T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Gastroenteroloji Bilim Dalı

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE RİBAVİRİNLE KOMBİNASYON HALİNDE VERİLEN PEGİLE İNTERFERON ALFA-2A veya PEGİLE İNTERFERON ALFA-2B TEDAVİ REJİMLERİNİN ETKİNLİĞİ ve TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Uzm.Dr.Göktuğ ŞİRİN

Gastroenteroloji Uzmanlık Tezi

KOCAELİ

2012

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Gastroenteroloji Bilim Dalı

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE RİBAVİRİNLE KOMBİNASYON HALİNDE VERİLEN PEGİLE İNTERFERON ALFA-2A veya PEGİLE İNTERFERON ALFA-2B TEDAVİ REJİMLERİNİN ETKİNLİĞİ ve TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Gastroenteroloji Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Göktuğ ŞİRİN

Proje No: KKAEK 2010/15 (19.01.2010 tarih ve 2/8 nolu etik kurul kararı ile)

Tez Danışmanı

Prof.Dr.Ömer ŞENTÜRK

KOCAELİ

2012

TEŞEKKÜR

Desteğini ve korumasını her zaman hissettiğim Sayın Rektörüm **Prof.Dr.Sezer Şener KOMSUOĞLU**'na, anlayış ve yardımları için Sayın Dekanım **Prof. Dr. Ali Demirci**'ye, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyerek, beni teşvik edip yönlendiren Sayın Hocam **Prof. Dr. Ahmet YILMAZ**'a, eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarımda her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan, son ana kadar hergün hayata dair farklı bir ders almamı sağlayan değerli hocalarım Sayın **Prof. Dr. Sadettin HÜLAGU**, **Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK** ve **Doç. Dr. Altay ÇELEBİ**'ye, tezimin hazırlanmasında, yazılmasında, tez hocam **Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK**'ün eşşiz katkılarına ilave olarak yardımlarını esirgemeyen **Prof.Dr.Yeşim GÜRBÜZ** ve **Doç.Dr.Murat SAYAN**'a, İstatistikle ilgili olarak verdiği katkı için kardeşim **Emre ŞİRİN**'e, asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen Hastanemiz Başhekimi **Prof.Dr.Nazım Mutlu**' ya ve Başhekim yardımcılarımıza, birlikte çalışıp, birlikte öğrendiğim, aynı ekibin parçası olmaktan her zaman mutluluk duyduğum **asistan arkadaşlarıma** ve tez hastalarım ile ilgili her türlü desteği veren **klinik personeline**, son olarak bu çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen, şu ana kadar bana güç veren, hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan **sevgili eşim ve aileme**, ama özellikle yazdığım aşağı yukarı her yazıyı büyük bir başarıyla imha ederek, yeniden ve yenidenyazmamı sağlamak suretiyle, en iyiye ulaşmamda çok önemli payı olan **küçük kızıma**, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Göktuğ ŞİRİN

İÇİNDEKİLER **Sayfa**

İÇİNDEKİLER DİZİNİ...……I

TABLO DİZİNİ……...II

ŞEKİL DİZİNİ…….III

GRAFİK DİZİNİ…….IV

KISALTMALAR……..V-VI

1.GİRİŞ VE AMAÇ……..1

2.GENEL BİLGİLER……. 2-35

2.1.HEPATİT C VİRÜSÜNÜN YAPISI……... ……..…..2-6

2.2.EPİDEMİYOLOJİ VE KORUNMA……..….6-7

2.3.BULAŞMA YOLLARI…… 7-10

2.4.İMMÜNOPATOGENEZ ……...11-12

2.5.PATOLOJİ…… ..12-13

2.6.KLİNİK ve DOĞAL SEYİR…..…….. ……..14-17

2.7.HASTALIĞIN CİDDİYETİNİ ETKİLEYEN KOFAKTÖRLER, EKSTRAHEPATİK TUTULUM……..17-20

2.8.TANI..... …..……...21-24

2.9.TEDAVİ..... ……..24-35

3.MATERYAL VE METOD……..... 35-40

3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....……..... .35

3.2.YÖNTEM……..... …… .36-39

3.3.TEDAVİYE YANIT KRİTERLERİ…… ……..…….40

3.4.İSTATİSTİK……...……... ……..40

4.BULGULAR…….…..... ……40-50

5.TARTIŞMA…… ……50-57

6.SONUÇ VE ÖNERİLER……..... 57-58

ÖZET……..59-60

SUMMARY……61-62

KAYNAKLAR…….…… …63-76

TABLO DİZİNİ

Tablo **Sayfa**

1. Kronik Hepatit C İçin Tanısal Önemi Olan Patoloji Bulguları 14

2. Kronik hepatit C'de tedaviye cevap kriterleri ve tanımlamalar…….....31

3. Kronik HCV Enfeksiyonunun,Kronik Böbrek Hastalıklarının Evresine Göre Tedavis**i**….33

4. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....…….37

5. Çalışmadan dışlanma kriterleri…….. ….37

6. Farklı skor sistemlerine göre fibrozisin evrelendirilmesi…….38

7. Modifiye Knodell histolojik aktivite indeksi (İshak) sınıflaması…….39

8. Çalışma Gruplarının Başlangıç Demografik, Biyokimyasal ve Histopatolojik Verileri.....41

9. Tedavinin Farklı Haftalarında ALT Düzeylerinin Gruplardaki Seyri.....44

10.Tedavi Grubunda Olup Karaciğer Biyopsisi Yapılmış Hastalarda SVR/ETR Sonuçları...45

11.Tedavi Öncesi Karaciğer Biyopsisi Yapılmayan Hasta Sayıları…….45

.

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil **Sayfa**

1. Hepatit C Virüsünün Şematik Görünümü ……..... 3

2. HCV Genomunun Organizasyonu ve Biyolojik Etkileri……..……. 4

3. Kronik Hepatit C'de Tedavi Algoritması ……30

GRAFİK DİZİNİ

Grafik **Sayfa**

1.Kronik Hepatit C Seyri……..23

2.Haftada 3 kez uygulanan standart interferonlarla tek doz uygulanan pegile interferonların haftalık serum düzeylerinin karşılaştırılması……....26

3.Tedavi başlanması sonrası geçen haftalar ve HCV-RNA seviyesinin seyri……30

4.Takip ve tedavi aşamaları ile HCV-RNA negatifliği arasındaki ilişki……42

5.Viral yüklerine göre farklı hasta grupları ve bu gruplarda elde edilen Tedavi sonu Cevap (ETR) ve Kalıcı Viral Cevap (SVR)……43

6.Tedavi gruplarında ALT düzeyindeki değişimler……....43

7.Takip ve tedavi aşamaları ile HCV-RNA Pozitifliği arasındaki ilişki……44

8.Tedavi gruplarında,tedavinin başarı şansını azaltan parametrelerin bulunma sıklığı…..46

9.Tedavi gruplarında modifiye Knodell Skalasına göre fibrozis oranları……. 46

10.Tedavi Grupları ve VKİ ……...47

11.Tedavi Başarısızlığı……....48

12.Beyaz küre sayısındaki değişiklikler……..48

13.Trombosit sayısındaki değişiklikler……...49

14.Tedavi süresince hemoglobin seviyelerindeki değişim……49

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AHC : Akut hepatit C

ALT : Alanin aminotransferaz

AMA : Anti-mitokondrial antikor

ANA : Anti-nükleer antikor

ANCA : Anti-nötrofil stoplazmik antikor

Anti-LKM 1-3 : Karacier-böbrek anti-mikrozomal antikoru

ASMA : Düz kas antikoru

ATA : Anti-tiroid antikor

b-DNA : "Branched" DNA

ELİSA : "Enzim linked immüno sorbent assay"

KOÜTF : Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

EVY (EVR) : Erken virolojik yanıt

HBV : Hepatit B virusu

HCV : Hepatit C virusu

HDV : Hepatit D virusu

HLA : Human lökosit antijeni

HIV : "Human immunodeficiency virus"

HVR : "Hypervariable region"

FN- : nterferon alfa

IRES : "Internal ribozomal entry site"

KHC : Kronik hepatit C

HVY (RVR): Hızlı viral cevap

TSVY (ETR): Tedavi sonu yanıt

KVY (SVR): Kalıcı virolojik yanıt

LDL : Low dansite lipoprotein

MÜ : Milyon Ünite

NK : Natural killer

NÖD : Negatif öngörü değeri

NS : “nonstructurel”

NTR : “Nontranslated region”

ORF : “Open reading frame”

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PEG FN-: Peginterferon alfa

RdRp : RNA bağımlı RNA polimerazı

RIBA : “Recombinant immünoblot assay”

STL : Sitotoksik T lenfosit

sT3 : Serbest triiyodotironin

sT4 : Serbest tiroksin

TLR : “toll like” reseptörleri

TMA : “transcription-mediated amplification”

TSH : Tiroid stimülan hormon

TSY : Tedavi sonu yanıt

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Uzun yıllar, parenteral yolla bulaştığı bilinen ve ‘’non-A non-B Hepatit’’ olarak tanımlanan hepatit etkeninin, Hepatit C virüsü (HCV) olduğu, 1989 yılında anlaşılmıştır (1). Hepatotropik bir flavivirüs olan HCV, karaciğerde akut veya kronik nekroinflamatuar hastalık nedeni olabilmektedir. Ana klinik özelliği, artmış hepatoselüler karsinom riski ve siroza yol açan ilerleyici hepatik fibrozis geliştirebilmesidir. 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’ından, hepatosellüler karsinomun % 60’ından sorumlu olması bir yana, karaciğer transplantasyonu gereksiniminin % 30’u HCV enfeksiyonuna bağlı problemler nedeniyle oluşmaktadır (1,2). Günümüzde ilaçlarla yapılan tedavilerle, virus çoğalmasının sürekli baskılanması durumunda hem siroz hem de karaciğer kanseri gelişiminin azaltılabileceği gösterilmiştir.

HCV’nin 6 genotip ve 80’den fazla alt tipinin olduğu bilinmektedir (3). Genotip 1, 2 ve 3 tüm dünyada yaygın bir şekilde görülmektedir. Ülkemizde en sık görülen formu ise, tedaviye verdiği cevap diğerlerine göre daha düşük düzeyde olan genotip 1b’dir (4).
Genotip 1, erkek cinsiyet, 45 yaşın üzerinde olma, yüksek viral yük, ileri evre fibrozis, alkolizm, immunsüpresif durumlar ve obezitenin de arasında bulunduğu çeşitli faktörlerin, kronik hepatit C’de tedaviye yanıtı olumsuz etkilediğine dair çok farklı yayınlar bulunmaktadır (5).

Kronik hepatit C (KHC) tedavisinde kullanımı, yanıtın düşüklüğü, nüks oranının fazlalığı ve tedavi maliyetinin yüksekliği nedeni ile sık sık sorgulanan interferon (İFN) alfanın 6 aylık klasik monoterapisine uzun süreli virolojik yanıt % 15 oranındayken, tedaviye ribavirin eklenmesi ile bu oranın % 40’a yükseldiği görülmüştür (6,7). Son yıllarda, yaygın olarak kullanılmaya başlanan, polietilenglikol (PEG) molekülü eklendiği için daha uzun yarılanma ömrü ve daha olumlu farmakokinetik özellikler kazanmış olan İFN formları (PEG-İFN alfa 2a ve PEG-İFN alfa 2b), tedaviye uyumu ve yanıt oranlarını arttırmıştır (8-10). PEG-İFN ve ribavirin kombinasyonu ile uzun süreli yanıt oranı % 54–63 ‘e kadar çıkmıştır (11).

Ülkemizde Pegile interferonlu kombinasyon rejimleri ile yapılan tedavinin, literatüre göre kimi zaman farklılık gösteren ve çok geniş sınırlar içersinde değişen sonuçları olduğuna dair bildirimler bulunmaktadır. Öte yandan pegile interferon ya da ribavirinin yeterli dozda veya süre boyunca alınmaması, tedavi sonuçlarını olumsuz etkileyen parametreler içinde en önemli

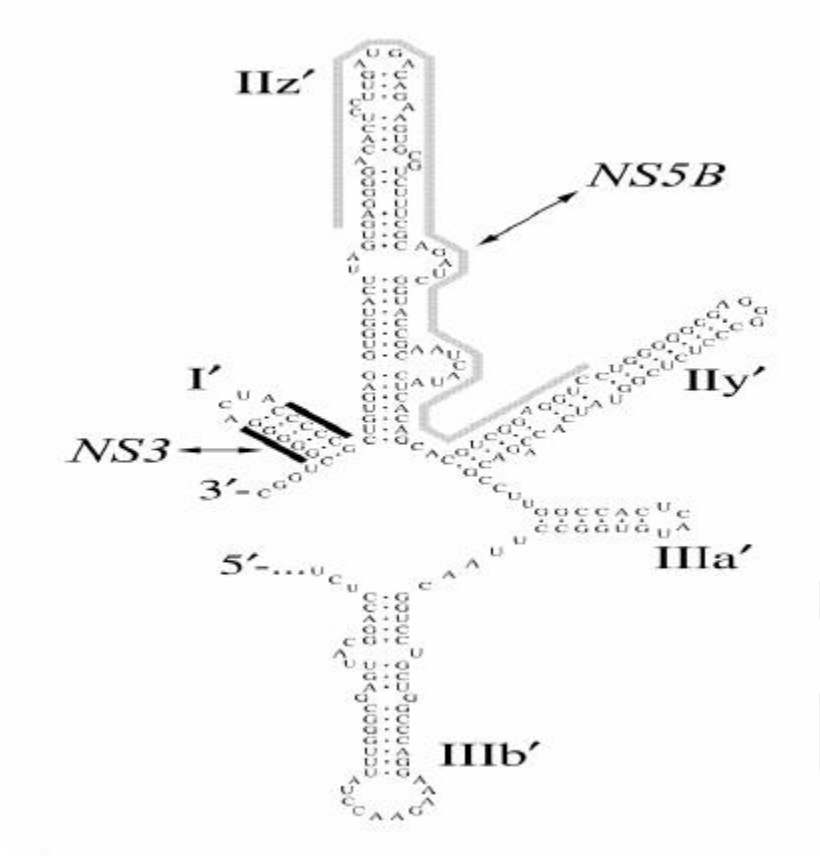
olanlardandır. Bu çalışmada, ribavirin ile kombine edilmiş PEG-İFN alfa-2a veya PEG-İFN alfa-2b tedavisi uygulanan KHC'lilerde, bölgemiz koşullarında ve gerçek yaşamda, optimal doz ve sürede uygulanan tedavi sonunda ve tedavi sonrası takipte, viral yanıt açısından başarı oranlarının karşılaştırılması amaçlandı. Tedavi başarısına etki ettiği bilinen faktörlerin hastalarımız üzerinde ne ölçüde etkili olduğu da araştırıldı.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. HEPATİT C VİRÜSÜNÜN YAPISI

HCV, 40-50 nm büyüklüğünde, yaklaşık 9400 nükleotidden oluşan, pozitif sarmal polariteli tek zincirli RNA içeren, zarflı bir virüstür. Hücre kültüründe üretilemeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunması nedeni ile yapısı ve replikasyon siklusu dahil özellikleri tam olarak anlaşılamamıştır. Flaviviridae ailesi içinde, Hepacivirüs genusu içinde yer alır.Yapısı, genom özellikleri ve replikasyon siklusu , Flavivirüsler (sarı humma virüsleri) ile pestisivirüslere (sığır ishal virüsleri ve bitki virüsleri) benzerlik gösterir. Virüsün yapısal proteinleri; 21 kD ağırlığında çekirdek "core" proteini ile iki tane zarf proteinidir (El ve E2). Yapısal olmayan proteinleri ise, helikaz (NS2), proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerdir (Şekil-1). Bunların dışında interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu değişik protein yapısında ürünler tanımlanmıştır (12).

