonu tek başına PEG-İFN alfa'dan daha etkili olup, kalıcı cevap oranları %50'nin üzerine çıkmıştır. Bu sonuçlara göre KHC tedavisi için uygulanacak standart tedavi İFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisidir. PEG-İFN alfa ve ribavirin kombine tedavisinde yakın zamanda yeni standart tedavi haline gelecektir (75). İFN-alfa monoterapisi veya İFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisine primer cevapsız veya cevap sonrası nüks gelişen hastalarda PEG-İFN-alfa ve ribavirin kombinasyonu veya bir diğer antiviral ilaç olan amantadin eklenerek yapılan 3'lü tedavi etkili olabilir.

Tablo 1. İnterferonların yan etkileri

Grip benzeri semptomlar (ateş, üşüme, titreme, halsizlik, kas ağrısı)
Gastrointestinal bozukluklar (bulantı, kusma)
Nötropeni
Trombositopeni
Tiroid bozukluklar (Hipotiroidi, Hipertiroidi)
Hiperlipidemi
Depresyon (intihar düşüncesi)
Saç dökülmesi
Deri döküntüsü
Nöro-oftalmik değişiklikler
Solunum sıkıntısı
Allogreft rejeksiyon (sıklıkla renal)
Kilo kaybı

3. MATERYEL VE METOD

3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na 2003-2006 yılları arasında yatırılarak veya ayaktan yapılan tetkikler sonucu KHC tanısı konulan 16'sı erkek (%53.3), 14'ü kadın (%46.7) toplam 30 *naive* hasta alındı.

Son altı ayda anti-HCV, kantitatif polimeraz zincir reaksiyon tayin yöntemiyle HCV-RNA pozitifliği ve ALT>NÜSx1.5 olan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. Klinik, laboratuvar ve histolojik bulgularla hastalar değerlendirilerek KHC tanısı konuldu. Kompanse karaciğer hastalığı; serum albümin ve total bilirubin düzeyinin normalliği, protrombin zamanının uzamaması, özofagus varisine bağlı kanama öyküsü, asit veya hepatik ensefalopati olmamasıyla tanımlandı.

Ardışık 30 hasta rastgele iki gruba ayrılarak kombine tedavi başlandı. Birinci gruba (n=14), PEG-IFN alfa 2a (Pegasys[®], Roche, Basel, İsviçre) 180 mcg veya 135 mcg, 12 ay boyunca haftada 1 kez subkutan; ikinci gruba ise (n=16) PEG-IFN alfa 2b (Pegintron[®], Schering, Las Piedras Puerto Rico) 1.5 mcg/kg/hafta, 12 ay boyunca haftada 1 kez subkutan başlandı. Her iki gruba da ribavirin oral yolla 75 kg altında olanlar için 1000mg, 75> kg olanlar için 1200 mg/gün olacak şekilde eklendi.

HBV, Hepatit D virüsü (HDV) ve HIV ile koenfekte, dekompanse karaciğer hastalıklı (serum bilirubin >3 mg/dl, protrombin zamanı 3 sn'den uzun, serum albumin <3gr/dl, asit hikayesi veya hepatik ensefalopati), günlük alkol tüketimi 50 g'dan yüksek veya diğer formlarda karaciğer hastalığı (hemokromatozis, otoimmun, alfa-1 antitripsin, steatohepatitis), daha önce organ nakli, siroz, hepatosellüler karsinom veya başka bir malign hastalık öyküsü bulunan, lökosit sayısı<3000/mm³, trombosit sayısı<75.000/ mm³, hemoglobinopatileri, hemofilisi, kontrol altına alınmamış diyabeti, nöropsikiyatrik bozukluğu, kardiyak problemi

olan, daha önce KHC tedavisi görenler, steroid ve immunosupresif tedavi alanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan hastalardan yazılı bilgilendirme formu ile olur alındı.

Tüm hastalarda ilk başvuruda ve kontrollerdeki fizik muayene bulguları kaydedildi. Başlangıç biyokimyasal tetkiklerine (ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin, açlık kan şekeri), hemogram, protrombin zamanı, ferritin ve tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. Tedavi sırasında, iki ayrı ölçümde açlık kan şekeri > 126 mg/dL ise diyabet olarak tanımlandı.

Anamnezde; transfüzyon, geçirilmiş operasyon öyküsü, uzun süreli hospitalizasyon, hemodiyaliz tedavisi, damar içi ilaç kullanımı, şüpheli cinsel temas, dövme, akupunktur, diş tedavisi, manikür ve pedikür, kan kardeşlik, perinatal risk faktörü, toplu sünnet töreni ve kadınlarda küretaj sorgulanarak kaydedildi.

PEG-İFN'un ilk dozları yatırılarak serviste doktor kontrolünde uygulandı. Daha sonraki enjeksiyonlar hastaların kendileri tarafından veya sağlık ocaklarında, deltoid, karın cildi veya uyluk bölgesine subkutan olarak yapıldı. Hastalar yan etkiler yönünden bilgilendirildi. İlk enjeksiyon öncesinde parasetamol 500 mg tablet antipiretik olarak verildi. Hastalara oluşan yan etkileri kaydetmeleri ve bir sonraki ziyaretlerinde bildirilmeleri istendi.

Hastalar tedavi süresince ilk ay her hafta, daha sonra tedavi bitimine kadar ayda bir kez ayrıntılı fizik muayene, biyokimyasal, hematolojik değerler ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Dozun yarıya indirilmesi, PEG-İFN'lar için lökosit sayısı<1500/mm³, nötrofil sayısı<750/mm³, trombosit sayısı<70000/mm³ ve ribavirin için ise hemoglobinin <10 g/dL kriterlerine göre yapıldı. Tedavinin kesilmesi ise PEG-İFN'lar için lökosit sayısı<1000/mm³, nötrofil sayısı<5000/mm³, trombosit sayısı<50000/mm³ ve ribavirin için ise hemoglobinin <8.5 g/dL kriterlerine göre yapıldı. Ayrıca bütün hastalar düzenli olarak bir psikiyatri uzmanı tarafından muayene edildi. PEG-İFN'ların yan etkileri nedeniyle tüm hastalara, tedavi öncesi ekokardiyografi yapıldı ve hastalar bir göz uzmanı tarafından konsülte edildi ve takiplerde

yakınmaya göre ekokardiyografi ve göz muayenesi kontrolü sağlandı. Diğer taraftan PEG-İFN'ların interstisyel akciğer hastalığı yapması nedeniyle, hem tedavi öncesi hem de tedavi bitiminde tüm hastalara akciğer grafisi çekildi.

3.2. YÖNTEM

HCV antikoru; "Enzyme Immuno assay" (EIA), HCV RNA; PCR yöntemleriyle Harran Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Bakteriyoloji Laboratuvar'ında, serum biyokimyasal parametreleri otoanalizör (Abbott[®], Aeroset[®]) ile kolorimetrik yöntem kullanılarak, kan sayımları Celdyne 3700 Haematology otoanalizörünü (Abbott[®]) kullanılarak Harran Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı'nda değerlendirildi.

Karaciğer biyopsileri Gallini otomatik 16 gauge iğneleri kullanılarak yapıldı. Alınan örnekler formalin içinde fikse edilerek Harran Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Yapılan bu biyopsiler Knodell HAI skoruna göre aktivite ve evre skorları ile değerlendirildi (76).

3.3. TEDAVİYE YANIT KRİTERLERİ

Biyokimyasal yanıt: ALT normalleşmesi

Virolojik yanıt: Serum HCV-RNA düzeylerinde PCR ölçüm metodu ile kantitatif değerinin <1000 kopya/mL olması.

Tedavi sonu yanıt: Tedavi sonunda (48. haftada) ALT normal, HCV-RNA <1000 kopya/mL olması.

Kalıcı yanıt: Tedavi kesildikten 6 ay sonra (72. haftada) biyokimyasal ve virolojik yanıtın devam etmesi.

3.4. İSTATİSTİK

İstatistiki değerlendirmeler SPSS 11.0 programı kullanılarak yapıldı. Bulguların değerlendirilmesinde kalitatif değerlerde Fisher's Exact Chi-Square testi, kantitatif nonparametrik değerler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada Paired-t testi, gruplar arası karşılaştırmada Student's t testi kullanıldı. $P<0.05$ 'ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yaş ortalaması I. grupta (E/K:8/6) 49.4 ± 10 yıl, II. grupta (E/K:8/8) 49.8 ± 6 yıl bulundu. Her iki grubun yaş ve cinsiyet dağılımında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Vücut kitle indeksi (kg/m^2) grup I' de 25.60 ± 2.40 ($n=14$), grup II' de ($n=16$) 26.21 ± 3.52 idi. Vücut kitle indeksi açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo II).