Genom, 3' ve 5' uçlarda iki adet translasyona uğramayan bölge (untranslated region: UTR) bulundurur. Bu iki uç arasında, büyük bir prekürsör proteini kodlayan ve 9000'den fazla nükleotidden oluşan bir "open reading frame" (ORF) bulunur (3). ORF yaklaşık 3010 aminoasit uzunluğunda büyük bir poliprotein kodlar (4).

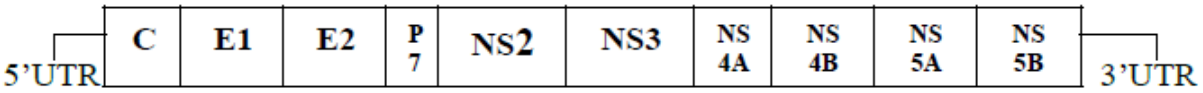


Şekil 1: Hepatit C Virüsünün Şematik Görünümü

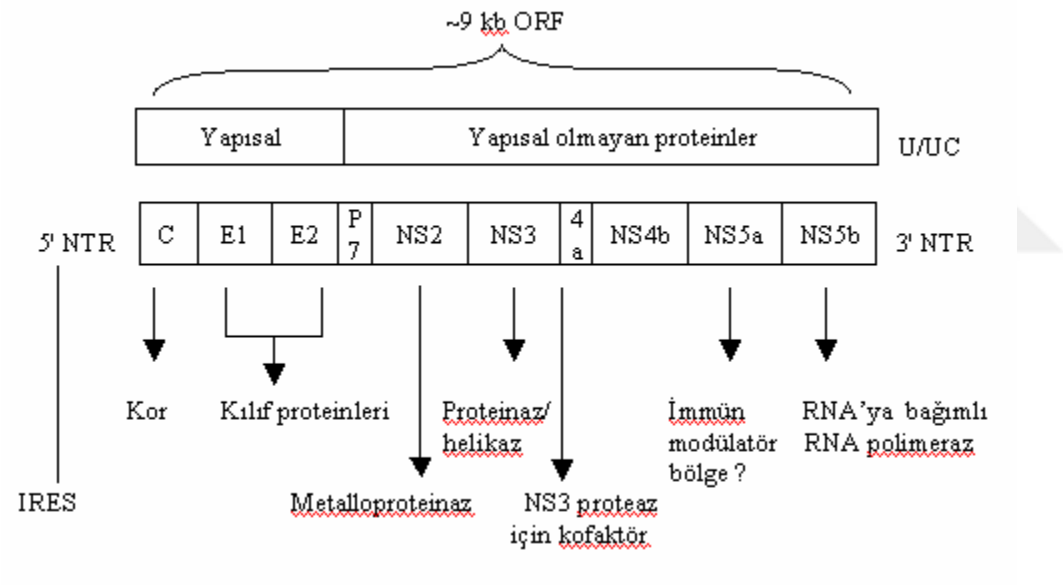
5’ UTR:

Genomun 5’ ucunda bulunan, 341 nükleotitin oluşturduğu UTR bölgesi, suşlar arasında yüksek oranda korunmuş nükleotid dizisine sahiptir (3). Bu özellik, HCV viremisinin saptanması ve ölçüm çalışmalarının hedef bölgesi olması sonucunu doğurmuştur (4). 5’ UTR, ORF’nin başlama kodonunun hemen proksimalinde, ribozomlara doğrudan bağlanmaya olanak tanıyan bir bölüme “internal ribosomal entry site (IRES)” sahiptir. HCV IRES’inin yeri 344- 354. nükleotidler olarak tanımlanmıştır (13). 5’UTR bölgesi, virüs replikasyonu ve viral proteinlerin translasyonunda önemli rol oynar ve dolayısıyla antisens oligonükleotidler ve ribozomlar gibi nükleik asit temelli antiviral drogların geliştirilmesi için hedef teşkil etmektedir (3). HCV, büyük tek bir polipeptid kodlar. Bunu kodlayan genler; 5’-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3’ olacak şekilde sıralanır (Şekil A ve B). İlk kodlanan, C geni ürünü olan, p22 adı verilen kor proteinidir. HCV ile infekte kişilerde bu proteine karşı antikor oluşur. HBV replikasyonunun baskılanması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve hücresel protoonkojenlerin transkripsiyonunun düzenlenmesinde değişiklikler yapılması, apopitozun indüksiyonu ya da baskılanması, bu proteince oluşturulan

biyolojik etkiler arasındadır. E1 ve E2 genleri ise, iki zarf glikoproteinini kodlarlar: gp35 ve gp70 (4). Konak hücreye tutunma için gerekli olan bu yapılar, virüs partikülünün lipid kılıfı içine gömülüdürler (13). P7 proteininin işlevi bilinmemektedir. NS2 ve NS3, yapısal olmayan bölgelerin oluşumunda rol oynayan proteazları kodlar. NS4A'nın ürünü, NS3 proteaz için kofaktördür. NS4B ve NS5A'nın interferona direnci belirlediği saptanmıştır. NS5B'nin ürünü RNA'ya bağımlı RNA polimeraz işlevi görür (4).



Şekil 2 A. HCV genomunun organizasyonu (1).



Şekil 2B. HCV Genomunu oluşturan genler ve biyolojik etkileri

3' UTR:

Bu bölge 27-54 nükleotidi kapsar ve poly-U ya da poly-A ile sonlanır. Poly- U'dan sonra da 98 baz uzunluğunda 3'-X dizisi bulunur (4). Buranın viral genomun replikasyonunun başlangıcında önemli rol aldığı düşünülmektedir (3). Deney hayvanı olarak HCV'nin replikasyonunu sürdürebildiği tek tür şempanzelerdir (4).

Quasispecies (türümsü) yapı:

HCV'nin önemli özelliklerinden birisi, yüksek genetik heterojenlik göstermesidir. Yüksek heterojenlik, replikasyonda görev alan RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin düzeltici okuma aktivitesinin (3'5' ekzonükleaz proofreading etkinliği) olmamasıyla açıklanmaktadır (14). Bu nedenle yeni sentezlenen RNA sarmallarına yanlış girmiş bazları uzaklaştırıcı önemli bir onarım mekanizması çalışmamaktadır. Bu yüzden HCV sürekli olarak mutasyona uğrar ve asla özdeş RNA genomlarının homojen bir topluluğu olarak in vivo ortamda bulunmaz (13). HCV viryonlarının kandaki yarı ömrünün yaklaşık 2,7 saat olduğu, kronik olarak infekte bir kişide hergün, 1.0 $x10^{12}$ viryon oluştuğu hesaplanmaktadır. Genomun kısalığı, mutasyon oranının fazlalığı ve virüs topluluğunun genişliği; infekte kişideki virüs topluluğunun bir ya da daha fazla nükleotid farklılığından oluşan, birbirinden farklı virüslerin toplamı olmasına yol açmaktadır. Bunlar türümsü-tür benzeri (quasispecies) olarak adlandırılmaktadır. HCV, genom yapısının bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Her an bir başkasından çok az farklar taşıyan virüs toplulukları diğerlerine göre avantajlı duruma geçebilmekte, böylece o belirli grup çoğalarak infeksiyonu sürdürmede hakim olmakta ve infeksiyonun sürekliliği sağlanmaktadır. Bunun tipik örneği tedaviye oluşan direnç ya da bağışıklık sisteminden kaçıştır (4). Zarf proteinlerini kodlayan bölge, diğer bölgelere kıyasla daha fazla mutasyon oranına sahiptir. HCV'deki genetik mutasyonlar için en sıcak bölgenin, çok değişkenli (Hypervariable Region) birinci bölge (HVR1), olduğu anlaşılmıştır. HVR1, E2 zarf proteininin N-terminal aminoasitinden başlayan 27 aminoasit uzunluğundaki bölgedir. HVR1'deki önemli dizi değişikliği, onun HCV tür ayrımında belirteç olarak kullanılmasına olanak vermektedir. HVR1, bütün genotiplerde bulunmasına rağmen HVR2 yalnızca genotip 1b'de bulunur. HVR2 yedi aminoasit içermektedir ve E2 zarf proteininin 91-97. pozisyonuna yerleşmiştir (15). HVR1'deki mutasyon oranı serum ALT düzeyiyle pozitif ilişkilidir. HVR1'deki türümsü yapıların durumu konağın immunolojik yanıtının derecesine bağlıdır. Konak immun yanıtı baskılandığında HVR1 mutasyon oranı düşer. Türümsü yapı, 5'UTR hariç HCV genomunun her bölgesine dağılmış durumdadır. HVR1, HCV genomunda türümsü yapı gösteren en karakteristik bölgedir (15). Türümsü yapı, İFN tedavisine yanıtı etkileyen bir faktördür. HVR1'deki türümsü kompleksliği ile tedaviye yanıt arasında ilişki ters orantılıdır (16). Dolayısıyla kompleksli halin derecesi arttıkça, İFN tedavisine yanıt azalmaktadır (17). İnfeksiyonun başlangıcındaki karışık kompozisyon, hastalığın son safhasına göre daha düşüktür. Buna paralel olarak akut HCV infeksiyonlarının İFN tedavisine yanıtı, kronik

infeksiyonlardan daha iyidir. (14) Quasispecies'lerin saptanması klonlama ve ardından DNA dizi analizi (sekanslama) ile yapılabileceği gibi, daha basit yöntemler olan "heteroduplex gel shift" analizi (GSA) (18), ''temperature gradient gel"elektroforezi (TGGE) ve ''single-strand conformationel polymorphism'' (SSCP) ile yapılabilmektedir. (19) HCV'nin hücreye nasıl yaklaştığı ve hücreleri nasıl enfekte ettiği anlaşılamamıştır. HCV zarf proteini (E2) ile tetraspanin ailesinden CD18 molekülü arasında ilişki gösterilmiştir. CD18, insanlarda ve şempanzelerde, hepatositler ve B hücreleri dahil bir çok hücrede bulunmaktadır. HCV, İnsan Bağışıklık yetmezlik Virüsü (HİV) gibi replikasyon hızı yüksek bir virüstür. Öte yandan HCV, HİV gibi yüksek oranda genom değişkenliği gösterir.

HCV Genotipleri:

Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunları grup ve alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma ''genotiplerin'' ortaya çıkmasına yol açmıştır (4). Genotipler 1'den 6'ya kadar rakamlarla, alt tipler ise a, b, c... gibi küçük harflerle ifade edilir. Genotip 1b'nin üç ana alt tipi (W: Worldwide, J: Japan ve NJ: Non-Japan) bulunmaktadır (19).

2.2. HEPATİT C'NİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünyada 170 milyon insanın HCV ile infekte olduğu bildirilmektedir. Buna bağlı olarak infeksiyonun prevalansı genel olarak % 3 dolaylarında gözükmektedir (13).

Kronik hepatitlerin % 70'inin nedeni HCV infeksiyonlarıdır. Kan donörleri arasında yapılan çalışmada anti-HCV prevalansı Kuzey Avrupa ve ABD'de % 0.2'den düşük, Avustralya'da % 0.5-0.8, Güney Avrupa ve Japonya'da % 1-1.5, Güney Amerika'da ve Çin'de % 5'in üstünde, İtalya'da % 2.9, Kuzey ve Merkez Afrika'da % 10'un üstünde bulunmuştur (20).

En yüksek oranlar % 17-26 ile Mısır'dan bildirilmiştir (5). ABD'de 3.9 milyon insan HCV ile infekte durumdadır. Çoğu 50 yaşın altındadır. Bu ülkede HCV'nin bulaşması iki önemli yolla olmaktadır; kan transfüzyonu ve damar içi ilaç kullanımı. Son 10 yıllık dönemde kan transfüzyonu ile virüs bulaşması oldukça azalmış olmasına rağmen ilaç bağımlıları arasında infeksiyon prevalansında artış söz konusudur. Ülkemizde kan donörleri arasında anti-HCV sıklığı % 0.6 1 dolayındadır (21).

HCV infeksiyonunun yaşa özgü prevalansı incelendiğinde ise üç farklı seyir olduğu görülür. Birinci şekilde, prevalans 20 yaşın altındaki kişilerde düşük, orta yaşlarda giderek artan ve 30-

49 yaş arasında üst düzeylere erişen oranlarda gözlenmekte ve 50 yaştan sonra hızla düşmektedir. Bu form, başlıca ABD ve Avustralya'da gözlenmektedir ve HCV bulaşmasının göreceli olarak yakın dönemlerde (10-30 yıl önce) gerçekleştiğine işaret eder. Ülkemizde de benzeri bir dağılım söz konusudur (5). İkinci şekilde, prevalans çocuklar ve genç erişkinlerde düşüktür, ancak yaşlılarda ani bir yükseliş gösterir ki bulaşmanın göreceli olarak daha eskilerde (30-50 yıl önce) gerçekleştiğinin göstergesidir. Bu form Japonya ve İtalya'da görülür. Üçüncü şekilde ise, prevalans yaşla birlikte düzenli olarak artar. Uzak geçmişteki artan bulaşma riskini, süregelen yüksek riskin izlediğinin bir göstergesidir. Başlıca Mısır'da gözlenmektedir. Genotip 1a ABD'de en yaygın tiptir. Batı Avrupa ve Güney Doğu Asya'da genotip 1b en fazla görülen tiptir. Genotip 2 bütün dünyada, genotip 3 çoğunlukla Hindistan, Pakistan, Avustralya ve İskoçya'da, genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da, genotip 5 Güney Afrika'da, genotip 6 ise Uzak doğu ve özellikle Hong Kong'da yaygın olan tiplerdir (13). Akdeniz ülkelerinde ve Türkiye'de en sık genotip 1b (% 85-99) görülür.Bunu genotip 1a ve daha sonra 2 ile 3 izler (21,22).