Her iki grup arasında tedavi başlangıcındaki AST, ALT, yaş, başlangıçta yapılan karaciğer biyopsisindeki HAI stage ve grade oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Her iki gruba ait başlangıç verileri tablo II'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan her iki grupta tüm olgularda HCV-RNA seviyeleri başlangıçta pozitif (PCR ile $>10^5$ kopya/mL). Tedavinin sonunda (48. hafta) birinci gruptaki 14 hastanın 12'sinde (%85.7), ikinci gruptaki 16 hastanın 10'unda (%62.5) HCV-RNA negatifleşirken (Şekil 2), bu negatiflik her iki grupta da 72. haftanın sonuna kadar devam etti. Gruplar arasında tedavi sonu (48. hafta) ve kalıcı yanıt (72. hafta) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunmadı (her ikisi için $p=0.226$) (Tablo III) (Şekil 2 ve 3).

Tedavi öncesi tüm gruptaki hastalarımızın 14'ünde viral yük (HCV-RNA) 600.000 kopya/ml'nin altında iken (%47), 16 hastada ise viral yük 600.000 kopya/ml'nin üstünde idi

(%53). Viral yükü 600.000 kopya/ml'nin üstünde olan 16 hastanın 14'ünde (%87.5) hem tedavi sonu hem de kalıcı yanıt elde edilirken, viral yük 600.000 kopya/ml'nin altında olan 14 hastanın 8'inde (%57) hem tedavi sonu hem de kalıcı yanıt sağlandı. HCV viral yükü 600.000 kopya/ml'nin üstünde olan hastalarda hem tedavi sonu hem de kalıcı yanıt daha yüksek ise de aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı yanıtları, serum ALT düzeylerine göre karşılaştırıldığında, birinci gruptaki ($n=14$) hastaların 11'inde (%78.5), ikinci gruptaki ($n=16$) hastaların ise tamamında ALT düzeyleri normal düzeye inmiştir ($p>0.05$). Gruplar arasında ortalama serum ALT 48. hafta (I. grup 51.1 ± 43.7 vs II. grup 17.2 ± 6.9) ve 72. hafta (I. grup 40.1 ± 18.9 vs II. grup 22.8 ± 13.8) değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla; $p=0.008$; $p=0.013$) (Şekil 4) (Tablo III).

Kırksekizinci ve 72. haftalık takiplerinin sonunda tüm gruptaki hastaların 22'sinde HCV-RNA negatifleşirken (%73.3), 8 hastada ise HCV-RNA pozitif olarak kalmıştır (%26.7). Yine tüm grupta toplam 12 erkek (%75) ve 10 kadında (%71.4) hem tedavi sonu hem de kalıcı viral yanıt elde edilmiştir. Tedaviye yanıt alınamayan toplam 8 hastanın tümünde yaş 40'in üstünde idi ve cinsiyet dağılımı (4 erkek, 4 kadın) eşitti.

Tedavi öncesi HCV ile ilişkili olabilecek ekstrahepatik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, 30 hastanın 1'inde hipotroidi, 4'ünde tip II diyabetes mellitus mevcuttu. Hipotroidisi olan bu hasta tedavi öncesi ötroidikti. Tedavi sırasında hem bu hastada hem de diğer hastalarda tiroid fonksiyon testlerinde herhangi bir bozukluk saptanmadı. Takipler sırasında 2 olguya yeni diyabetes mellitus tanısı konuldu. Diyabetli olguların kan şekerler insülin veya oral antidiyabetiklerle regüle seyretti.

Çalışma grubunda HCV bulaş yoluna ait net bir sonuca ulaşılamadı.

Tedavi sırasında, her iki tedavi grubunda da takiplerde hem nötrofil hem de trombosit sayılarında belirgin düşüş izlendi (Şekil 5 ve 6). Bu düşüş tedavi kesildikten 6 ay sonra

kadar da devam etti. Tedavi sırasında gelişen nötropeni nedeniyle grup 1 de 6 hastada (%42), grup 2 de 3 (%18.7) hastada kısa süreli doz ayarlaması yapıldı. Bu açıdan iki grup arasında fark yoktu ($p>0.05$). Ateş, tedavi sırasında en sık görülen yan etki idi. Ateş ile beraber en sık görülen diğer yan etkiler titreme, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, kilo kaybı ve depresif yakınmalar gibi şikayetlerdi. Bu yan etkilerden dolayı tedavi kesilmedi. Bizim olgularımızdan grup 1 de 3 hastada, grup 2 de ise 4 hastada tedavi gerektirecek düzeyde depresif yakınmalar gelişti ve psikiyatrist ile işbirliği halinde tedaviye devam edildi.

Başlangıçta tüm grupta anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla kardiyak, pulmoner ve oftalmolojik problem yoktu. Tedavi sırasında da bu açıdan yeni yakınma ve fizik muayene bulgusu izlenmedi.

Tablo II. Çalışma gruplarının başlangıç demografik, biyokimyasal ve histopatolojik verileri

Parametreler	Grup 1 (n =14)	Grup 2 (n =16)	p
Yaş (yıl)	49.4±10	49.8±6	AD
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	25.60±2.40	26.21±3.52	AD
Cinsiyet (E/K)	8/6	8/8	AD
ALT (U/L)	72.8±44.1	59.2±23.1	AD
AST (U/L)	58.4±42.7	44.8±14.2	AD
HAİ Grade	6.50±2.4	7.06±2.5	AD
HAİ Stage	2.43±0.9	2.33±1.3	AD
Protrombin zamanı (sn)	12.17±0.82	12.55±1.05	AD
Kreatinin (mg/dL)	0.87±0.16	0.90±0.17	AD
Albumin (g/dL)	4.47±0.46	4.54±0.33	AD
Ferritin (ng/mL)	144.96±68.16	131.85±98.83	AD
Fe bağlama (ug/dL)	121.28±61.9	83.5±39.38	AD

Grup 1: Peginterferon alfa 2a, Grup 2: Peginterferon alfa 2b, E: Erkek, K: Kadın, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HAİ: Histolojik aktivite indeksi, AD: Anlamli değil, veriler ortalama değer±standart deviasyon Şeklinde verilmiŐtir.

Tablo III. Her iki grubun aylara göre ALT düzeyleri ve grup içi karşılaştırılması

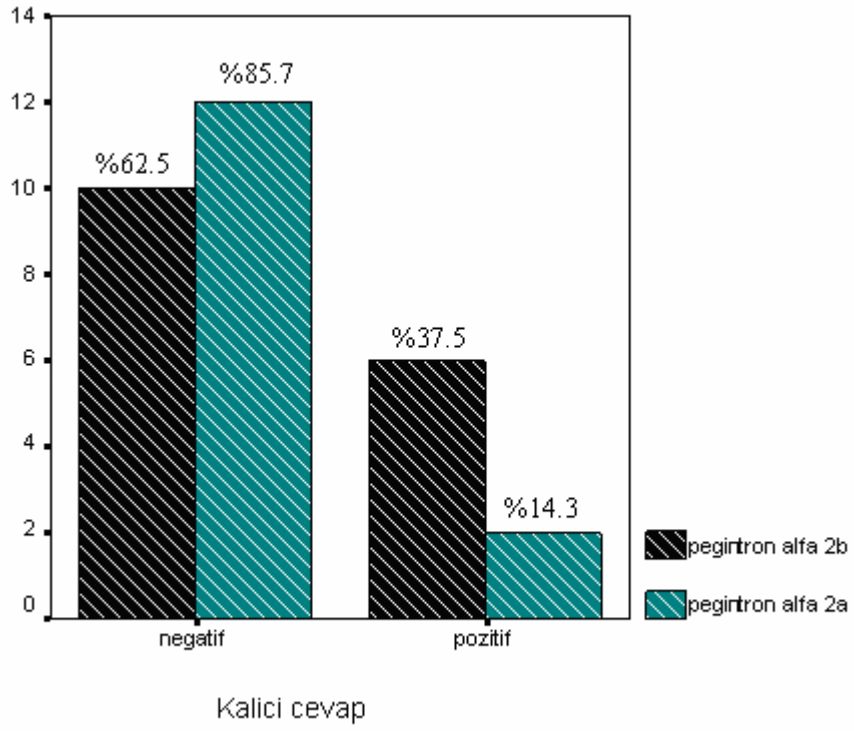
Parametreler	Grup 1 (n=14)	p	Grup 2 (n=16)	p
ALT 0.ay	72.8±44.1		59.2±23.1	
ALT3.ay	51.6±34.9	0.007	32.4±18.9	0.001
ALT 0.ay	72.8±44.1		59.2±23.1	
ALT6.ay	33.5±14.5	0.003	22.6±10.3	0.001
ALT 0.ay	72.8±44.1		59.2±23.1	
ALT12.ay	42.4±31.9	0.046	17.2±6.9	0.001
ALT 0.ay	72.8±44.1		59.2±23.1	
ALT18.ay	40.1±18.9	0.020	22.8±13.8	0.001

Grup 1: Peginterferon alfa 2a, Grup 2: Peginterferon alfa 2b, ALT: Alanin aminotransferaz, veriler ortalama değer±standart deviasyon şeklindedir.