Bir toplumdaki HCV genotiplerinin frekansı, infeksiyon alındığındaki yaş ve bulaşma yoluna bağlı olarak değişir. Önceleri genotip 1b, Batı Avrupa ve ABD'deki kan ürünlerinin transfüzyonu ile güçlü olarak ilişkili bulunurken, kan ve kan ürünlerinin taranmasında duyarlılığı yüksek yöntemlerin geliştirilmesiyle kan trasfüzyonuna bağlı yeni olguların oluşumunda dramatik bir düşüş gözlenmiş ve diğer genotiplerle kıyaslandığında genotip 1b ve 2'nin riskinde göreceli bir azalma kaydedilmiştir. Damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı olarak gelişen HCV infeksiyonlu yeni vakaların artmasının sonucu olarak, bu grupta çok yaygın olarak bulunan genotip 1a ve 3a'nın etken olarak görülme sıklığı artmıştır. Batı ülkelerinde, genotip 1b en yüksek prevalansı 50 yaşın üzerindeki genellikle kan transfüzyonu ve sporadik hepatitli hastalarda gösterirken, 1a ve 3a daha genç gruptaki predominant genotiplerdir (23). Genetik heterojenite, klinik seyri etkileyebilir. Bu, HCV'nin konağın immun yanıtından kaçması, koruyucu immunitenin oluşmaması ve viral persistans göstermesi ile oluşmaktadır. Farklı genotipler karaciğerdeki hasarın ağırlığından sorumlu olabileceği gibi antiviral tedaviye yanıtta da belirleyici olabilir. Özellikle genotip 1b ile İFN'a düşük düzeyde yanıt, siroz ve hastalığın uzun süreli gidişi arasında yakın bir ilişki bulunmuştur (24).

2.3. BULAŞMA YOLLARI

Virüs, sadece insan ve şempanzelerde enfeksiyona neden olmaktadır. Tek model deney hayvanının şempanzeler olması nedeniyle, oldukça az sayıda deneysel veri mevcuttur (25).

Bulaşma için infeksiyöz materyalin hassas dokuya teması gereklidir. HCV-RNA birçok vücut sıvısında tespit edilmiş olmakla beraber en yüksek düzeylerde kanda bulunmaktadır (26).

Çepersiz hale gelmiş HAV'ın aksine HCV, kontamine fekal materyale maruz kalma ile bulaşmaz (27). Bulaşma için ihtiyaç duyulan diğer bir faktör ise, replikasyonu destekleyecek bir dokunun bulunmasıdır. HCV esas olarak hepatositlerde replike olur (25). Ancak replikasyonun retiküloendotelyal hücrelerde de gerçekleşebildiği bildirilmiştir (28). HCV RNA semende veya tükrükte tespit edilmiş olup infeksiyöz partikül içeren sıvılarla mukozal hücrelerin teması enfekte olmaya neden olabilir. HCV'nin kana direkt olarak inoküle edilmesi ise infeksiyona sebep olacaktır (25). Olguların yarısından fazlasında HCV'nin bulaşmasından parenteral yol sorumludur (13).

A.PARENTERAL BULAŞMA

1. Meslekle İlgili Bulaşma:

HCV, infekte hastalardan sağlık çalışanlarına iğne batmaları sonucunda % 3-8 oranında bulaşmaktadır. Ayrıca konjunktivaya kan sıçraması ile de bulaşabilir (29). Sağlık çalışanları kan donörlerine kıyasla daha yüksek anti-HCV prevalansına sahiptirler. ABD'de sağlık çalışanlarının genelinde bildirilen oran % 1.4 iken, diyaliz ünitesinde çalışanlarda % 2 , ilaç bağımlılarının tedavi edildikleri kliniklerde çalışanlarda % 10, ve cerrahlar arasında ise % 0.9'dur (30). Diş hekimleri HCV infeksiyonu için özel bir risk taşımaktadırlar (31).

2. Kan ve Kan Ürünleri Transfüzyonu:

HCV-RNA pozitif kanın alınması durumunda infeksiyon genellikle oluşmaktadır (32). Transfüzyonla ilişkili anti-HCV insidansı İngiltere'de % 0.5, ABD'de % 3-4, Tayvan'da % 13 oranında bildirilmiştir (33). HCV kontaminasyonundan sonra ortalama 60-80 gün içerisinde HCV'ye karşı antikorlar oluşmaktadır. Antikor belirleme testlerine rağmen transfüzyon ile HCV bulaşması görülebilmektedir. Bu yüzden ABD'de, Haziran 1999 itibarıyla, kan bankaları donörlerde rutin olarak HCV-RNA tespit testleri uygulamaya başlamıştır (34,35).

3. Hastane Kaynaklı Bulaşma:

HCV'nin hastane çevresinden bulaşması, nazokomiyal bulaşma olarak tanımlanır. Buna hastane dışında yapılan medikal ve cerrahi girişimler sonucu gelişen bulaşma da eklenebilir (25). HCV infeksiyonlu hastalarda hospitalizasyon öyküsünün olması epidemiyolojik bir risktir (36). Hemodiyaliz uygulanan hastalarda HCV infeksiyonu, nazokomiyal bulaşmaya en

iyi örnektir. Nazokomiyal HCV bulaşması, genellikle infeksiyon kontrol uygulamalarındaki aksaklıklardan kaynaklanmaktadır (25).

4. Hemodiyaliz Hastaları:

Hemodiyaliz programındaki hastalarda HCV infeksiyonu, kan donörleri ve genel popülasyona göre oldukça yüksektir. Öte yandan hemodiyaliz hastaları arasında HCV infeksiyonu prevalansı, ülkeler arasında ve aynı ülkedeki üniteler arasında da farklılık göstermektedir. Hemodiyaliz merkezlerinden % 14-82.8 arasında değişen anti-HCV seropozitiflik oranları bildirilmiştir (33). Bu Kuzey Amerika'da % 8-39, Avrupa'da % 1- 54, Asya'da % 17-51 ve Avustralya'da % 1-10 oranlarındadır. Suudi Arabistan'da ise oran oldukça yüksektir (% 90) (25).

5. İntravenöz İlaç Bağımlılığı:

ABD'de ve birçok gelişmiş ülkede intravenöz ilaç kullanıcıları, en yüksek HCV infeksiyonu riskine sahip olan grubu oluşturmaktadır (37). HCV infeksiyonunun yıllık insidansı bu kullanıcılar arasında % 15-20 arasındadır. İntravenöz ilaç kullanıcıları, infeksiyonu kontamine iğne ve ekipmanın ortak kullanımı yolu ile almaktadırlar (38).

B. NON-PARENTERAL BULAŞMA

1. Cinsel Yolla Bulaşma:

HCV-RNA kanın dışında vücut sekresyonlarında genelde tespit edilmez. Ancak, çok hassas PCR teknikleri kullanılarak, vücut sekresyonlarında bulunduğu seyrek olarak bildirilmiştir. Örneğin tükürük, seminal sıvı ve vajinal sekresyon gibi (39).

Kronik hepatit C'li hastalarda periferik kanda, mononükleer hücrelerde HCV tespit edilmiştir. Tükürük lenfosit kapsamaktadır ve bu bakımdan tükürüğün virüs içermesi doğal kabul edilmektedir. Vücut sekresyonlarında tespit edilen HCV-RNA oldukça düşük titrededir. Bu sıvıların infeksiyöz olup olmadıkları tartışmalı olmakla birlikte, genellikle tükürük HCV infeksiyonu için kaynak olarak kabul edilmektedir.

Kronik taşıyıcılarla aile içi temas, virüs için önemli bir bulaşma yolunu oluşturur ve bu vakalarda tükürük infeksiyon kaynağı olabilmektedir. Cinsel temas da önemli bir bulaşma

yolu olup, genital ülser, hematüri veya menstrüel kanama varlığında infeksiyon sıklığı artmaktadır (40).

HCV'nin cinsel yolla bulaşması ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda bildirilen oranlar % 0-27 arasında değişmektedir. Çok sayıda partner ile seksüel aktivite, erken yaşta cinsel aktiviteye başlama, cinsel temasla bulaşan diğer hastalıkların varlığı ve prezervatif kullanmama durumunda HCV infeksiyonu sıklığı genel popülasyondan daha yüksektir (41). Cinsel yolla HCV bulaşma riskinin, indeks hastaların dolaşımında bulunan HCV konsantrasyonu, eş zamanlı bulunan HİV enfeksiyonu ve hastanın immün baskılanmış durumda olması ile de arttığı bildirilmektedir (25). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; KHC'li hastaların eşleri arasında anti-HCV seroprevalansı % 6-8 oranında saptanmıştır (42).

2. Perinatal Bulaşma:

Virus, HCV ile enfekte anneden yenidoğana vertikal olarak geçebilir. Genellikle dolaşımdaki viral yükü yüksek olan anneler yenidoğanı infekte etmektedirler. Bu annelerden doğan çocuklarda % 2-8 oranında HCV infeksiyonu meydana gelir (43). Maternal anti-HCV'nin yenidoğana pasif transferi de olabileceği için, yenidoğanda HCV infeksiyonu var diyebilme için, yenidoğanın serumunda HCV-RNA'nın tespit edilmesi veya anti-HCV'nin doğum sonrası 18 ayı aşkın süre pozitif kalmaya devam etmesi gerekir (44). Aksini iddia eden çalışmalar olmakla beraber, perinatal bulaşma riski ile annedeki viremi seviyesi arasında doğrusal bir ilişki olduğunu ifade eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Öte yandan riski arttırıcı olduğuna kesin gözüyle bakılan faktörler arasında doğum esnasında annenin kanıyla temasa yol açan vajinal doğum, membran rüptürü sonrası 6 saati aşkın süre boyunca sezaryen ile doğumun gerçekleşmemiş olması ve HİV ile koenfeksiyon halidir. Anne sütünde HCV RNA tespit edilmesine rağmen, birçok çalışma anne sütü ile beslenen yenidoğanları artmış risk altında bulmamaktadır (44). Bazı çalışmalarda sezeryan uygulamasının bulaşmayı azalttığı belirtilmesine rağmen, etkisinin olmadığını ifade eden çalışmalar da bildirilmiştir. ABD'de hastalık kontrol ve korunma merkezi (CDC), HCV infeksiyonunun bir kadının sezeryan ile doğum yapma ve emzirme kararını etkilemesini tavsiye etmemektedir (45). HCV ve HİV koenfeksiyonlu annelerden doğan bebeklerde perinatal bulaşma riski yüksektir. Bunun sebebi HİV'ın neden olduğu immünsüpresyonun HCV'nin replikasyonunu arttırması ve HCV-RNA seviyesinin yüksek olmasıdır (46).

3. Aile İçi Bulaşma:

HCV'nin de HBV gibi aile içi bulaşması söz konusudur. Prevalans, temasın süresi ve özellikle indeks hastada infeksiyonun süresi ile yakından ilgilidir (46). Ülkemizde bildirilen aile içi bulaşma oranları % 0-4.2 arasında değişmektedir (47).

2.4. İMMÜNOPATOGENEZ

HCV'nin, E2 proteini ile hepatositler ve B lenfositler dahil bazı hücrelerin CD81 moleküllerine bağlanarak hücreye girdiği düşünülmektedir (48). Akut olgularda yapısal birçok viral antijene karşı belirgin CD4+ T hücre proliferasyonu gelişir. Bu hücreler İL-2 ve İFN-ᵹ sekrete ederler, fakat İL-4 ve İL-10 sekrete etmezler. Böylece tipik Th-1 yanıtı ortaya çıkar (49). Sitokin yapan CD4+ T ve CD8+ T hücreleri, muhtemelen hem virüs replikasyonunun baskılanmasında, hem de karaciğer hasarının oluşmasında önemli rol oynarlar (50). Apopitozun HCV enfeksiyonunda arttığı ve bunun, histolojik aktivite indeksi ve karaciğeri infiltre etmiş CD8+ T hücre miktarı ile pozitif korelasyon gösterdiği, fakat aminotransferaz düzeyleri, HCV yükü veya genotip ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu, biyokimyasal aktivite ile karaciğerin histolojik hasarı arasında korelasyon olmayabileceğini de kısmen açıklar (51). Kronik hepatit C olgularında serumda TNF-a düzeyleri inflamasyonun gelişimini, TGF-b ise fibrozisin derecesini yansıtabilir (52). Karaciğerde lobüler CD8+ T hücre sayısı ile ALT düzeyleri arasında belirgin korelasyon vardır. CD8+ T hücrelerinin, virüsün strüktürel ve non-strüktürel proteinlerindeki birçok epitopu tanıdığı gösterilmiştir (50). HCV spesifik sitotoksik T lenfosit (CTL) aktivitesi periferik dolaşımdan çok karaciğerde bulunur. Karaciğer içindeki HCV spesifik CD8+ T hücre sayısının, periferdekinin 190 katına kadar artabileceği saptanmıştır. CTL yanıtı, çoğunlukla daha düşük viremi düzeyi ve daha aktif karaciğer hastalığı ile paralellik gösterir (53). CTL'ler karaciğer hasarının bir nedeni olsalar da, viral replikasyonu sınırlamada belli bir role sahiptirler (50). Akut hepatit C hastalarında ilk 6 ay süresince çeşitli HCV epitoplarına karşı etkin bir CD8+ T hücre yanıtı oluşmakta, ancak ilk 6 aydan sonra (kronik karakter kazananlarda) bu yanıt belirgin biçimde düşmektedir. Buna göre, IFN-g sentezleyen HCV spesifik CD8+ T hücre etkinliği ile akut HCV eradikasyonu arasında oldukça keskin bir ilişki vardır. Ancak bu etkinin 6 aydan sonra neden tükendiği açıklanamamıştır (54). Şempanze modelinde persistan HCV enfeksiyonunun, CTL epitopunda mutasyonun ortaya çıkması ve bunu takiben HCV spesifik CTL yanıtının kaybolması ile birlikte olduğu gösterilmiştir (50). CD5+ B hücrelerinin kronik HCV enfeksiyonunda periferik kanda belirgin artış gösterdiği bildirilmiştir. Periferik kandaki CD5+ B hücre sayısı ile histolojik aktivite indeksi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (progresif hastalığa karşı koruyucu etki).Bu hücreler, HCV

ile ilişkili otoimmün ve lenfoproliferatif patolojilerin ortaya çıkmasında önemlidir (55). HCV enfeksiyonunun nasıl kontrol edildiği, şifa ya da kronikleşmeyi belirleyen mekanizmanın ne olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Antiviral antikorlar virüsle birlikte bulunurlar ama onu nötralize etmezler. HBV enfeksiyonundan farklı olarak, HCV enfeksiyonunda şifayı işaret eden spesifik bir antikor paterni de yoktur. Şifa ile iyileşen hastalarda HVR-1'e karşı, kronikleşen olgularda görülenden daha hızlı bir antikor yanıtı oluşur ve bu, enfeksiyonun klirensine işaret edebilir (56). HVR-1'e karşı oluşan antikor havuzundaki bazı antikorların nötralize edici kapasite taşıdıkları düşünülmektedir (50). Böyle olsa bile, koruyucu anti HVR- 1 immun yanıt, doğal enfeksiyondan sonra hızla düşer. Bu durum, iyileşmiş HCV enfeksiyonunun neden iyi bağışıklık bırakmadığını açıklayabilir. Erken anti-HVR1 yanıtı ile HCV enfeksiyonunun rezolüsyonu arasında anlamlı bir ilişki vardır (56) HCV kor proteininin, hücresel proto-onkojenlerle transkripsiyon düzeyinde ilişkiye girerek, hücre proliferasyonunu hızlandırıp hücre büyümesini etkileyebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla HCV kor proteininin onkojenik bir potansiyele sahip olduğu anlaşılmaktadır (57).