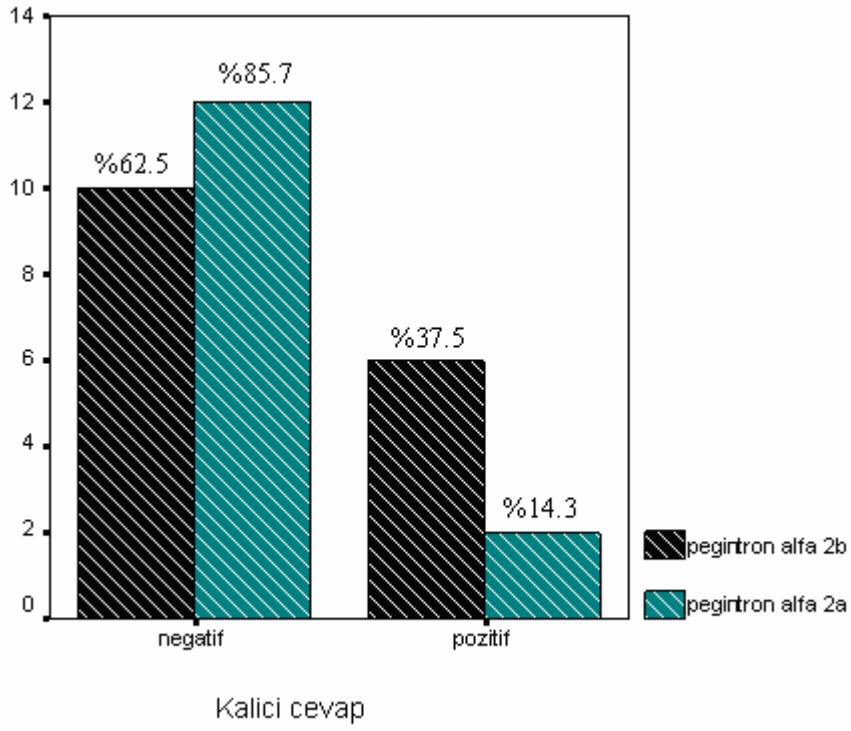
Tablo IV. Her iki grubun aylara göre HCV-RNA düzeyleri

Parametreler	Grup 1(n=14)	Grup 2(n=16)
HCV-RNA 0.ay (+)	14	16
3.ay (+)	1	5
HCV-RNA 0.ay (+)	14	16
6.ay (+)	2	6
HCV-RNA 0.ay (+)	14	16
12.ay (+)	2	6
HCV-RNA 0.ay (+)	14	16
18.ay (+)	2	6

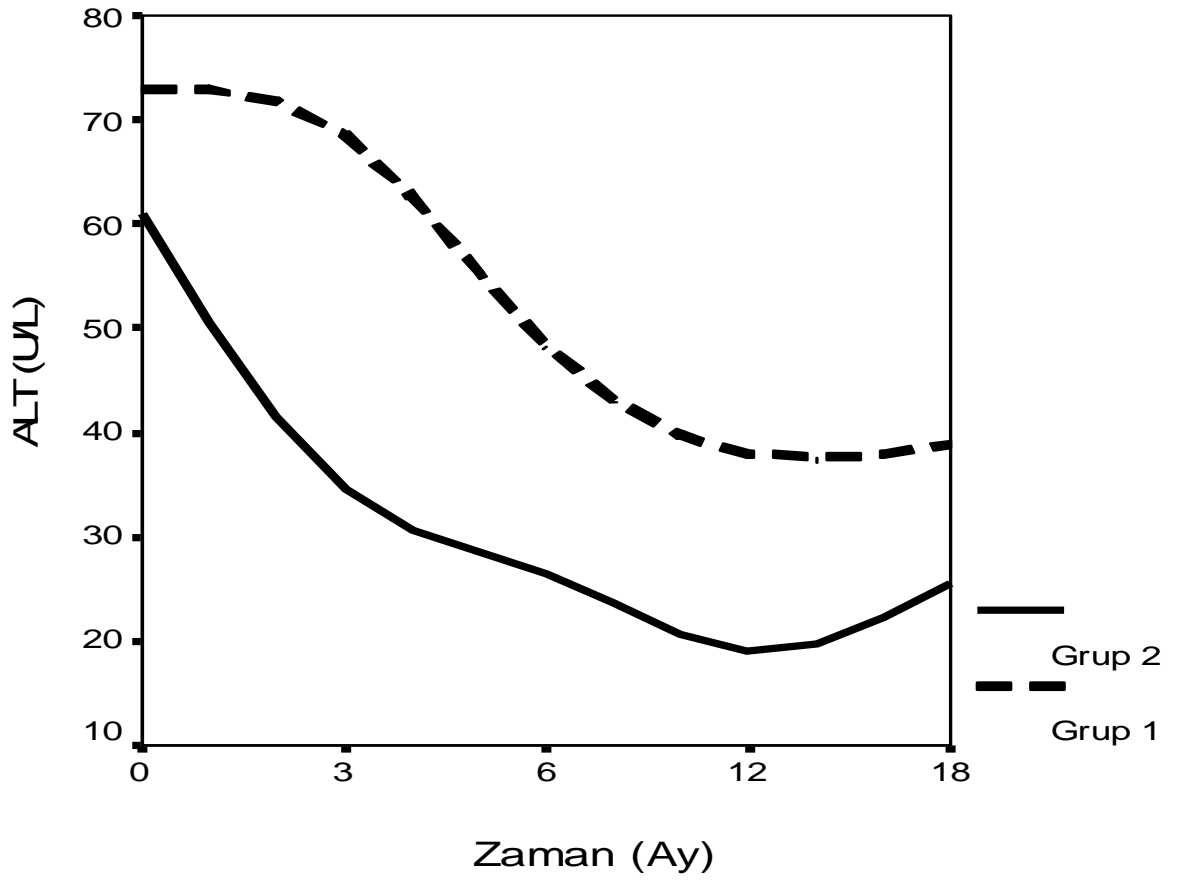
Grup 1: Peginterferon alfa 2a, Grup 2: Peginterferon alfa 2b.



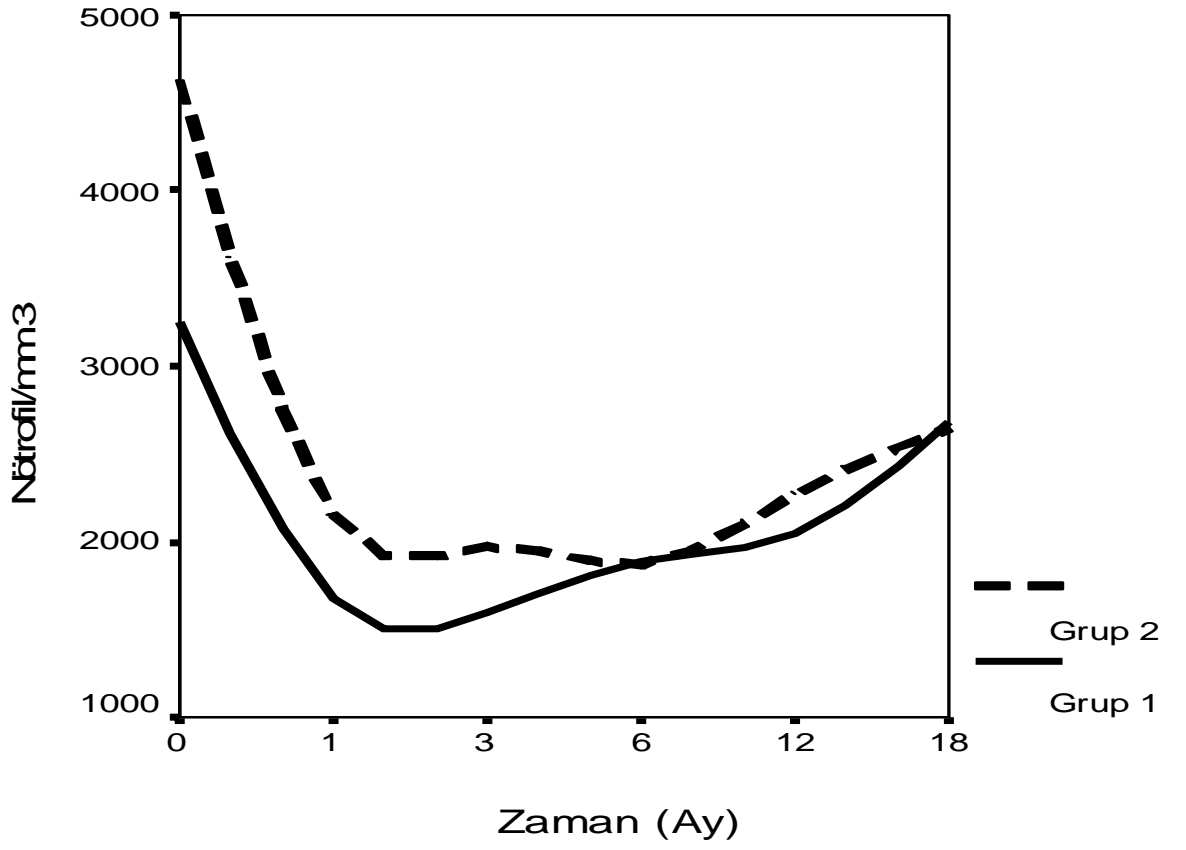
Şekil 2. Her iki grupta 48 haftalık tedavi sonunda HCV-RNA'nın kalitatif sonuçları



Şekil 3. Her iki grupta 72 haftalık tedavi sonunda HCV RNA'nın kalitatif sonuçları.

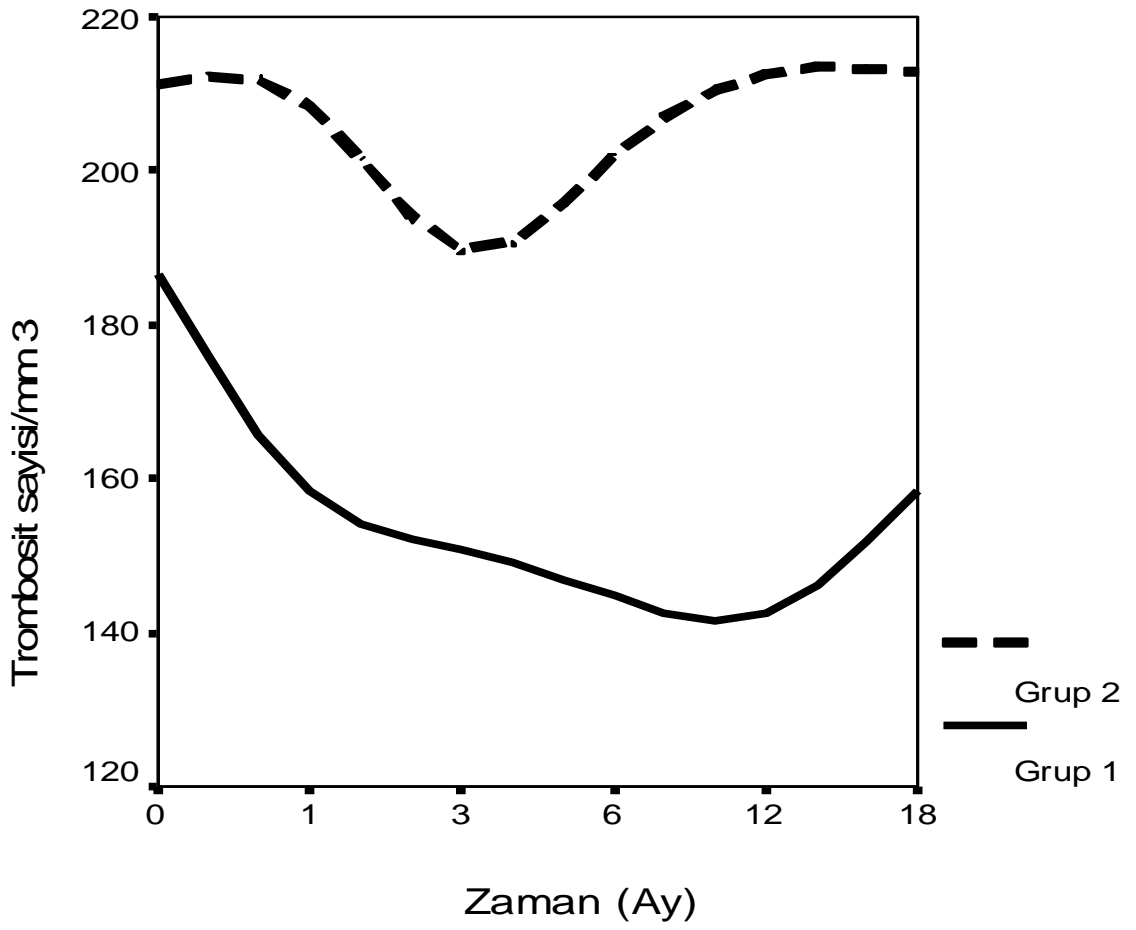


Şekil 4. Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı cevap esnasında ALT değerlerindeki değişiklikler. Grup 1: Peginterferon alfa 2a, Grup 2: Peginterferon alfa 2b, ALT: Alanin aminotransferaz.



Şekil 5. Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı cevap esnasında nötrofil sayısındaki değişiklikler

Grup 1: Peginterferon alfa 2a, Grup 2: Peginterferon alfa 2b.



Şekil 6. Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı cevap esnasında trombosit sayısındaki değişiklikler. Grup 1: Peginterferon alfa 2a, Grup 2: Peginterferon alfa 2b.

5. TARTIŞMA

KHC dünyanın ve ülkemizin önemli sağlık sorunlarından biridir. Gelişmiş ülkelerde akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem sirozun %40'ından HCC'nin %60'ından sorumlu olup karaciğer transplantasyonunun %30'unu HCV enfeksiyonu oluşturmaktadır. Dünya nüfusunun %3'ü HCV ile enfektedir. Özellikle HBV enfeksiyonunun az görüldüğü, gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonu ciddi bir problemdir (2,77). HCV enfeksiyonunun bulaşması, başlıca parenteral yolla olmaktadır ve olguların yarısından çoğunda enfeksiyonun kazanılmasından bu yol sorumludur. Diğer yandan, parenteral olmayan yolla bulaşma şekilleri tanımlanmışsa da, olguların %30'unda bulaşma yolu belirlenememiştir (78,79).

Henüz HCV enfeksiyonu için tam etkili bir tedavi bulunmuş değildir. Fakat mevcut tedaviler içinde en etkin olanı klasik İFN alfa veya PEG-İFN alfa ile ribavirinin kombinasyonudur. Klasik İFN'lar haftada 3 kez sabit bir dozda uygulanması, hastalar için oldukça sıkıntı verici bir durum oluşturmaktadır. Bununla birlikte tedavi sırasında virolojik reaktivasyon (breakthrough) ve sonrasında nüks oluşabilmektedir. Tek başına klasik İFN ile KHC enfeksiyonunda tedaviye yanıt oranı düşük olup (%10-20), relaps oranı yüksektir (80). İFN'a ribavirinin eklenmesiyle %41-47 oranında kalıcı virolojik yanıt elde edilmektedir. Elde edilen yanıt uzun süreli gibi gözükmemekte olup güçlü ve uzun süreli yararlarla ilişkilidir (81,82). Çeşitli antiviral ajanlarla kombine protokollerin uygulanması ile kalıcı yanıt oluşturma çalışmaları devam etmektedir ve yeni ajanlar denenmektedir (83).

Klasik İFN ve ribavirin kombinasyonu verilerek yapılan bir başka alışmada, 24 haftalık tedavi sonunda %31 kalıcı virolojik yanıt elde edilmiş, 48 hafta tedavi verilen hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranı %38 olarak bulunmuştur. Aynı hasta gruplarında histolojik iyileşme oranı, 24 haftalık kombine tedavi alan hastalarda %57, 48 hafta tedavi alanlarda ise %61 olarak saptanmıştır (84). Leblebicioğlu ve arkadaşlarının (85) çok merkezli

çalışmasında KHC'li 26 hastada İFN monoterapisi ile tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt ile kalıcı yanıt sırasıyla %65,3, %46.1 ve %26.9 olarak bildirilmiştir.

Virüs üzerinde sabit bir baskı oluşturmak ve ilaç uygulama sıklığını azaltmak amacıyla PEG-İFN formülasyonları geliştirilmiştir. Protein pegilasyonu ilacın klirensini geciktirir ve İFN'a karşı gelişen immünojeniteyi azaltır. Sağlanan uzun plazma yarılanma ömrü, ilacın etkinliğini artırmakta ve dozların daha az sıklıkta uygulanmasına imkan vermektedir. Yeni İFN moleküllerinin avantajları, hasta uyumunu ve cevap oranını etkilemiştir. Son yıllarda PEG-İFN'ların iki farklı tipi klinikte kullanılmaya başlanmıştır. PEG-İFN alfa 2a 40 kD, 2b ise 12 kD ağırlığa sahiptir. PEG-İFN alfa 2b'nin vücut sıvılarına dağılımı, PEG-İFN alfa 2a' dan daha fazladır (86).