2.5. PATOLOJİ

Tüm hepatotrofik virüslerin anatomik lezyonları, ufak farklılıklar tanımlanmasına rağmen aynıdır. Genel olarak akut viral hepatitlerin histolojik özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

1- Olağan düzenli lobüler paternin bozulması ile saptanan yaygın hasar bulguları.

2- Tek tek hücrelerde ya da ufak hücre topluluklarında fokal dejenerasyon ve nekroz.

3- Kupffer hücre hipertrofisi.

4- İntralobüler ve portal mononükleer inflamasyon.

5- Değişen derecede kolestaz.

6- Hepatosit rejenerasyon bulguları.

Kronik hepatitte histolojik bulgular farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Hafif formlarda, lobüler yapı tamamen normal olmakla beraber hepatosit nekrozu olmaksızın plazma hücreleri ve makrofajlarla birlikte lenfositlerin yoğun bir portal infiltrasyonu bulunabileceği gibi, portal alanlarda hafif inflamasyona ek olarak lobüllerde az sayıdaki hepatositlerde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler de olabilir. Eski terminolojide, bu bahsedilenlerden ilki kronik persistan

hepatit, ikincisi kronik lobüler hepatit olarak adlandırılmaktaydı. Daha ağır formlarda lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların portal ve periportal infiltrasyonu mevcuttur. Hastalık kronikleştikçe plazma hücreleri daha belirgin olur ve lenfoid foliküller oluşabilir. (kronik aktif hepatit) (58).

Periportal inflamatuar infiltratla komşu hepatositlerin birleşme yerinde "limiting plate"de, güve yeniği görünümüne yol açan hepatositlerin aktif yıkılımı olabilir . Bu piecemeal nekroz adını alır. Bu nekroz kronik aktif hepatiti tanımlayan bir nekrozdur. Piecemeal nekrozda hepatositler, şişme, büzüşme veya sitoplazmik parçalanmayla ortaya çıkan, bütünlük kaybı (apopitoz) gibi gelişmelerin söz konusu olduğu dejeneratif değişiklikler gösterir (59).

Geniş nekrozlar, portal ve santral yapılar arasında birleşmeler yaparak, vasküler yapıları bağlayan köprüleşme (bridging) nekrozları geliştirir. Köprüleşme nekrozu, kronikleşme için iyi bir gösterge olup, ciddi bir prognostik faktördür. Akut hepatitlerin de % 10 kadarında görülebilir. Bilhassa yaşlı hastalarda, şiddetli veya ilerleyici klinik seyirle birlikte olabileceği ve kronikleşmeye işaret edebileceği düşünüldüğünden önemli bir lezyondur (59). Belirtilen kronik hepatit bulguları bütün viral hepatitlerde hemen hemen benzer olmakla beraber, bazı histolojik bulgular özellikle kronik hepatit C'yi ön planda akla getirir (Tablo 1). Kronik hepatit C ile daha fazla birliktelik gösteren patolojik değişikliklerden kısaca şu şekilde bahsedilebilir: Parankimin hafif fakat sabit bir nekroinflamasyonu bulunur. Sinüzoidlerde daha sık lenfositoz ve Mallory benzeri materyal bulunur. Makro ve mikroveziküler steatoz önemli bulgulardandır. Portal alanlarda çok bol ve germinal merkezli lenfoid birikimler görünümünde lenfositik infiltrasyon tipiktir. Bazen safra duktus hasarı olabilir. Portal ve septal venül endotelinde hemosiderin granülleri, perivenüler fibrozis diğer viral hepatitlere göre kronik hepatit C'nin belirgin özellikleri içindedir (59).

Tablo 1. Kronik Hepatit C İçin Tanısal Önemi Olan Patoloji Bulguları

KHC ve Patoloji
-Portal alanlarda lenfoid foliküller ve/veya **LENFOİD AGREGATLARIN VARLIĞI** -Makro ve mikro-veziküler yağlanma (zonal dağılım göstermez) -Asidofil cisimcik -Sinüzoidal iltihap -Hepatosit displazisi -Hepatositlerde mültinükleasyon ve safra kanalı hasarı

2.6. KLİNİK

Kronik hepatit C semptom ve fizik muayene bulguları açısından zengin bir hastalık değildir (60,61). Hastaların çoğu asemptomatiktir. Ancak bazı hastalarda, genellikle asemptomatik olan akut hepatit C'deki semptomlara benzer şekilde, halsizlik, çabuk yorulma, kas-eklem ağrıları ve karın sağ üst kadran ağrısı olabilir.

Kronik hepatit C'nin ekstrahepatik hastalıklarla (kriyoglobulinemi, liken planus gibi) birlikte olması halinde ise bu hastalıklara ait bulgular görülebilir (61,62).

Kronik hepatit C varlığı hastaların çoğunda tesadüfen anlaşılmaktadır. Tanı ya kan bağışı esnasında, ya tesadüfen saptanan serum transaminaz düzeyi yüksekliği nedeniyle yapılan tetkiklerde ya da herhangi bir nedene bağlanamayan yakınmalar nedeniyle yapılan incelemeler sonucunda konulmaktadır (60,62).

DOĞAL SEYİR

Hepatit C infeksiyonu yavaş seyirli bir hastalıktır. Ülkemizde anti-HCV pozitifliği % 0.5-1.8 civarında olmasına rağmen, kronik hepatit, siroz havuzunda HCV'nin kapladığı yer, giderek artmaktadır (63). Bunun sebebi HCV'nin yüksek oranlardaki kronikleşmesidir. Hastalığın doğal seyrinin bilinmesi, hastaların doğru bilgilerle aydınlatılmasını, hasta ve hastalığın tedavisi için doğru kararlar verilmesini sağlayacaktır. Hastalığın doğal seyrini belirlemede bazı engeller söz konusudur. Bunlar:

-Akut hepatit C'nin genellikle asemptomatik olması, hastaların çoğunda tanınamaması, bu nedenle hastalığın başlangıcının net olarak belirlenememesi,

-HCV ve onun serolojik belirleyicilerinin keşfinin 20 yıl içinde olması nedeniyle, çalışmaların çoğunun süre açısından yeterli uzunlukta olmaması,

-Hastaların çoğunda tanı ve endikasyon konduğunda hemen tedaviye başlanması (61).

Akut hepatit C geçirenlerin ortalama % 15-25'i iyileşir ve olay kronikleşmezken, % 25'inde karaciğerde ciddi ilerleme göstermeyen hafif düzeyde bir harabiyet kalmakta, hastaların yarısında ise ilerleyici seyir gözlenmektedir. İlerleyici seyir gösteren bu hastalarda serum ALT düzeyi ya sürekli yüksek kalmakta ya da zaman zaman yükselip zaman zaman da normal sınırlar içerisine inmektedir (fluktuasyon). Bazı hastalarda ise serum ALT düzeyi kalıcı olarak normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen histolojik olarak progresyon görülmektedir (62).

Hepatit C'de, enfeksiyona maruz kalınmasından kronik hepatit gelişmesine kadar geçen süre ortalama 10 yıl, siroz gelişimi için 20 yıl, hepatoselüler karsinom gelişmesi için 30 yıldır. Bununla birlikte hastalar ilk kez, tesadüfen konulan hepatoselüler karsinom ile de prezente olabilmektedir (Şekil 2). Hepatit C'nin siroza ilerlemesi halinde, yılda % 1-3 hepatoselüler karsinom gelişme riski ortaya çıkmaktadır (60).

Hastalığın derecesi ve hızını her birey için tahmin etmek güçtür. Cinsiyet, viral yük, karaciğerin demir içeriği, enfeksiyonun geçiş şekli ve süresi, alkol kullanımı gibi faktörler hastalığın doğal seyrini etkilemektedir (64). Erkek cinsiyet, artmış viral yük, genotip 1b, artmış quasispecies sıklığı ve karaciğerin demir içeriğinin yüksek olması, ciddi hastalıkla daha fazla oranda birliktelik göstermektedir (61). Kan transfüzyonu yoluyla HCV bulaşanlarda siroz, madde bağımlılarına göre daha sık görülmektedir (64). Enfeksiyon erken yaşlarda alındığında, siroza gidiş ihtimali, ileri yaşlardakine (>45 yaş) kıyasla çok daha düşüktür. Birlikte alkol alımı veya karaciğer yağlanmasının oluşu da siroza gidişe yol açan faktörlerdir (60).

Kesin olmamakla birlikte alkol tüketiminin serum HCV-RNA düzeylerini yükselttiği histolojik zarar ve fibrozisi artırdığı düşünülmektedir. ABD'de yapılan retrospektif bir çalışmada, HCV ile infekte hastalardan önceden anlamlı alkol kullanımı olanlarda (kadınlarda >40 gr/gün, erkeklerde >60 gr/gün, 5 yıl boyunca) viral yük, geçiş şekli ve cinsiyetten bağımsız olarak, siroz ve dekompanzasyonun 2-3 kat daha fazla görüldüğü bulunmuştur.

Takibin ikinci on yılında fazla alkol alımı olanlarda siroz gelişimi % 58, alkol kullanımı olmayanlarda % 10 olarak saptanmıştır (64).

Kompanse dönemdeki siroz, daha sonra dekompanse olur ve ilerleyen dönemlerde hepatoselüler karsinom gelişebilir. Uygun zamanda karaciğer transplantasyonu yapılamayan vakalar, hastalığa bağlı olarak kaybedilir (61,65).

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 immünolojik 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 immün 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 (66). Anti-HCV antikor gelişmesine karşın, virüsün vücuttan atılamaması immün sistemden kaçan çeşitli varyantlara bağlanmış ve antikorun varyant gelişimine katkısı olabileceği düşünülmüştür.

Nitekim agammaglobulinemili hastalarda, virüs popülasyonunun homojen olması bunu destekler (67). HCV'nin antiviral sitokinleri etkisizleştirme yeteneğinin olması, enfekte hücrelere sitotoksik T hücrelere karşı direnç kazandırması, immünolojik olarak tercihli dokuları enfekte etmesi veya immün toleransın uyarılması, kronikleşme sürecinde olası diğer faktörler olabilir (68). Çoğu hastada, HCV genomu boyunca üretilen tüm proteinlere karşı antikor geliştiği halde virüs temizlenememekte ve kalıcı enfeksiyon gelişmektedir. İmmün yanıt türe özgü olup HCV enfeksiyonundan tam iyileşen kişiler bile, yeni enfeksiyona açıktır (69). Hücresel immünitenin HCV enfeksiyonundaki rolü halen net değildir, ancak şempanzelerde yapılan çalışmalarda HCV'nin humoral immüniteden olduğu gibi sitotoksik T hücrelere bağlı immüniteden de kaçtığı gösterilmiştir (66). HCV enfeksiyonunda, hücre ölüm mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre hasarının, virüsun yalnızca sitopatik etkisine bağlı olmadığı açıktır (66).

Hücre hasarı; direkt viral etki, hücresel immünite sitokin etkisi, apopitotik olaylar ve henüz bilemediğimiz bazı hücre içi olayların ortak sonucu olabilir.

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 % l0'unda 11 yılda siroza ilerleme olurken, ağır kronik hepatitlerin (grade 3-4,stage 3) hastaların % 71'inde 7 yılda siroz gelişir (70). 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 (71). 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), 23'de (% 15) HCC gelişmesi ve sadece 4 hastada spontan iyileşme görülmesinden hareketle ciddi prognoza işaret edilmiştir (72). Hastalığın şiddeti ile HCV'nin genotipi arasında da ilişki söz konusudur. Hastalığın progresyonu ile subtip lb arasındaki sıkı ilişki Japon ve İtalyan araştırıcılar 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.

2.7 HASTALIĞIN CİDDİYETİNİ ETKİLEYEN KOFAKTÖRLER

HCV enfeksiyonunun prognozunun hastadan hastaya değişmekte olması, eşlik eden diğer faktörlerin, hastalığın seyri üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Prognozdaki farklılıklar; viral yük, virüsun genotipi gibi viral faktörler, enfeksiyonun bulaştığı andaki konağın yaşı, enfeksiyonun süresi, cinsiyet, immün yetmezlik, genetik yatkınlık, hepatit B virüs (HBV) ve/veya HİV ile koenfeksiyon, hemokromatozis gibi konak faktörleri veya kronik alkolizm, diyet, sigara, ilaçlar, hepatotoksinler gibi eksojen faktörler ile ilişkili olabilir (66).