Son yıllarda kullanılmaya başlanan ve ülkemizde de ruhsatlandırılan PEG-İFN ile kalıcı yanıt oranları daha da artmıştır. Avrupa ve Amerikada yapılan çalışmalarda, KHC'li hastalarda kalıcı viral yanıt İFN ve ribavirin kombinasyonuna göre peginterferon+ribavirin kombinasyonunda daha fazla olduğu gösterilmiştir (9,87). Klasik İFN ve ribavirin kombinasyonu ile KHC'li hastaların %44 de kalıcı viral yanıt elde edilirken, PEG-İFN ve ribavirin ile bu oran %56 olarak rapor edilmiştir (88). Yine yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada PEG-İFN ve ribavirin kombinasyonu ile kalıcı viral yanıtın %54 olduğu bildirilmektedir (89). Bu bilgiler ışığında PEG-İFN ve ribavirin kombinasyonu, KHC tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilmiştir.

KHC hastalarına yalnız başına 48 hafta boyunca PEG-İFN alfa verildiğinde, sürekli virolojik cevap oranı, standart İFN'dan yaklaşık iki kat daha fazladır. Ancak PEG-İFN alfa monoterapisi kesildikten sonra, nüks oranları yüksek olup HCV genotip 1 virüsüyle enfekte hastaların çoğunda sürekli virolojik yanıt sağlanamamaktadır. Ayrıca PEG-İFN alfaya ribavirin ilavesi ile tedaviden sonra gelişebilecek nüks riskini azaltmaktadır (90,91).

Çeşitli çalışmalarda, PEG-İFN ve ribavirin kombinasyonu, klasik İFN ve ribavirin kombinasyonuna göre oldukça etkili olduğu açık bir şekilde kanıtlanmıştır (9, 92). Stephanos ve ark (92), genotip 1 KHC’de 48. hafta sonunda kalıcı viral yanıt oranını PEG-İFN alfa 2a grubunda % 63, standart İFN grubunda % 52 bulmuştur. Ancak genotip 2 ve 3 hastalarında kalıcı viral yanıt açısından gruplar arasında bir fark görülmemiştir. Michael ve arkadaşları (9) PEG-İFN alfa 2b + ribavirin, klasik İFN + ribavirin ve tek başına PEG-İFN alfa 2b alanlarda kalıcı virolojik yanıt oranlarını sırasıyla %56, %44 ve %29 saptamışlardır. HCV genotip 1 hastalarda ise oranları sırasıyla %46, %36, %21 bulmuşlardır. Diğer taraftan aynı çalışmada, genotip 2 ve 3’ te kalıcı viral yanıt oranları, bütün gruplarda %80 olarak bulunmuştur. Bahsedilen çalışmalarda, PEG formlarının klasik İFN’lara göre daha üstün oldukları ortaya konmuştur.

Yenice ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (93), KHC hastaları iki gruba ayrılmış, PEG-İFN 2a ve 2b ile birlikte ribavirin kombinasyon tedavisi verilmiş. Çalışma sonunda, PEG-İFN alfa 2a grubundaki hastalarda, tedavi sonu viral yanıt %75.7, kalıcı viral yanıt %48.6 , PEG-İFN 2b grubunda ise sırasıyla %73, %35.1 olarak bulunmuştur. Ancak gruplar arasında, tedavi sonu viral yanıt ve kalıcı viral yanıt açısından istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır. Karaca ve ark (94), *naive* KHC’li 18 hastaya PEG-İFN + ribavirin (9’una PEG-İFN 2a, 9’una PEG-İFN 2b) başlamış, tüm grupta tedavi sonu yanıt oranını, %83 bulmuştur. Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda, KHC’li hastalarda PEG-İFN 2a veya 2b ile birlikte ribavirin kombinasyonunda tedavi sonu başarı oranı, literatüre göre yüksektir.

Çalışmamızda, KHC’li hastalarda PEG-İFN alfa 2a ve 2b ribavirin ile kombine edilerek verilen viral yanıtlar karşılaştırıldığında, tedavi sonu viral yanıt; PEG alfa 2b ve 2a gruplarında sırasıyla %62.5 ve %85.7 idi. Kalıcı yanıt ise; PEG-İFN alfa 2b grubunda %62.5, PEG-İFN alfa 2a grubunda ise %85.7 idi. Bizim çalışmamızda genotip dışında kalıcı viral

yanıtı olumlu etkileyebilecek (kadın cinsiyet, genç yaş ve düşük viral yük baskınlığı) veya olumsuz etkileyebilecek faktörler (koenfeksiyon varlığı, yüksek vücut kitle indeksi ve karaciğer biyopsilerinde hepatosteatoz baskınlığı) yoktu. HCV’de kalıcı viral yanıt oranlarını etkileyen en önemli faktörlerden biri virüsün genotipidir. Genotip 2 ve 3 ile enfekte olanlarda tedaviye verilen yanıt oldukça yüksektir (9, 95). Çalışmamızdaki yüksek kalıcı viral yanıt oranları, belki de bölgemizde HVC genotiplerinin Türkiye genelinden farklı olabileceğine bağlanabilir. Yenice ve arkadaşlarının (93) yaptığı çalışmadan farkımız olgularımızın daha önce tedavi almamış olmasıdır.

Dünyada, herbiri alt tipler içeren, en az 6 ana HCV genotipi tanımlanmıştır. HCV genotiplerinin dağılımında belirgin bölgesel farklılıklar görülmektedir. HCV genotip 1,2 ve 3’ün dünya genelinde yaygın olsa da dağılımları coğrafi bölgelere göre değişebilmektedir (96). Ayrıca farklı HCV genotiplerinin, KHC olgularının İFN tedavisine verdikleri yanıtı da etkiledikleri bilinmektedir (97).

KHC’de tedaviye kalıcı yanıt, başlıca genotip ve serum HCV-RNA düzeylerine bağlıdır. Klasik İFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile kalıcı yanıt oranı genotip 2 ve 3 ile enfekte olan hastalarda %60, genotip 1 ile enfekte ve viral yükü düşük hastalarda ise %35’dir (98). Tek başına klasik İFN ile kalıcı yanıt oranı genotip 2 veya 3 ile enfekte hastalarda yaklaşık %30, genotip 1 ile enfekte olanlarda %5’dir (99). Genotip 1 ve viral yükü yüksek hastalarda kalıcı yanıt, tedavi süresine bağlıdır. Hastalarda tedavi süresi, viral yük ve genotipe göre düzenlenmelidir. Genotip 2 ve 3 ile enfeksiyon söz konusu ise viral yüke bakılmaksızın 6 ay tedavi önerilir. Genotip 1’de ise viral yük 2 milyon kopya/mL’den düşükse 6 aylık tedavi, viral yük 2 milyon kopya/mL’den yüksek ise 12 aylık tedavi önerilmektedir. Genotip tayin imkanı yok ise, ülkemizde de gözlemlendiği gibi, genotip 1 enfeksiyonunun baskın olduğu bölgelerde KHC’de kombine ve uzun süreli tedavi ampirik uygulanabilir (99,100).

PEG-İFN ve ribavirin kombinasyonu verilerek yapılan çalışmalarda, kalıcı viral yanıt genotip 1 hastaların %46'sında, genotip 2,3 hastalarında ise %76'sında saptanmıştır. Aynı çalışmada genotip 4 tespit edilen hastalarda kalıcı viral yanıt %77 olarak bulunmuştur (101). Yakın bir zamanda yapılan bir başka çalışmada, genotip 4'te kalıcı viral yanıtın, genotip 2 ve 3'e benzer olduğu bulunmuştur (102). Shobokshi ve ark (103) yaptığı bir çalışmada genotip 4 KHC hastalarında PEG-İFN ve ribavirin ile tedavi sonu viral yanıt %77, kalıcı viral yanıtı ise %50 olarak saptanmıştır. Bu oranlar klasik İFN ve ribavirin kombinasyonunda sırasıyla %43 ve %30 olarak bulunmuştur.

Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı yanıtları serum ALT düzeylerine göre karşılaştırıldığında, birinci gruptaki hastaların 11'inde (%78.5), ikinci gruptaki hastaların ise tamamında ALT düzeyleri normal düzeye inmiştir. Tedavi sonu ve takiplerde ortalama ALT düzeylerinin farklı olması, grup II'deki yüksek ALT'li 3 hastada yan etkiler ve uyumsuzluk nedeniyle tedavinin erken dönemde sonlandırılmasına bağlanabilir.

KHC'li hastalarda tedavi yanıtını olumlu etkileyen faktörler; kısa enfeksiyon yaşı, genç yaş, düşük vucut ağırlığı, bayan cinsiyet, biyopside sirozun ve köprüleşme fibrosisin olmaması, HCV-RNA (<2.000.000 kopya/ml) düzeyinin düşük olması, genotip 2 veya 3 ile enfeksiyon ve hepatik demir yükünün düşük olmasıdır (104,105). Nüksün en önemli sebebi, karaciğerde ve karaciğer dışı hücrelerde (monosit, makrofaj, dentritik hücreler vs.) HCV-RNA'nın varlığıdır (106).

Çalışma grubunda tedaviye yanıt alınamayan toplam 8 hastanın tümünde yaşı 40' in üzerinde olması literatür ile uyumludur. Cinsiyet farkının olmamasının nedeni bilinmemektedir. Tüm grupta düşük fibrozis skoru, tedavi başarısını arttırmış olabilir. Literatür bilgilerinin tersine, çalışmamızda viral yükü fazla olanlarda kalıcı viral yanıtın yüksek oluşu alkol kullanmama, çevresel veya genetik faktörlere bağlı olabilir.

Hepatit C sitopatik etkisiyle, direkt olarak karaciğer hasarı ve kriyoglobulinemi, siyaloadenit, liken planus ve tiroid bozuklukları gibi ekstrahepatik bulgulara neden olmaktadır (107). KHC'ye tiroid fonksiyon testleri bozuklukları ve otoimmün tiroid hastalıkları eşlik edebilir. Ayrıca KHC'li hastalarda, İFN tedavisinin yan etkisi olarak da tiroid otoantikörleri ve otoimmün tiroidit gelişebilir (108). Ayrıca İFN tedavisi alan bazı KHC'li hastalarda, hem tiroid fonksiyon bozukluğu hem de antitroglöbulin antikor pozitifliği saptanmıştır (109).

Hastalarımız, tedavi öncesi HCV ile ilişkili olabilecek ekstrahepatik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, 30 hastanın 1'inde hipotroidi saptandı. Hipotroidisi olan bu olgu, tedavi öncesi ötroidikti. Hastalarımızın hiç birinde, tedavi sırasında tiroid fonksiyon testlerinde herhangi bir bozukluk izlenmedi.

Karaciğer glukoz metabolizmasında, önemli görevler üstlenmektedir. Karaciğer hastalıklarında, hepatik karbonhidrat metabolizması bozulmaktadır. HCV enfeksiyonu ile diyabetes mellitus arasında yakın bir ilişki olduğu öne sürülmektedir. İlk kez 1994 yılında, Allison tarafında KHC enfeksiyonunda, diğer nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalarına göre diyabetes mellitus insidansı yüksek bulunmuştur (110). Daha sonra yapılan çalışmalar da bu gözlemi desteklemiştir (111,112). KHC'li olgularda, diyabetes mellitus sıklığı çeşitli serilerde %21-39 arasında bildirilmiştir (112,113). HCV enfeksiyonunun diyabetes mellitus gelişimi için bir risk faktörü olarak ileri sürülmesi, diyabetes mellitus ile HCV enfeksiyonu arasındaki ilişki net değildir. Bizim çalışmamızda, 30 hastanın 4'ünde başlangıçta, 2'sinde takiplerde tanı konan tip II diyabetes mellitus mevcuttu. İnsulin veya oral antidiyabetik ile tedavi edilen bu hastaların kan şekerleri regüle seyretti.

İFN ile tedavi edilen tüm hastalarda ilk enjeksiyondan 6-8 saat sonra akut grip benzeri bulgular görülmektedir. En yaygın semptomlar ateş, soğuk algınlığı, halsizlik, artralji, taşikardi ve iştahsızlıktır. Bu semptomlar, tedavi başlangıcından 1-2 hafta sonra azalır.

Ancak, yorgunluk, apati, kognitif ve davranış değişiklikleri tedavinin bir kaç haftasından sonra gelişir. Sık görülen diğer yan etkiler, saç dökülmesi, sırt ağrısı, bulantı ve ishaldir (114).

İFN ile tedavi sırasında en sık doz düzenlemesi gerektiren yan etkiler, lökopeni ve trombositopenidir. Orta derecede anemi, granülositopeni ve trombositopeni en sık bulgulardır. Fakat tedavinin kesilmesine neden olabilecek bu hematolojik değişiklikler nadirdir. Vakaların %20'sinde doz azaltılması, %5'inde ilacın kesilmesi gerekmektedir (115). Her iki grupta da takiplerde hem nötrofil hem de trombosit sayılarında belirgin düşüş izlendi. Bu düşüş tedavi kesildikten 6 ay sonraya kadar da devam etti. Tedavi sırasında gelişen nötropeni nedeniyle grup 1 de 6 hastada (%42), grup 2 de 3 (%18.7) hastada kısa süreli doz ayarlaması yapıldı.

İFN tedavisi esnasında, hastaların yaklaşık olarak %33 'ünde parestezi, konfüzyon, afazi, kortikal körlük, delirium ve ataksi gibi nörolojik yan etkiler ve ekstrapiramidal sendromlar bildirilmektedir (116). Hem HCV enfeksiyonu hem de İFN tedavisi ile ilişkili nöropsikiyatrik semptomlar olduğunu rapor eden birçok çalışma mevcuttur. Hepatit C'nin hem akut hem de kronik evresinde halsizlik, yorgunluk ve depresif semptomlar sık bir şekilde rapor edilmektedir (114). İFN tedavisine bağlı olarak %2-30 oranında depresif semptomlar gelişebilmektedir (117). Bizim olgularımızdan grup 1 de 3 hastada, grup 2 de ise 4 hastada tedavi gerektirecek düzeyde depresif yakınmalar gelişti ve psikiyatrist ile işbirliği halinde tedaviye devam edildi. HCV tedavisi esnasında gelişebilecek nöropsikiyatrik semptomlar açısından psikiyatristler ile işbirliği halinde olmak gerekir.

Literatürde PEG-İFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile KHC'li hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranı %54-63 olarak bildirilmektedir (9). Biz, *naive* KHC'li tüm grupta kalıcı yanıt oranını %73 olarak tespit ettik. PEG-İFN ve ribavirin kombinasyon alan hastalarda tedavi sonu yanıt oranları literatüre göre oldukça yüksek bulundu. Ancak çalışmamızda, KHC'li hastalarda kalıcı yanıt açısından, biri sabit dozda (alfa 2a), diğeri kiloya ayarlı (alfa 2b) verilen iki PEG-İFN molekülü arasında bir fark bulunmadı. Ayrıca çalışmamızdaki,

KHC'li hastalarda PEG-İFN alfa 2a ve 2b 'nin tedavi sonu başarı oranları, ülkemizde yapılan çalışmalarla benzerdir (93,94).

Sonuç olarak; KHC'li hastalarda PEG-İFN alfa 2a veya 2b 'nin ribavirin ile kombinasyonunda, klasik İFN'lara göre kalıcı viral yanıt fazla olmasına karşın, etkinlik ve yan etki açısından iki ayrı PEG-İFN molekülü arasında anlamlı bir fark yoktur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik hepatit C (KHC) tedavisinde interferon (İFN) alfa uzun yıllar kullanılmış; yanıtın düşüklüğü, nüks oranının fazlalığı ve tedavi maliyetinin yüksekliği nedeni ile kullanımı sık sık sorgulanmıştır. KHC’de 6 aylık klasik İFN monoterapisine uzun süreli virolojik yanıt %15 oranındayken, tedaviye ribavirin eklenmesi ile bu oran %40’a yükselmiştir. Son yıllarda, polietilenglikol (PEG) molekülü eklenmiş İFN formları (PEG-İFN alfa 2a ve PEG-İFN alfa 2b), yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. PEG-İFN ve ribavirin kombinasyonu ile uzun süreli yanıt oranı %54–63 ‘e kadar çıkmıştır.