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 (73). Viral faktörlerden genotip, hastalıkla

ilişkili olup, genotip la ve lb tedaviye dirençlidir ancak viral yük ile prognoz arasındaki ilişki bu ölçüde net değildir (74). 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 (75).

Hipogammaglobulinemili hastalarda C hepatitinin seyri hızlıdır. Bu hastaların çoğu intravenöz globulin infüzyonu sonrası enfekte olmuşlardır. Bu hasta grubunda siroza ilerleme 10 yılda % 31 ve % 35 olarak bulunmuştur (76). HCV ve HİV koenfeksiyonu olan hemofili hastalarında histolojik bulgular daha kötü ve karaciğer ile ilişkili mortalite yalnızca HCV ile enfekte olanlara göre daha yüksektir (66). Genetik faktörler immün sistemi etkileyerek HCV enfeksiyonunu etkileyebilir. Bazı spesifik HLA türleri, özellikle DR ve DQ, hastalığın seyri ile ilişkilendirilmiştir (77). 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. Yetmiş sekiz 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 ve HCV ile enfekte olup alkol kullananlarda % 31.2 olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (78).

EKSTRAHEPATİK SENDROMLAR

HCV enfeksiyonunun, sadece karaciğeri tutan bir enfeksiyon değil, sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (79). HCV'nin ekstrahepatik bulgularının çoğu, HCV ile immun sistemin etkileşimi sebebiyle ortaya çıkar. HCV, B lenfositlerine, monositlere ve polimorfonükleer hücrelere afinite gösterir. T hücreleri bu virüs ile enfekte değildir. Humoral ve hücresel immün cevaplar HCV'ye bağlı ekstrahepatik sendromların şekillenmesine neden olur (79). Romatoid faktör, antinükleer antikor, antikardiyolipin antikorlar, antitiroid antikorlar, antinötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar ile HCV birlikteliği rapor edilmiştir (80,81).

A.ESANSİYEL MİKST KRİYOGLOBULİNEMİ

HCV enfeksiyonunda, kriyoglobulinemi prevalansı % 13-54'tür. Türkiye'de HCV enfeksiyonu ve kriyoglobulinemi birlikteliği ise % 23 olarak bildirilmiştir (81). Sirozlu, uzun süreli enfeksiyona sahip kadın hastalarda sıklığı artmıştır. Esansiyel mikst kriyoglobulinemili hastalardaki HCV prevalansı ise % 90 olarak bildirilmiştir (80). Dolaşımda artan immün kompleksler, küçük ve orta çaplı damarların duvarında depolanır. Kriyoglobulinemiye bağlı en sık görülen lezyon, palpabl purpura şeklinde deri lezyonlarıyla sonuçlanan lökositoklastik vaskülittir. Kriyoglobulinemili hastaların ancak % 10 kadarı semptomatiktir (82).

B. 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 (79). Membranoproliferatif glomerulonefrit, KHC'de en sık görülen renal hastalıktır (83). Hastalarda böbrek yetersizliği, proteinüri ya da nefrotik sendrom görülebilir.

C. POLİARTERİTİS NODOSA

Poliarteritis nodosa HCV infeksiyonunda daha seyrek rastlanılan bir durumdur. Bu hastaların % 20'sinde anti-HCV ve bunların ise % 5'inde PCR ile HCV-RNA pozitifliği saptanmıştır (84).

D. PORFİRİYA KUTANEA TARDA

Porfiriya Kutanea Tarda'lı hastaların % 76'sında anti-HCV antikorları tespit edilmiştir. Bu hastalık, üroporfirinojen 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 hastalarda PCR ile yapılan karaciğer doku incelemesinde, HCV-RNA pozitifliği % 91 oranında saptanmıştır (81).

E. B HÜCRELİ NON-HODGKİN LENFOMA

HCV lenfotropik bir virüstür ve lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genellikle düşük dereceli lenfoma (LG) görülür. HCV ile birlikte görülen B hücreli non- Hodgkin lenfomaların (NHL) çoğu, kriyoglobulinemi zemininde ortaya çıkar (85). 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 ekstranodal yerleşimli B hücreli NHL sıktır.

F. OTOİMMÜN TİROİDİT

KHC'li olan hastalarda, tiroid hastalığı (Hashimato tiroiditi, Basedow Graves hastalığı), hafif tiroid disfonksiyonu veya tiroid hastalığı olmaksızın tiroid antikorları varlığı 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.

G. 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 artabileceği rapor edilmiştir (86).

H. LENFOSİTİK SİYALADENİT

Hepatit C enfeksiyonlu hastaların % 57'sinde tükrük bezlerinde lenfositik infiltrasyon mevcuttur. Sjögren sendromuna benzer klinik tablo prevalansı % 14'tür (87). Kriyoglobulinemi ile birlikte olabilir. HCV'li hastalardaki lenfositik siyaladenitin, Sjögren sendromunda olduğu gibi malign lenfoproliferatif hastalığa predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir (81).

I. İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS

HCV'nin immünolojik yolla akciğerde interstisyel dokuda lenfosit subpopülasyonunu etkileyerek fibrozise yol açtığı iddia edilmektedir (81).

İ.TİP II DİYABETES MELLİTUS

HCV'nin ekstrahepatik manifestasyonları arasında tip II diyabetes mellitus'da bildirilmektedir. HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda diyabet sıklığı % 83 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Öte yandan diyabetin Genotip 2a ile enfekte kişilerde daha sık olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (88,89).

J. BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığında HCV sıklığı normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (90). Bu durum HCV enfeksiyonu ile Behçet hastalığının ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (79).

2.6. TANI

A) <u>Serolojik Tanı</u>:

HCV infeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem antikor aranmasıdır. Bu amaçla, bugüne dek üç kuşak ELISA testi kullanılmıştır. İlk kuşak testler (EIA-1), tek bir rekombinant HCV klonundan elde edilmiştir. NS3 geninin bir kısmı ile NS4 geni ürününün tamamını içermişlerdir. Duyarlılık ve özgüllükleri düşük olup, serokonversiyonu saptamada yetersiz (geç) kalmışlardır. İkinci kuşak ELISA testleri (EIA-2), kor (22-3) ve NS3 bölgelerinden ek rekombinant proteinler içermektedirler (64). Üçüncü kuşak testlerde (EIA-3) NS5'ten bir rekombinant protein eklenmiştir (91). EIA-3 testi kullanılarak, EIA-2'ye göre serokonversiyon daha kısa sürede saptanır ve duyarlılık daha fazladır (92). İkinci ve üçüncü kuşak testler giderek mükemmelleşmişlerdir. Kan donörlerinin taranması sonucu, transfüzyona bağlı HCV infeksiyonu nerede ise sıfırlanmıştır. Ancak serokonversiyonun oluşumunun üçüncü kuşak testlerde 6-8 haftaya kadar uzaması, bağışıklık sistemi bir şekilde baskılanmış kişilerde testlerin yararlılığının az olması ve düşük risk grubundaki kan donörlerinde yalancı pozitiflik sorununun tam olarak çözülememiş olması sorun yaratmaya devam etmektedir. (4).

HCV'ye karşı oluşan IgM tipi antikorların saptanmasının, akut infeksiyon göstergesi olarak değeri yoktur. Akut dönemde IgM saptanamayabildiği gibi, geç dönemde ortaya çıkabilmekte, kaybolmakta ya da uzun süre boyunca saptanabilmektedir. Yani HCV'ye özgül IgM'ler, HCV infeksiyonu sırasında herhangi bir zamanda saptanabilmektedirler (4). Serumda HCV antijenlerinin saptanmasına dayanan florasan antikor testi umut vericidir. Kronik HCV infeksiyonunun seyri Grafik 1'de görülmektedir.

Doğrulama Testleri:

Özellikle düşük riskli popülasyonlarda, ELİSA ile yüksek oranda yanlış pozitiflik saptanabildiği için doğrulama testlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bunlardan en çok bilineni RİBA (rekombinant immunoblot assay)'dır. Ancak ELİSA'ya göre duyarlılığı daha azdır. RİBA'da kullanılan antijenlerden en az iki tanesine karşı pozitiflik oluşması, testin doğrulanması için

yeterli kabul edilmektedir. Tek bir antijen pozitifliği durumunda doğrulama yetersizliği (indetermine) söz konusu olmaktadır (92). RIBA'nın özgüllüğünün yüksek, ancak duyarlılığının düşük olması sebebiyle, günümüzde ELISA sonuçlarının RIBA ile kontrol edilmesinin doğru bir yaklaşım olmadığı görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Çok sayıda test mevcuttur.

•Abbott HCV EIA Supplemental Test • Matrix HCV Testi

• Deciscan TM HCV • Inno-lia HCV Ab

• Anti-HCV PHA • HCV PA

• Au Bio Dot Anti-HCV • Imucheck- HCV Ab

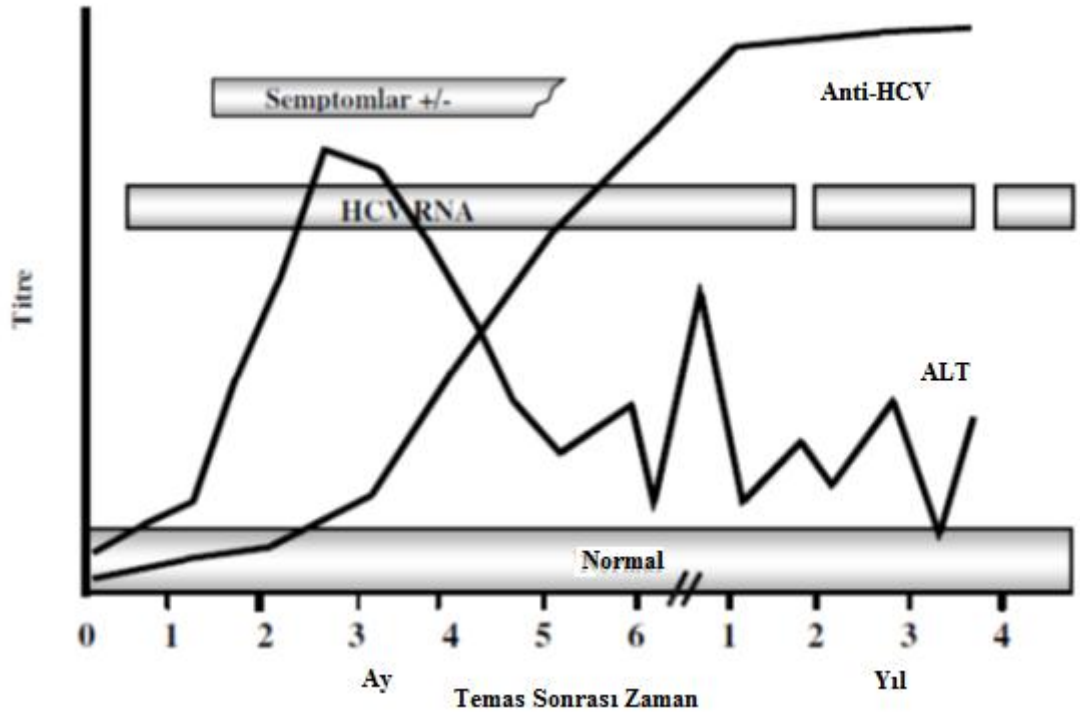
B) <u>HCV RNA</u>:

Örnekte var olan DNA'nın bir enzim (polimeraz) yardımı ile sayısının arttırılması ve saptanabilir hale getirilmesi temeline dayanmaktadır. Bir çok durumda, HCV-RNA'nın kalitatif ve kantitatif olarak saptanması gerekmektedir.

Bunlar kısaca şu şekilde özetlenebilir:

1- Akut infeksiyonda, serokonversiyondan önce virüsle ilgili olarak ilk saptanan göstergedir.

2- Kronik hepatit C'li bağışıklık yetersizliği olan ya da hemodiyaliz hastalarında antikor testleri negatif ya da ‘‘indetermine’’ olabilir. Bu durumda tanı HCV-RNA ile konur.



Grafik 1 . Kronik Hepatit C Seyri

3- Tedavi öncesi viral yükün bilinmesi önemlidir. Tedaviden alınacak yanıt hakkında fikir verir. Çünkü viral yükü az olanlarda tedaviye yanıt daha iyidir.

4- Tedavi sırasındaki takiplerde viral yük düzeylerinde değişiklik olmaması, tedaviye devam edip etmeme konusunda fikir verir.

5- Tedavi sırasında ya da sonrasında HCV-RNA'nın saptanamayacak duruma gelmesi tedaviye yanıt alındığı anlamına gelebilir (4).

6- Yenidoğan infeksiyonlarının tanısında önemlidir. HCV infeksiyonlu anneden bebeğe geçen maternal antikorlar nedeniyle, yenidoğanda HCV infeksiyonu tanısı, HCV-RNA pozitifliğinin tespit edilmesi ile konur (veya çocukta doğumdan sonra 18 aydan uzun süreyle varlığını sürdüren anti-HCV'nin saptanması) (44).

C-<u>Dallanmış propla-Branched DNA testi</u>

D-<u>Kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)</u>

E-<u>Nükleic Acit Sequence Based Amplification (NASBA TM) testi.</u>

Karaciğer Biyopsisi:

Karaciğer biyopsisiyle ilgili bazı konular günümüzde hala tartışmalıdır. Kronik hepatit C için de biyopsi konusunda tartışmalar sürmektedir. Genotip 2 ve 3'te pegile interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine cevabın % 80'lerde olduğu göz önüne alınırsa, bu olgularda biyopsinin gereksizliği düşünülebilir. Ancak ülkemizde olduğu gibi genotip 1'in hakim olduğu ve tedaviye yanıtın daha düşük olduğu ülkelerde tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde biyopsi gerekli gibi görülmektedir (93). Bununla birlikte güncel uygulamada, kılavuzlar, tedavinin başlanması aşamasında biyopsinin yalnız sağlık giderlerini karşılayan kurumun istemesi halinde yapılması gerektiğini ifade etmekle yetinmektedirler. Biyopsi karaciğerdeki hastalık aktivitesini ve daha da önemlisi fibrozis derecesini (stage) göstermektedir ve fibrozis derecesi prognostik öneme sahiptir. Stage 4 olanlarda tedaviye yanıt, stage 1'e kıyasla çok daha düşüktür. Tek başına stage 4 fibroz, irreversibl bir hadise değildir. Başarılı bir antiviral tedavi ile stage 4 olan bir hastanın stage 0'a dahi gerileyebildiği gösterilmiştir.