Çalışmamızda, *naive* KHC’li tüm grupta, kalıcı yanıt oranını %73 olarak tespit ettik. PEG-İFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda, tedavi sonu yanıt oranları literatüre göre oldukça yüksek bulundu. Ancak çalışmamızda, KHC’li hastalarda kalıcı yanıt açısından, biri sabit dozda (alfa 2a), diğeri kiloya ayarlı (alfa 2b) verilen iki PEG-İFN molekülü arasında bir fark bulunmadı. Ayrıca çalışmamızdaki, KHC’li hastalarda PEG-İFN alfa 2a ve 2b ’nin tedavi sonu başarı oranları ülkemizde yapılan çalışmalarla benzerdir. Sonuç olarak; KHC’li hastalarda PEG-İFN alfa 2a veya 2b ‘nin ribavirin ile kombinasyonunda, klasik İFN’lara göre kalıcı viral yanıt fazla olmasına karşın, etkinlik ve yan etki açısından iki PEG-İFN molekülü arasında anlamlı bir fark yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ökten A. hepatitis C infeksiyonu (giriş) Viral Hepatit 2001, Ed. K. Kılıçturgay, **Viral Hepatitle Savaşım Derneği**, Nobel Tıp kitabevi, İstanbul, 2001;180-1.
2. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. **Semin Liver Dis** 2000;20:1-16.
3. Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. **Pharmacokinet** 1990;19:390-9.
4. Younossi ZM, Signer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha 2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. **Hepatology** 2000;31:807-8.
5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. **N Engl J Med** 1998;339:1485-92.
6. Michael W. Fried, Mitchell L, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virüs Infection. **N Engl J Med** 2002;347:975-82.
7. Delgado C, Feancis G, Fisher D. The uses and properties of PEG-linked proteins. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst** 1992;9:249-304.
8. Katre N. immunogenicity of recombinant IL-2 modified by covalent attachment of polyethylene glycol. **J Immunol** 1990;144:209-13.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. PEG-interferon Alfa-2B plus ribavirin compared to interferon Alfa-2B plus Ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. **Lancet** 2001;358:958-65.

10. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. **N Engl J Med** 2001;345:41-52.
11. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. **Hepatology** 2002;36:21-9.
12. Abcioğlu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, Simmonds P. The distrubition of hepatitis C virüs genotypes in Turkish patients. **J Viral Hep** 1995;2:297-301.
13. Esteban JI, Talawara JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E, Martin-Vega C, Rosell M, Allende H, Vidal X, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virüs. **Ann Intern Med** 1991;115:443-9.
14. Mıstık R, Balık İ, Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Viral hepatit 2001, Ed. K. Kılıçturgay, 1. Bölüm. **Viral Hepatitle Savaşım Derneği**, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001;9-55.
15. Di Bisceglie AM, Hepatitis C. **Lancet** 1998;251:351-5.
16. Akkiz H. HCV’ü epidemiyolojisi ve korunma. **Viral Hepatit** 1998;149.
17. Jochen ABB. Occipationally acquired hepatitis C virüs infection. **Lancet** 1992;339:304.
18. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, De Mattos A, Buck BE, Quan S, Olson L, Burke GW, Nery JR, Esquenazi V, et al. Detection of hepatitis C virüs infection among cadaver organ donors: evidence for low transmission of disease. **Ann Intern Med** 1992;117:470-5.
19. Çakaloğlu Y. Hepatit C virüs infeksiyonu epidemiyolojisi. **Viral Hepatit** 1994;29:551-6.
20. Akahane Y, Aikawa T, Sugai Y, Tsuda F, Okamoto H, Mishiro S. Transmission of HCV between spouses. **Lancet** 1992 ;339 :1059-60.
21. Akkiz H, Çolakoğlu S, Ergün Y, et al. Sexual transmission of hepatitis C virüs. 7th **ICID** 1996.

22. Granovsky M, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE, Landesman SH, Rubinstein A, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Hepatitis C virüs infection in the mothers and infants cohort study. **Pediatrics** 1998;102:355-9.
23. Wejstal R. Sexual transmission of hepatitis c virüs. **J Hepatol** 1999;31:92-5.
24. Zucotti GV, Ribero ML, Giovannini M, et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virüs. **J Pediatr** 1995;127:278-80.
25. Takahashi M, Yamada G, Tsuji T. Intrafamilial spread of hepatitis C virüs. **Gastroenterol Jpn.** 1991;26:483-8.
26. Mondello P, Patti S, Vitale MG, D'Accardo AM, Spano C. Anti-HCV antibodies in household contacts of patients with cirrhosis of liver-preliminary results. **Infection** 1991;20:51-2.
27. Bronowicki JP. Patients to transmission of hepatitis C during colonoscopy. **N Engl J Med** 1997;337:7.
28. Dienstag JL, NonA-NonB Hepatitis I. Recognition epidemiology and clinical features. **Gastroenterology** 1983;85:439-62.
29. Mert A, Şentürk H, Tabak F, et al. Anti-HCV (+) liği saptanan kan donörlerinin değerlendirilmesi. **II. Ulusal Hepatology Kongresi** 1997:14 (p.54).
30. Şentürk H. HCV'nin klinik bulguları ve tanı. **Viral Hepatit** 1998;162-5.
31. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. **J Hepatol** 1999;31:17-24.
32. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y ve ark. Karaciğer sirozunun etiyojisi (1052 vaka analizi). **TKI Gastroenterohepatoloji** 1995;6 :45-8.
33. Tabor E, Gerety RJ, Drucker JA, Seeff LB, Hoofnagle JH, Jackson DR, April M, Barker LF, Pineda-Tamondong G. Transmission of NonA-NonB hepatitis from man to chimpanzee. **Lancet** 1978;1:463-6.

34. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood born NonA-NonB viral hepatitis genome. **Science** 1989;244:359-362.
35. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcome after transfusion associated hepatitis C. **N Eng J Med** 1995;332:1463-6.
36. Alter JH, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C infection: A prospective on long-term outcome. **Seminars in Liver Disease** 2000;20:17-35.
37. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virüs genotypes and quasispeices. **Seminars in Liver Disease** 2000;20:103-26.
38. Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatitis injury and viral persistence. **Hepatology** 1999;30:595-601.
39. Lai ME, Mazzoleni AP, Argiolu F, De Virgilis S, Balestrieri A, Purcell RH, Cao A, Farci P. Hepatitis C virüs in multiple episodes of acute hepatitis in polytransfused thalassemic children. **Lancet** 1994;343:388-90.
40. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, Realdi G. Long-term follow-up of NonA-NonB (type C) posttransfusion hepatitis. **J Hepatol** 1992;16:273-81.
41. Power JP, Lawlor E, Davidson F, Yap PL, Kenny-Walsh E, Whelton MJ, Walsh TJ. Hepatitis C viremia in recipient of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. **Lancet** 1994;344:901-5.
42. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Gerber MA, Sampliner RE, et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. **N Eng J Med** 1992;327:1899-905.
43. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. **Am J Gastroenterol** 1993;88:240-5.

44. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion associated hepatitis C. **N Eng J Med** 1995;332:1463-6.
45. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, Hollinger FB, Gitnick G, Knodell RG, Perrillo RP, et al. Long-term mortality after transfusion-associated NonA-NonB hepatitis. **N Eng J Med** 1992;327:1906-11.
46. Seeff LB, Hollinger FB, Wright EC, et al. NHLBI Study Group. Long-term morbidity of transfusion-associated hepatitis C. **Hepatology** 1998;28:407A.
47. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virüs clinical, biochemical, virologic and histologic features. **Ann Intern Med** 1995;123:330-7.
48. Keny-Walsh E. Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immunoglobulin. **N Eng J Med** 1999;340:1228-33.
49. Gordon Sc, Eloway RS, Long JC, Dmuchowski CF. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion vs. intravenous drug use. **Hepatology** 1993;18:1338-43.
50. Davis GL, Lau JYN. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. **Hepatology** 1997;26:122.
51. Di Bisceglie AM, Goodman DZ, Ishak KG, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic hepatitis. **Hepatology** 1991;6:969-74.
52. Thursz M, Rhiannon Y, Goldin R, Trepo C, Thomas HC. Influence of MEIC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virüs. **Lancet** 1999;354:2119-24.
53. Bellentani SW, Pozatto G, Saccocico G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virüs related liver disease in the general population: Report from the Dionysos study. **Gut** 1999;44:874-80.

54. Sarioğlu M. HCV infeksiyonunda ekstrahepatik sendromlar. **Gastroenterohepatoloji** 2001;12: 137-40.
55. West SG. Rheumatologic manifestations of hepatobiliary diseases. *GI/Liver Secrets*. Ed. McNally PR. Hanley& Belfus, Inc. 2001, Philadelphia. 161-5.
56. Tözün N. Hepatit C infeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular. Hepatit C tanı ve tedavisi “Ulusal Uzlaşma Toplantısı”. 1999, 111. **Ulusal Hepatoloji Kongresi**, Istanbul
57. Wong VS, Egner W, Elsey T, Brown D, Alexander GJ. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virüs infection. **Clin Exp Immunol** 1996;104:25-3 1.
58. Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L, Francesconi R, Cuccia M, Ferri S, Bianchi FB. Haplotype HLAB8, DR3 confers susceptibility to HCV related cryoglobulinemia. **Blood** 1998;91:2062-6.
59. Daghestani L, Pomery C. Renal manifestations of hepatitis C infection. **Am J Med** 1999;106:347-54.
60. Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, Wright TL, Brecher ME. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virüs in polyarteritis nodosa. **J Rheumatol** 1993;20:304-9.
61. Pozatto G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virüs infection and mixed cryoglobulinemia. **Blood** 1994;84 3047-53.
62. Dupin N, Chosidov O, Frances C, et al. Icterus planus after interferon alpha therapy for hepatitis C. **Eur J Dermatol** 1994;4:435-6.
63. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, Mal F, Callard P, Beaugrand M. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis C virüs liver disease. **Lancet** 1992;339:321-3.

64. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virüs infection. **Hepatology** 1999;29:328-33.
65. Ergün Y, İşıksal F, Akkız H ve ark. HCV (+) kronik karaciğer hastalarında diyabetes mellitus sıklığı. **IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi**, İstanbul. Özet kitabı, S:132.
66. Uzunalimoğlu Ö, Bozkaya H, Çetinkaya H, ve ark. Behçet hastalığı ve hepatit C virüsü arasında bir ilişki var mı? **Turkish J Gastroenterology** 1998;9:10-13.
67. NIH Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. **Hepatology** 1997;26 (suppl.1):2-10.
68. Consensus Statement "EASL İnternational Consensus Conference on Hepatitis C". **J Hepatol** 1999;30:956-61.
69. Çakaloğlu Y. Kronik viral hepatitlerde güncel tedavi ve izlem, **4. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi**, 25-29 Eylül 2002, Antalya, Kongre Kitabı 24-7.
70. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. **J Hepatol** 1990;1:5-10.
71. Lee W M. Hepatitis B virüs infection. **N Engl J Med** 1997; 337: 1733-45.
72. Leblebicioğlu H. Hepatit B virüs mikrobiyolojisi, patogenez, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. İn: Usluer G (ed). A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler. **Modern Tıp Seminerleri**. Güneş Kitabevi, Ankara 2002: 16-23.
73. Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Meta-analaysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Efects of dose and duration. **Hepatology** 1996;24:778-89.
74. Çakaloğlu Y. Hepatit C tedavisi. İn: Uzunalimoğlu Ö, Mas MR, Ünal T, Koçar İH. (eds). **Hepatobiliyer Hastalıklar**. GATA Basımevi, Ankara 2002:120-129.

75. DiBisceglie AM, MacHutchinson JG, Rice CM. New therapeutic strategies for hepatitis C. **Hepatology** 2002;35:224-31.
76. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **J Hepatol** 1995;22:696-9.
77. Alter MJ, Gerety RJ, Smallwood L, et al. Sporadic non-A, non-B hepatitis; frequency and epidemiology in the urban United States population. **J Infect Dis** 1982;145:886-893.
78. Pradat P, Trepo C. HCV: Epidemiology, modes of transmission and prevention of spread. **Bailliere's Clin Gastroenterol** 2000;20:201-210.
79. Thomas DL. Hepatitis C. Epidemiologic quandaries. **Clin Liver Dis** 2001 ;4 :955-968.
80. Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta analysis of interferon alpha-2b trials. **Hepatology** 1997; 26: 83-8.
81. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. **N Engl J Med** 1998; 339: 1485-92.
82. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus, International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). **Lancet** 1998; 352: 1426-32.
83. Belouqui O, Preito J, Suarez MGB, Qian CH, Garcia N, Civeira MP. N-acetyl cysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatitis C: a pilot study. **J Interferon Res** 1993;13:279-82.

84. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. **N Engl J Med** 1998;339:1485-92.
85. Leblebicioğlu H, Sünbül M, Aydın K ve ark. Kronik Hepatit B ve Kronik Hepatit C hastalarında interferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi. **Flora** 2001;6:159-163.
86. Shiffman ML. Pegylated interferons: What role will they play in the treatment of chronic hepatitis C? **Curr Gastroenterol Rep** 2001;3:30.37.
87. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy RK, Wright TL, Lin A, Hoffman J, De Pamphilis J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. **N Engl J Med** 2000; 343: 1673–80.
88. National Institutes of Health. NIH Consensus Development Conference Statement. Proceedings of the Management of Hepatitis C; 2002, June 10–12; Bethesda MD. **Gastroenterology** 2002; 123: 2082–99.
89. Al-Faleh FZ, Huraib S, Sbeih F, al-Karawi M, al-Rashed R, al-Mofleh IA, Sougiyyah M, Shaheen M, Ramia S. Hepatitis C genotypes in patients with chronic liver disease and haemodialysis patients from Saudi Arabia. **J Viral Hepatitis** 1995;2: 293–6.
90. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. **N Engl J Med** 2000; 343: 166672.
91. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK; Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to

- interferon alpha-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. **Hepatology** 2001; 34: 395–403.
92. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon- alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. **Ann Intern Med** 2004; 140: 346-55.
93. Yenice N, Ozgur M, Gümrah M, Arıcan N. The efficacy of peglated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. **Turk J Gastroenterol** 2006;17:94-98.
94. Karaca C, Sökmen M, Akbayır N, Özdil K, Erdem L, Kesici B, Demirsoy H, Ersoy Ö, Yılmaz B, Alataş C. Pegile interferon alfa ve ribavirin kombine tedavisi kullanan naif kronik C hepatitli hastalardaki tedavi sonu yanıtın değerlendirilmesi. **22. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi bildiriler kitabı** 2005;16:B109.
95. Hu KQ, Vierling JM, Redeker AG. Viral, host and interferon-related factors modulating the effect of interferon therapy for hepatitis C virüs infection. **J Viral Hepat** 2001; 8:1-18.
96. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virüs: Quasispecies and Genotypes. **Semin Liver Dis** 1995;15:41-63.
97. Mondelli MU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C virüs genotypes. **J Hepatol** 1999;31:65-70.
98. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris, 26-28 February 1999, consensus statement. **J Hepatol** 1999; 30: 956-961.
99. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. **J Hepatol** 2000;32:98-112.

100. Befeler AS, Di Bisceglie AD. Hepatitis B. **Infect Dis Clin North Am** 2000;14:617-632.
101. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virüs infection. **N Engl J Med** 2002; 347: 975–82.
102. Diago M, Hadziyannis S J, Bodenheimer H Jr., et al. Optimized virological response in genotype 4 chronic hepatitis C patients treatment with peginterferon alfa-2a (40 KD) (pegasys) in combination with ribavirin (RBV). **Hepatology** 2002; 36: 364.
103. Shobokshi O, Emmanuel KS, Shakni L, et al. Combination therapy of peginterferon alpha-2a (40 kd) (pegasys) and ribavirin (Copeguss) significantly enhance sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 4 patients with Saudi Arabia. Abstract 996 (poster). **54th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases**, October 24–8, 2003, Boston, MA.
104. Balık İ, Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. Balık İ. (ed). Kronik hepatitler ve tedavide yenilikler. **Modern Tıp Seminerleri** 12. Güneş Kitabevi, Ankara 2000:34-55.
105. EASL International Consensus conference on Hepatitis C: Paris, 26-28 February 1999, consensus statement. **J Hepatol** 1999;30:956-61.
106. Çakaloğlu Y. Hepatit C tedavisi. In: Uzunalimoğlu Ö, Mas MR, Ünal T, Koçar İH. (eds). **Hepatobilyer Hastalıklar**. GATA Basımevi, Ankara 2002:120-9.
107. Uzunalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds) **Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını**, 2001:297-302.

108. Lunel F, Cacoub P. Treatment og autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virüs infection. **J Hepatol** 1999;31:210-6.
109. Çolak D, Gültekin M, Başustaoğlu A ve ark. Anti-HCV pozitif olgularda otoantikorlar. **Mikrobiyol Bül** 1996;30:65-8.
110. Allison MED, Wreghitt T, Chris R. Evidence for a link between hepatitis c virüs infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. **J Hepatol** 1994;21:1135-9.
111. Corania S, Rahilly SO, Alexander GJM. Chronic hepatitis C virüs infection and non-insulin dependent diabetes mellitus. **Gut** 1996;38:49.
112. Özyılkan E, Arslan M. Increased prevalance of diabetes mllitus in patients with chronic hepatitis C virüs infection. **Am J Gastroenterol** 1996;91:1480-81.
113. Mason AL, Lau JY, Hoang N. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virüs infection. **Hepatology** 1999;29:328-33.
114. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A Review. **Am J Psychiatry** 2000;157:867-76.
115. Akarca US. Hepatit B virüsü tedavisi. In: Uzınalimanoğlu Ö, Mas MR, Ünal T, koçar İH. (eds). **Hepatobilyer Hastalıklar**. GATA Basımevi, Ankara 20002:95-119.
116. Dusheiko G. Side effectds of alpha interferon in chronic hepatitis C. **Hepatology** 1997;26:1125-215.
117. Pariante C, Orru M, Baita A Farci M, Carpiniello B. Treatment with interferon alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. **Lancet** 1999;354:131-2.