Biyopsi yapılması sayesinde yağlanma derecesi, safra yollarında hasar olup olmadığı ve varsa demir birikimi konusunda da bilgi sahibi olunmaktadır (59). Karaciğer biyopsileri perkütan, transjuguler, laparoskopik ve ince iğne aspirasyonu yoluyla yapılabilir. Uygun bir örnek 1-4 cm uzunluğunda 10-50 mg ağırlığında olmalıdır ve en az 6 portal aralık içermelidir.

2.7. TEDAVİ

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 (94,95). 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 (96).

KHC tedavisinde etkin olan ilk ilaç interferon alfadır. İFN'lar, virüsun 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 (97).

İFN'un en sık görülen yan etkilerinden biri kemik iliği süpresyonudur (Tablo 1). İFN'un neden olduğu hematolojik yan etkiler tedavinin devamına engel değildir, ancak bazı hastalarda doz azaltmak gerekebilir. 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 (98).

İkinci önemli ilaç ribavirindir. Ribavirin karaciğer dışı dokularda (monosit, makrofaj ve dentritik hücreler) birikerek, buralarda HCV'nin replikasyonun inhibisyonunu ve klirensini dolayısıyla nüksün önlenmesini sağlayabilir (99). 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.

KHC tedavisinde en son gelişme ise "PEG-İFN'' geliştirilmesi olmuştur. Pegilasyon, bir protein molekülünün monometoksi polietilen glikol (PEG) molekülünekovalan bağlarla bağlanmasıdır. Bu işlem, proteinin molekül ağırlığını artırır. Böylelikle tedavi amacıyla kullanılacak olan protein proteolize dayanıklı hale gelir, serum yarı ömrü uzar ve uzun süreli terapötik kan düzeyleri oluşur (98). Bu, hem haftada bir kez yapılan injeksiyonla hastanın tedaviye uyumunu olumlu etkiler, hem de stabil ve yüksek kan düzeyi sağlayarak, IFN alfa'nın antiviral etkisini artırır (Grafik 2) (100).

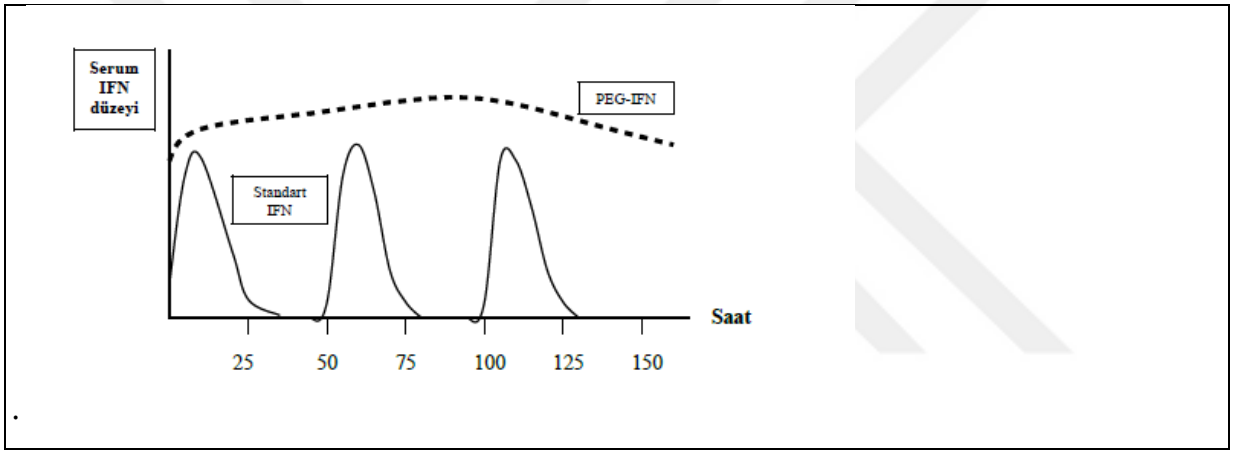
Bugün klinik kullanımda olan pegile edilmiş iki IFN molekülü (PEG-IFN alfa-2a ve PEG-IFN alfa-2b) bulunmaktadır. PEG-IFN alfa-2a, IFN alfa-2a'nın 4 major pozisyonel izomerinin karışımını içeren (Lys31, Lys121, Lys131, Lys134) 40 kd ağırlığında dallı monometoksi PEG konjugatıdır. PEG-IFN alfa-2b ise, IFN alfa-2b'nin 34. pozisyondaki histidin aminoasidinin, 12 kd ağırlığında tek zincirli bir monometoksi PEG molekülüne konjugasyonu ile oluşturulur. Pegilasyon sayesinde IFN alfa-2a'nın 6-9 saat olan yarı ömrü 72-96 saate çıkarken, IFN alfa-2b'nin serum yarı ömrü 7-9 saatten 40 saate çıkar (74).

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 PEG-İFN-alfa ve ribavirin kombine tedavisidir.

Hangi Hastalar Tedavi Edilmelidir?

Genel bir ifadeyle Anti-HCV ve HCV-RNA pozitif, serum ALT düzeyleri yüksek ve biyopside kronik hepatit bulgusu olan hastalar kontrendikasyon yoksa tedavi edilmelidirler (101).

Ancak serum ALT düzeyleri ve biyopsi sonuçları bundan farklı olan hastalarda da tedavi ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir



Grafik 2. Haftada 3 kez uygulanan standart interferonlarla tek doz uygulanan pegile interferonların haftalık serum düzeylerinin karşılaştırılması (102).

Tedavi Endikasyonu Açısından Genel Görüş Birliği Olan Hastalar (103):

- Yaş>18,
- ALT yüksek (>1.5xNormalin Üst Sınırı),
- Karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis (köprüleşme ve daha ciddi seviyede),
- Klinik ve biyoşimik olarak kompanse karaciğer hastalığı ve hepatik dekompansasyon bulgularının olmaması (hepatik ensefalopati ve ascid),
- Uygun laboratuar parametreleri (hemoglobin: erkek>13, kadın>12, nötrofil>1500, trombosit>75000, kreatinin<1.5, albumin>3.4)
- Daha önce hepatit C için tedavi edilmemiş olmak,
- Ciddi psikiyatrik sorunu olmamak,

- Tedaviye istekli olmak ve gereklerini yerine getirebilme kapasitesine sahip olmak
- Kontrendikasyon olmaması

Tedavi Kararı Hasta Bazında Verilmesi Gereken Durumlar:

- Devamlı normal ALT düzeyi olanlar,

- Daha önceki tedavilere cevapsız olanlar veya relaps olanlar,

- Biyopside fibrozis olmayan veya çok hafif olan vakalar,

- Akut Hepatit C

- HİV ile koenfeksiyon hali

- Yaş<18,

- Hemodiyaliz uygulanan veya uygulanmayan böbrek yetersizlikli hastalar,

- Dekompanse karaciğer sirozu

- Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalar,

- Halen uyuşturucu ilaç ve alkol alma alışkanlığı devam eden, ancak bunlarla

gerekli şekilde mücadele etmeyi kabul eden hastalar (103).

İnterferon ve Ribavirinin Etki Mekanizmaları:

İFN direkt antiviral değildir, ancak virüsle karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımına neden olur. İFN'lerin antiviral etkisi viral penetrasyonun veya tomurcuklanmanın, m-RNA'nın sentez veya metilasyonunun, viral proteinlerin translasyonunun engellenmesiyle sağlanır. İFN'nin etkisi ile ortaya çıkan proteinler arasında en iyi bilinenler, 2'-5' oligoadenilat sentetaz, protein kinaz ve Mx proteinidir (104). İFN alfa, vücutta makrofaj ve özellikle de lenfositler tarafından yapılır. İFN'nin gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu inhibe etme, allojenik greftlerin yaşam süresini uzatma, hücre yüzeylerinde major histokompatibilite antijenlerinin sunumunu arttırma, NK hücre aktivitesini ve antikor bağımlı hücresel toksisiteyi arttırma, makrofajların fagositik ve sitolitik aktivitelerini çoğaltma, hızlı bölünen hücrelerin büyümesini engelleme gibi etkileri de vardır (105).

Ribavirin, viral RNA sentezinin inhibisyonu ile viral replikasyonu durdurur. Tek başına kullanıldığında aminotransferaz düzeylerinde geçici bir iyileşmeye neden olmasına rağmen antiviral etkisi yoktur. İFN ile birlikte verildiğinde ise belirgin sinerjik antiviral etkinliğe kavuşmaktadır. İFN ile birlikte kullanıldığında HCV'e karşı etkisi şu şekilde olmaktadır:

1) Virüse karşı konağın hücresel immünitesinin aktive edilmesi.

2) RNA'ya bağlı RNA polimerazın inhibisyonu (Viral replikasyonda anahtar enzim).

3) HCV genomu üzerinde hatalar meydana getiren bir RNA mutajeni olarak görev yapması.

4) Hücre içi guanozin trifosfat havuzunun azalması, böylece inozin monofosfat dehidrogenaz enzim blokajı yoluyla viral replikasyonun azalması (106).

İnterferon Tedavisinin Yan Etkileri:

- Sistemik: Ateş, halsizlik, yorgunluk, miyalji, artralji, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, saç dökülmesi.

- Hematolojik: Trombositopeni, nötropeni.

- Nörolojik: Baş dönmesi, kulak çınlaması, oryantasyon bozukluğu, işitmede azalma.

- Psikiyatrik: Anksiyete, konsantrasyon güçlüğü, depresyon, deliryum, uyku bozukluğu, oryantasyon bozukluğu, libido azalması, intihara eğilim, psikoz.

- Otoimmün: Otoantikor oluşumu, hipertiroidi, hipotiroidi (107,108).

Ribavirin Tedavisinin Yan Etkileri:

- Hemolitik anemi,

- Teratojenite,

- Öksürük, nefes darlığı, farenjit, sinüzit, döküntü, kaşıntı, bulantı (107,108).

Tedavi Uygulaması:

Artan klinik çalışmalar, PEG-IFN'nin standart IFN'den daha etkin olduğunu göstermiştir. Bu nedenle PEG-IFN, hepatit C tedavisinde standart IFN'nin yerini almıştır. Tüm çalışmalar PEG-IFN ve ribavirin kombine tedavisinin, PEG-IFN monoterapisine belirgin

üstünlüğünü göstermiştir. Bu nedenle hepatit C tedavisi mutlaka kombine olmalıdır. Tedavi algoritması şekil 3'de gösterilmiştir.

PEG-IFN alfa-2a için önerilen doz, kilodan bağımsız olarak 180 μg/hf'dır. PEG-IFN alfa-2b için ise 1.5 μg/kg/hf'dır. Ribavirin dozu genotipe göre belirlenmelidir. Genotip 1'de doz, hasta 75 kg'nin üzerinde ise 1200mg/gün, 75 kg ve altında ise 1000mg/gün olmalıdır. Genotip 2 ve 3'te ise doz 800 mg/gün olmalıdır (108). Tedavi süresi genotip 1'de 48 hafta, genotip 2 ve 3'te 24 hafta olmalıdır (108).

Ülkemizde büyük çoğunlukla genotip 1 görüldüğünden, eğer tip tayini yapılamıyorsa, tedavi rejimi genotip 1'e göre ayarlanmalıdır (98). Kronik hepatit C'de tedaviye cevap kriterleri ve tanımlamalar grafik 3 ve tablo 2'de gösterilmiştir.

Tedaviye Cevabı Artıran Faktörler:

· HCV infeksiyonunun Genotip 2 veya 3 ile olması,

· HCV-RNA düzeylerinin düşük olması,

· 40 yaşın altında olmak,

· Karaciğer biyopsisinde köprüleşme gösteren fibrozis ve siroz olmaması,

· Kadın cinsiyet,

· Vücut ağırlığının düşük olması (108,109)

Tedaviye Cevabı Azaltan Faktörler:

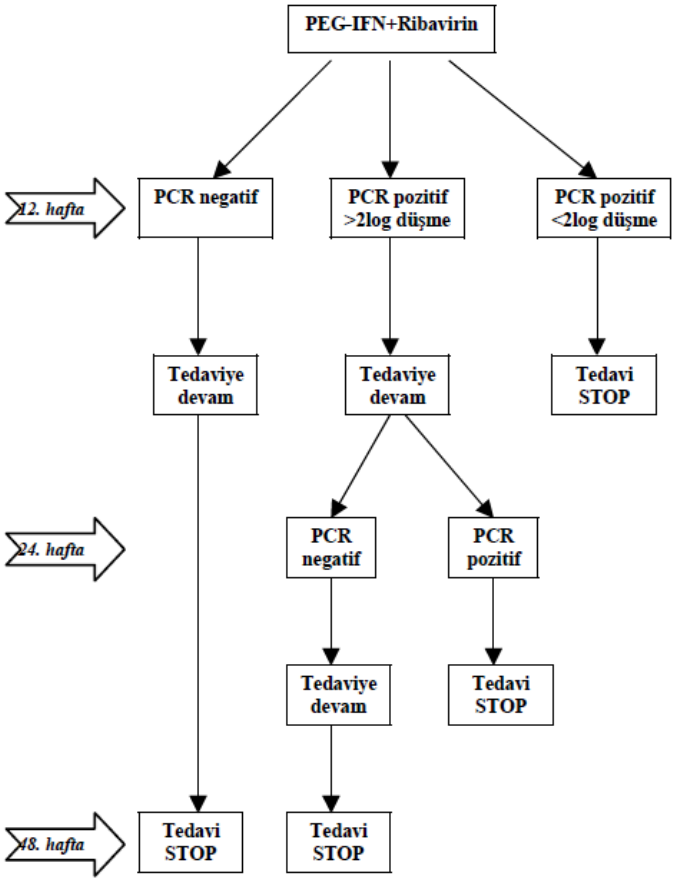
· HCV infeksiyonunun Genotip 1 (ve 4, 5) ile olması,

· HCV-RNA düzeylerinin yüksek olması,

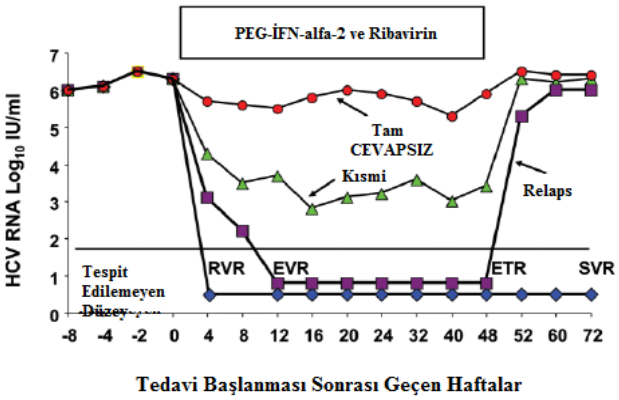
· 40 yaş üzeri olmak,

· Karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis (evre 4-6),

· Erkek cinsiyet ve vücut ağırlığının fazla olması (108,109).



Şekil 3. Kronik hepatit C'de tedavi algoritması



Grafik 3. Tedavi başlanması sonrası geçen haftalar ve HCV-RNA seviyesinin seyri (103)

Grafik 3. Virolojik Cevaplar. RVR: Hızlı Virolojik Cevap (4 hafta sonunda PCR bazlı hassas incelemede serumdaki HCV-RNA'nın tamamen temizlenmiş olması); EVR: Erken Virolojik Cevap (Tedavinin 12. Haftası sonunda serum HCV-RNA düzeyinde ≥2 log azalma veya HCV-RNA negatifleşmesi); ETR: Tedavi süresi sonundaki (genotipe göre 24 veya 48. Hafta) serum HCV-RNA negatifliği; SVR: Kalıcı virolojik cevap (Tedavinin kesilmesi sonrası 24. haftada HCV-RNA negatifliğinin sürmesi); Relaps: Tedavinin kesilmesi sonrası HCV-RNA'nın yeniden serumda görülmesi; Cevapsızlık: Tedavinin 24 haftası sonunda serumdaki HCV-RNA pozitifliğinin sürmesi; Parsiyel (Kısmi) Cevapsızlık: Tedavinin 24. haftasında HCV-RNA düzeyinde 2 log azalma olması; Komplet (Tam) Cevapsızlık (Null-responder): Tedavinin 24. haftasında HCV-RNA düzeyinde < 2 log azalma olması.

Tablo 2. Kronik Hepatit C'de Tedaviye Cevap Kriterleri ve Tanımlamalar (103)

Virolojik Cevap	**Tanımlanması**	**Klinik Yararı**
Hızlı Virolojik Cevap (RVR)	Tedavinin 4. Haftasında HCV-RNA negatifliği (Sensitif PCR)	Genotip 2 ve 3 ve muhtemelen düşük viral yüke sahip genotip 1 hastalarında tedavi süresinin kısaltılması
Erken Virolojik Cevap (EVR)	Tedavinin 12. Haftasında HCV-RNA düzeyinde tedavi başlangıcına göre ≥2 log azalma (Parsiyel EVR) olması ya da HCV-RNA negatifliği (Komplet EVR)	Kalıcı Viral Yanıt Alınmama İhtimalini Öngörme
Tedavi Sonundaki Cevap (ETR)	Tedavinin 24. veya 48. Haftasında HCV-RNA Negatifliği (Sensitif PCR)	
Kalıcı Virolojik Cevap (SVR)	Tedavinin kesilmesi sonrası 24. Haftada HCV-RNA Negatifliği	Tedaviye Uzun Dönem Cevabın En İyi Göstergesi
Viral Kırılma	Tedavi Sürmekte İken Serumda HCV-RNA'nın Yeniden Pozitifleşmesi	
Relaps	Tedavi Kesilmesi Sonrası Serumda HCV-RNA'nın Yeniden Pozitifleşmesi	
Cevapsızlık	Tedavinin 24. Haftası sonunda HCV-RNA Pozitifliğinin Sürmesi	
Hiç Cevap Olmaması (Null)	Tedavinin 24. Haftası sonunda HCV-RNA düzeyinde <2 log Azalma Olması	
Kısmi Cevap Olması (Parsiyel)	Tedavinin 24. Haftası sonunda HCV-RNA düzeyinde 2 log Azalma Olması(HCV-RNA Pozitifliği sürmekte)	

BAZI ÖZEL HASTA GRUPLARINDA TEDAVİ :

Normal Serum Aminotransferaz Düzeyli Hastaların Tedavisi :

ALT düzeyi normal ya da normale çok yakın değerlerde (<1.3xNormalin üst sınırı) seyreden hastalarda tedavi kararı konusunda görüş birliği yoktur (95). Normal ALT düzeyine

sahip kişilerin tedavisi konusunda bir problem de normalin üst limitini bulmaktır ki, bu değer her laboratuar için ayrı ayrı tespit edilmelidir. Ayrıca ALT değerleri yaşa, ırka, cinse ve vücut ağırlığına göre değiştiğinden, bu durum normal değeri bulmayı daha da zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte kişi, lisanslı bir laboratuardan 6 ay veya daha fazla sürede, 2 veya daha fazla sayıda normal ALT seviyesine sahipse hastanın ALT'si normal düzeydedir. Sürekli normal ALT düzeyine sahip kişilerin anormal ALT düzeylerine sahip kişilerle karşılaştırıldığında, genellikle daha az ciddi karaciğer hastalığına sahip oldukları görülür. Bu yüzden bir kısım araştırmacı, bu kişilerin çoğunda hastalık ilerleyişinin nadir olduğunu ve mevcut tedavinin başarı şansı da göz önüne alındığında, şimdiki tedavinin yan etkilerinin daha ağır bastığını düşünmektedir. Diğer taraftan, normal ALT düzeyine sahip olanların biyopsilerinde % 1-10 oranında köprüleşme fibrozu veya siroz saptandığı gösterilmiştir.

Minimal fibrozu olan HCV infekte kimselerin büyük bir kısmı, nadiren progresif hastalık geliştirse de, sürekli normal ALT düzeylerine rağmen histolojik ve klinik olarak ilerlemiş karaciğer hastalığı bu grupta açıkça saptanmıştır. Buna ek olarak, bu grupta İFN alfa ve ribavirin tedavisine cevap oranı anormal aminotransferaz düzeyleri olan bireylerle benzer düzeyde bulunmuştur (103,108). Karaciğer biyopsisinde ciddi kronik hepatit varsa tedavi edilmelidirler.

Öte yandan genotip 2 veya 3 ile HCV infeksiyonu olan hastalar, ALT düzey normal bile olsa tedaviye iyi cevap verirler. Genotip 1 veya 4 olan vakalarda ise tedaviye cevap daha zordur (95).

Sonuç olarak aminotransferaz düzeyine bakılmaksızın, İFN ve ribavirin tedavisine başlama kararı, biyopsiyle değerlendirilen karaciğer hastalığının ciddiyeti, ciddi yan etki potansiyeli, cevap olasılığı ve komorbid durumların birlikteliği dikkate alınarak, hasta bazında değerlendirilmelidir (103,108).

Renal Yetersizlikli Hastaların Tedavisi :

Renal yetersizlikli hastalarda karaciğer biyopsisi yapma kararı, karaciğer hastalığının ciddiyetini tespit etme ihtiyacı ve tedavinin gerekliliğinin tüm parametreler açısından değerlendirilmesi sonrası, hasta bazında verilmelidir. İFN tedavisi planlanan bir diyaliz hastası için aşağıdaki yaklaşım uygun olur:

1- Tedaviye başlama kararı, hastaların bireysel bulgularına göre verilmelidir. Diyalizde 5 yıllık yaşam beklentisi % 25'in altında olanlara tedavi verilmemelidir.

2- Hastaların HCV-RNA düzeylerine ve karaciğer histopatolojisine bakılmalıdır. Siroz varsa tedavi verilmemelidir.

3- Renal transplantasyon adaylarının, HCV viremisinden kurtarılmasını sağlama adına tedavi şartları zorlanmalıdır.

4- Uygun organ bulunan ve halen tedavi alan hastada, İFN tedavisi sonlandırılmalı ve transplantasyon yapılmalıdır. Özetle İFN tedavisi, renal transplantasyon adayı olan ve daha iyi prognostik özellikleresahip (genç, nonsirotik, tedaviye iyi cevap verebilecek genotip ile infekte ve düşük viral yükü olan) hastalarda kullanılmalıdır (103). Hemodiyalize giren hastalar için 135µg/hf dozunda PEG-İFN alfa-2a monoterapisi ile tedavi, İFN toksisitesi için sıkı monitorizasyon eşliğinde düşünülebilir (Tablo 3). Renal yetersizlikte ribavirin kontrendikedir.

Tablo.3 Kronik HCV Enfeksiyonunun, Kronik Böbrek Hastalıklarının Evresine Göre Tedavisi (103)

Evre	**Tanımlama**	**GFR(**mL/dK/1.73M^2**)**	**Önerilen Tedavi**
1	Normal/Artmış GFR ile birlikte Böbrek Hasarı	≥90	**A**
2	Hafif Azalmış GFR ile birlikte Böbrek Hasarı	60-90	**A**
3	GFR'da orta seviyede azalma	30-59	**B**
4	GFR'da ciddi azalma	15-29	**B**
5	Böbrek Yetmezliği	<15	**B**
5D	Diyaliz (Hemodiyaliz/Periton)		**C**

A: Viral genotipe göre rutin kombinasyon tedavisi

B: Peginterferon alfa-2b, 1µg/kg/hafta SC veya Peginterferon alfa-2a, 135 µg/kg/hafta SC ile birlikte 200-800 mg/g Ribavirin (Bölünmüş iki dozda, düşük dozda başlanıp tedrici olarak arttırılarak)

C: Tartışmalı: Standart intefereon (2a veya 2b) 3mU 3x1/hafta veya pegile interferon alfa 2b, 1µg/kg/hafta veya pegile interferon alfa-2a, 135 µg/kg/hafta± Ribavirin (Belirgin derecede azaltılmış günlük dozlarda)

GFR: Glomerüler filtrasyon Hızı

Önceki Tedaviye Cevapsız veya Relaps Olgularında Tedavi :

Düşünülen tedavinin etkinliği, altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti, viral genotip, tedaviye yanıtın prediktif faktörleri, önceki tedaviye tolerans ve uyum konuları öncelikli olarak değerlendirilmelidir. Yeniden tedavi için uygun adaylar, önceki tedavi ile kısmi virolojik yanıt elde edilenlerdir. Bunun yanı sıra önceden sadece İFN tedavisi alanlar ve genotip 2 veya 3 ile HCV infeksiyonu olan relapse olgular da yeniden tedavi adayıdırlar. Eğer hasta yeniden tedavi edilecekse kullanılacak rejim mutlaka ilk tedaviden daha etkin olmalıdır. Relaps olmuş olgular yeniden tedavi edildiklerinde, yanıt alınsa bile HCV-RNA'nın yeniden pozitifleşme olasılığı oldukça fazladır (94).

Önemli fibrozu veya sirozu olan, daha önce non-pegile İFN'nin kullanıldığı tedavi rejimi uygulanan relaps olguları ve cevapsızlar için PEG-İFN ve ribavirin ile tekrar tedavi düşünülmelidir. HCV eradikasyonu amacıyla PEG-İFN ve ribavirinle yeniden tedavi, daha önce PEG-İFN ve ribavirine yetersiz cevap veren (hatta PEG-İFN'nin farklı bir tipinin verildiği hastalarda) endike değildir (108).

PEG-İFN ve ribavirin kombinasyon tedavisine yanıtsız olan, fibrozu olmayan (veya hafif dereceli fibrozu olan) hastaların uzun süreli prognozu iyidir ve bu olgularda siroz gelişim riski çok düşüktür. Bu nedenle bu olgularda yeniden tedavi gereksiz olup, izleme devam edilmeli ve daha etkili tedaviler geliştiğinde bu rejimlerin kullanılması düşünülmelidir (109).

Yeni tedavi S**eçenekleri:** Günümüzde KHC tedavisinde PEG-İFN ve ribavirin kombinasyonu standart tedavi olarak kabul edilse de naiv hastaların yaklaşık yarısında tedaviye yanıt alınamaması ve tedaviye ilişkin önemli yan etkilerin gözlenmesi yeni tedavi arayışlarının sürmesine yol açmıştır. Öte yandan İFN'nin tek başına veya ribavirin ile kombinasyon uygulamalarında kontrendike olan bir çok durum söz konusudur.

Modifiye İFN'ler ve ribavirin, virusun yaşam siklusunu hedef alan ilaçlar (proteaz inhibitörleri, polimeraz inhibitörleri, "antisense"oligodeoksinükleotidler), immün modülatör ajanlar (histamin hidroklorid, timozin alfa-1), antifibrotik ajanlar (E vitamini, pirfenidon, fosfolipid deriveleri), proinflamatuvar sitokinler (interlökin 2 ve 12) ve anti inflamatuvar sitokinler (interlökin 10) üzerinde çalışmalar devam etmektedir (110,111). NS3-4A serin proteaz inhibitörlerinden BILN 2061 ve VX 950 in vitro etkili olan iki ajandır. BILN 2061 (Ciluprevir) ilk klinik denemesi yapılan proteaz inhibitörüdür.

Etkinliği olmasına rağmen maymunlarda kalp toksisitesi gözlemlenmesinden dolayı klinik denemeleri durdurulmuştur. İlk kovalent reversibl inhibitör ise VX 950'dir. Genotip 1

ile infekte hastalarda iki haftalık tedavi sonunda viral yükte hızlı düşüş sağlamıştır. Diğer bir NS3-4A proteazın α-ketoamid inhibitörü de SCH 503034'tür.

2011 yılı son çeyreğinde FDA tarafından genotip 1 hastalarda kullanımı için onay alınan, NS-3'e bağlanarak etkili olan, iki ayrı proteaz inhibitörünün (Boceprevir ve Telaprevir) sonuçları yüz güldürücü düzeylerdedir. Ülkemizde henüz ruhsat almamış bu ilaçların PEG- İFN ve Ribavirin ile birlikte kullanılması durumunda, relapserlerde % 60-70 ve naif hastalarda ise % 80-90 oranında kalıcı viral cevaplara ulaşılacağı düşünülmektedir (112).

Büyük umut vaat eden NS5A replikasyon kompleks inhibitörü daklatasvir ve diğerlerinin ise henüz faz II çalışmaları tamamlanmış durumdadır.

3-MATERYAL VE METOD

3.1. HASTA GRUBU VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma, Ocak 2010 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalında prospektif olarak yapıldı. Çalışmayla ilgili olarak KOÜ Etik Kurulu ve yazılı hasta onamı alındı. Gastroenteroloji ve/veya Hepatit Polikliniği'ne başvurarak ya da servise yatırılarak yapılan tetkikleri sonrasında Kronik Hepatit C (KHC) tanısı alan, 18-65 yaşları arasındaki, ardışık 100 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Daha önce tedavi görmemiş KHC tanılı hastalar ve histolojik olarak kanıtlanmış sirozu bulunanlar dışlanmadı.

KHC tanısı için aşağıdaki kriterler kullanıldı;

-Semtomatik veya asemptomatik olgularda serumda ELİSA ile anti-HCV pozitifliğinin olması,

- PCR ile HCV-RNA pozitifliğinin saptanması ve bu pozitifliğin en az 6 aydır sebat ediyor olması,

-Serum ALT seviyesinin tedaviden önce ve en az dört hafta arayla yapılan iki ölçümde normal üst sınırın 1,5 katından fazla olması,

-Tedavinin başlamasından en fazla altı ay öncesinde karaciğer biyopsisinde KHC ile uyumlu patolojik bulguların görülmesi (104).

KHC tanısı alan ve Tablo 4'deki kriterlere uygun hastalar çalışmaya alındı.

Tablo 5'deki tedaviye alınmama kriterlerini taşıyan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Hastaların demografik verileri ve tedavi öncesi takip süreleri kaydedildi. Bulaşın olası nedenini bulmaya yönelik olarak transfüzyon, geçirilmiş operasyon öyküsü, uzun süreli

hospitalizasyon,hemodiyaliz tedavisi, damar içi ilaç kullanımı, şüpheli cinsel temas, dövme, akupunktur, diş tedavisi, manikür ve pedikür, kan kardeşliği, perinatal risk faktörleri, toplu sünnet töreni ve küretaj sorgulanarak kaydedildi.Aile içi bulaşın seviyesini değerlendirmek için hastaların eşlerinde HCV-RNA ölçümleri yapıldı.

3.2. YÖNTEM

Laboratuvar Testleri

Çalışmaya alınan hastalarda tedavi öncesinde ve tedavinin birinci, ikinci, dördüncü haftalarında, daha sonra ise ayda bir tam kan sayımı ve biyokimyasal testler çalışıldı. Ayrıca tedavi öncesinde tam idrar tahlili, antinükleer antikor (ANA), anti-ds DNA, anti-mitokondrial antikor (AMA), karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti-50 LKM 1-3), düz kas antikoru (ASMA), anti-tiroid antikor (ATA), anti-nötrofil sitoplazmik antikoru (ANCA), protein elektroforezi, α-feto protein, tiroid fonksiyon testleri, ferritin, hepatit göstergeleri ve batın ultrasonografisi yapıldı. HBsAg, anti- HBs, anti-HBc (total), anti-HBc-IgM, HBeAg, anti HBe, HİV ölçümleri yapıldı.

Anti-HCV araştırması; microparticule immünassay testiyle (Abbott Mimar i2000SR Analyzer, Mannheim, Almanya) çalışılarak KOÜ Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. HCV RNA seviyesi tedavi öncesi ve tedavinin dördüncü, onikinci, yirmidördüncü ve genotip 2 veya 3 dışındaki hastalarda kırksekizinci haftalarda, tedavi bitiminden altı ay sonra (genotip 2 veya 3 olan hastalarda 48. hafta ve genotip 1 veya 4 olanlarda ise 72. haftada) ölçüldü.

Serum HCV-RNA düzeyleri; KOÜ Merkez Laboratuvarı'nda Cobas Amplicor HCV v2.0 (Roche Molecular Systems) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak ölçüldü. HCV-RNA negatifliği, tespit edilemeyen ölçümler olarak kabul edildi.

HCV genotip tayini; KOÜ Merkez laboratuarında yapıldı. HCV RNA Ionpure Viral Nükleik Asit İzolasyon Kiti (Iontek A.Ş., İstanbul, Türkiye) kullanılarak hasta serumu elde edildi. PCR amplifikasyonu ise Quantitect SYBR Green PCR karışımı (QIAGEN GmbH, Hilden, Almanya) kullanılarak bir BioRad DNA Motor ® (Bio-Rad, Meksika) ile yapıldı. Tüm PCR ürünleri High Pure PCR ürünleri Arındırma Kiti ® (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ve doğrudan ABI PRISM 310 Genetic Analyzer ile dizilemesi ® DYEnamic ET Terminator Cycle Sequencing Kit ® (Amersham Pharmacia Biotech Inc, Piscataway) ekipmanı kullanılarak saflaştırıldı.

Tablo. 4 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

-Normal veya yüksek alanin-aminotransferaz (ALT) düzeyleri (>normalin üst sınırının 1.5 katı),
- Kronik hepatit ile uyumlu karaciğer biyopsisi (Stg≥1)
- 1000/mm3'ün üzerinde nötrofil sayısı, $50x10^9$/L'nin üzerinde trombosit sayısı,
- Kadınlar için 12g/dl ve erkekler için 13g/dl'nin üzerinde hemoglobin düzeyleri,
- Normal sınırlar içinde serum tiroid stimüle eden faktör ve tiroksin düzeyleri,
- Normal sınırlar içinde serum bilirubin ve kreatinin düzeyleri.

Tablo. 5 Çalışmaya Dahil Edilmeme (Dışlanma) Kriterleri

- Dekompanse karaciğer hastalığı,
- Ciddi kardiyak ve kronik akciğer hastalığı bulunması,
- Otoimmün bozukluklar (tedavi edilmiş tiroidit hariç),
- Hepatoselüler karsinom ya da hali hazırda devam eden malignite durumu,
- Son bir yıl içinde 50 g/gün'ün üzerinde alkol kullanımı ve madde bağımlılığı,
- Kontrol altına alınmamış depresyon veya psikoz,
- Gebe kadınlar veya sonraki 18 ay içinde gebe kalmayı düşünen kadınlar, eşleri
sonraki 18 ay içinde gebe kalmayı düşünen erkekler.
- Hemoglobinopati, hemofili ya da kanama diyatezi olan hastalar,
- Kontrol altına alınmamış diyabeti, nöropsikiyatrik bozukluğu olanlar.

Karaciğer biyopsilerinin değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsisi için hastalara gerekli bilgi verildikten sonra yazılı izinleri alındı. Çalışma başlangıcından önceki altı ay içerisinde ve kabul eden hastalara tedavi bitiminden altı ay sonra 16 G karaciğer iğne biyopsi seti kullanılarak perkütan karaciğer aspirasyon biyopsisi yapıldı. Alınan karaciğer dokuları % 10'luk formalin solusyonunda tespit edilerek KOÜTF Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Formalin fikse parafin gömülü bloklardan 4-5

µ'luk kesitler hazırlanıp Hematoksilen Eozin ile boyandı ve aynı patolog tarafından değerlendirildi (113). Biyopsi materyalleri Modifiye Knodell histolojik aktivite indeksine (İshak) göre skorlandı (114) (Tablo 6 ve 7). Ayrıca dokuda fibrozisi değerlendirmek amacıyla ek histokimyasal yöntemler (Masson Trikrom ve gümüş boyama) kullanıldı (115).

Tablo 6. Farklı Skor Sistemlerine Göre Fibrozisin Evrelendirilmesi

Histolojik bulgu	Ishak	METAVIR	Knodell
Fibrozis yok	0	0	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme	1	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme	2	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve nadir köprüleşme	3	2*	
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve sık köprüleşme	4	3**	3
Şiddetli köprüleşme ve nadir nodül	5	3	
Siroz	6	4	4

* Bir septumdan fazla
** Portal-sentral septa

Hastaların takibi ve değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastalara hastalıkları hakkında temel bilgi verildi, uygulanacak tedavi planı, gelişebilecek yan etkiler konusunda gerekli açıklamalar yapıldı ve yazılı katılımcı onamı alındı. Hastalar basit sıralı yöntemle iki gruba ayrıldı. İlk gruptaki hastalara PEG-İFNα 2a+RBV ve ikinci gruptaki hastalara ise PEG-İFNα-2b+RBV tedavisi başlandı. Her iki tedavi grubundaki hastalar ilaca bağlı yan etkiler ve/veya hastalığına bağlı komplikasyonlar gelişmediği sürece ilk bir ay haftada bir kez, daha sonra tedavi bitimine kadar ayda bir kez ve tedavi bitiminden sonra ise üçüncü ve altncı ayda olmak üzere tam bir fizik muayene ve çeşitli laboratuvar testleriyle (periferik kan bulguları, biyokimyasal parametreler, serolojik incelemeler) değerlendirildi. Hastaların tedavi başlangıcında yapılan tetkiklerine ek olarak tedavinin 12 ve 24. Haftalarında, tedavi sonunda ve altı aylık takip dönemi sonrasında otoimmün antikorlar, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest triiyodotironin(sT3), serbest tiroksin (sT4), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel sınıflaması tromboplastin zamanı (aPTT) testleri çalışıldı. İlaca bağlı oluşabilecek erken ve geç yan etkiler titizlikle değerlendirildi . İFN tedavisinin ilk dozu klinikte doktor kontrolü altında uygulandı. İFN

tedavisine bağlı ateş, baş ağrısı gibi yan etkileri önlemek amacıyla İFN öncesi rutin olarak ve injeksiyonun yapıldığı günün diğer bölümlerinde ise lüzum halinde parasetamol tablet verildi.

Tablo 7. Modifiye Knodell (İshak) Histolojik Aktivite İndeksi ve Evreleme (Stage)

Nekroinflamatuvar skor:	
A. Periportal veya periseptal interface hepatit (piecemeal nekroz)	**Skor**
Yok	(0)
Hafif (fokal, birkaç portal alan)	(1)
Hafif/ Orta (fokal, çoğu portal alanlar)	(2)
Orta (Septa veya traktın <%50 devam eden alan)	(3)
Şiddetli (Septa veya traktın >%50 devam eden alan)	(4)
B. Geniş nekroz	
Yok	(0)
Fokal geniş nekroz	(1)
Bazı alanlarda zon 3 nekroz	(2)
Çoğu alanlarda zon 3 nekroz	(3)
Zon 3 nekroz + bazı alanlarda portal- sentral (P-C) köprüleşme	(4)
Zon 3 nekroz + multipl portal- sentral (P-C) köprüleşme	(5)
Panasiner veya multiasiner nekroz	(6)
C. Fokal litik nekroz., apopitoz ve fokal iltihap	
Yok	(0)
10X büyütmede 1 veya daha az odak	(1)
10X büyütmede 2-4 odak	(2)
10X büyütmede 5-10 odak	(3)
10X büyütmede 10'dan daha fazla odak	(4)
D. Portal inflamasyon	
Yok	(0)
Hafif (bir kısım veya tüm portal alanlarda)	(1)
Orta (bir kısım veya tüm portal alanlarda)	(2)
Orta/ Belirgin (tüm portal alanlarda)	(3)
Belirgin, tüm portal alanlarda	(4)
EVRELEME	
Yok	(0)
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme +/- kısa fibröz septa	(1)
Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme +/- kısa fibröz septa	(2)
Çoğu portal alanlarda fibröz genişleme, bazı alanlarda porto portal (P-P) köprüleşme	(3)
Portal alanlarda fibröz genişleme, belirgin köprüleşme (P-P)ve (P-C)	(4)
Arasıra nodülleri olan belirgin köprüleşme (inkomplet siroz)	(5)
Siroz, muhtemel veya kesin	(6)

Tedavi sırasında, iki ayrı ölçümde açlık kan şekerinin > 126 mg/dL olması durumu diyabet olarak tanımlandı. Diyabet tanısı alan hastalar yada OGTT sonuçları bozuk olan hastalar endokrinoloji ile birlikte takip edildi. Ciddi ve kontrolsüz kardiyopulmoner komorbiditesi olan hastalar çalışmaya alınmadığı gibi bu sistemlere ait şikayetleri gelişen tüm hastalar ile psikiyatrik şikayetleri oluşan hastalar ilgili branş hekimleri ile konsülte edilerek birlikte değerlendirildi. Genotip1 ve 4 olan hastaların tümüne 48 hafta boyunca haftada bir kez 180 µg PEG-IFN alfa- 2a (Pegasys®, Roche) veya 1.5µg/kg/hafta PEG-İFN

alfa-2b (Pegintron®,Schering), ile birlikte günlük ribavirin(Copegus®, Roche veya Rebetol ®,Schering) 1000-1200 mg (<75 kg ise 1000mg, ≥75 kg ise 1200 mg) verildi. Genotip 2 ve 3 olanlara ise 24 hafta süreyle aynı dozlarda PEG-İFN tedavisi ile birlikte kilo ölçümünden bağımsız olarak sabit 800 mg/g ribavirin verildi.

3.3. TEDAVİYE YANIT KRİTERLERİ (Tablo 2).

Tedavi öncesi, tedavi başlandıktan sonra alınan cevaplara göre tedaviye devam edilen hastalarda 4. Hafta, 12. Hafta, 24. Hafta ve 48. Hafta HCV RNA düzeylerine bakıldı. Tedavi sonu HCV RNA düzeyi negatif olan hastalarda (ETR), tedavi kesildikten sonra relaps yada nüks olup olmadığının tespit edilebilmesi amacıyla 60. ve 72. haftalarda bu ölçümler tekrarlandı.

Tedavinin 12. haftasında HCV RNA (-) olan ya da 2 log'dan fazla düşüş gösteren hastaların tedavisi 48 haftaya tamamlandı. HCV RNA (+) ve 2 log'dan az düşüş gösterenler ise erken viral yanıt negatif olarak değerlendirilip tedavileri kesildi. 48. hafta sonunda normal ALT düzeyleri ve HCV RNA (-) olması, tedavi sonu cevap olarak değerlendirildi.72. Hafta sonunda negatiflik hali devam ediyorsa bu durum da kalıcı viral cevap (Tedaviye uzun dönem cevabın en iyi göstergesi) olarak kabul edildi.

3.4. İSTATİSTİK

İstatistiki değerlendirmeler SPSS 15.0 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

Ardışık 100 hastanın çalışma gruplarına alınmak üzere yapılan değerlendirmesi sonrası, 5 hasta Akut HCV ile uyumlu klinik ve biyoşimik seyir sergilemesi, 5 hasta ciddi komorbiditelerinin bulunması, 2 hasta olası yan etkileri nedeniyle tedaviyi kabul etmemeleri ve 1 hasta ise yer değişikliği nedeniyle takip ve tedavisini zorunlu olarak ilimiz dışında yaptırmak istemesi nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Takip ve tedavileri prospektif olarak yapılan hastalar arasında, tedavi ve takibi sürmekte olan 10 hastanın verileri, 48 ve/veya 72 haftalık süreyi tamamlamadığı için, değerlendirme dışı bırakıldı.

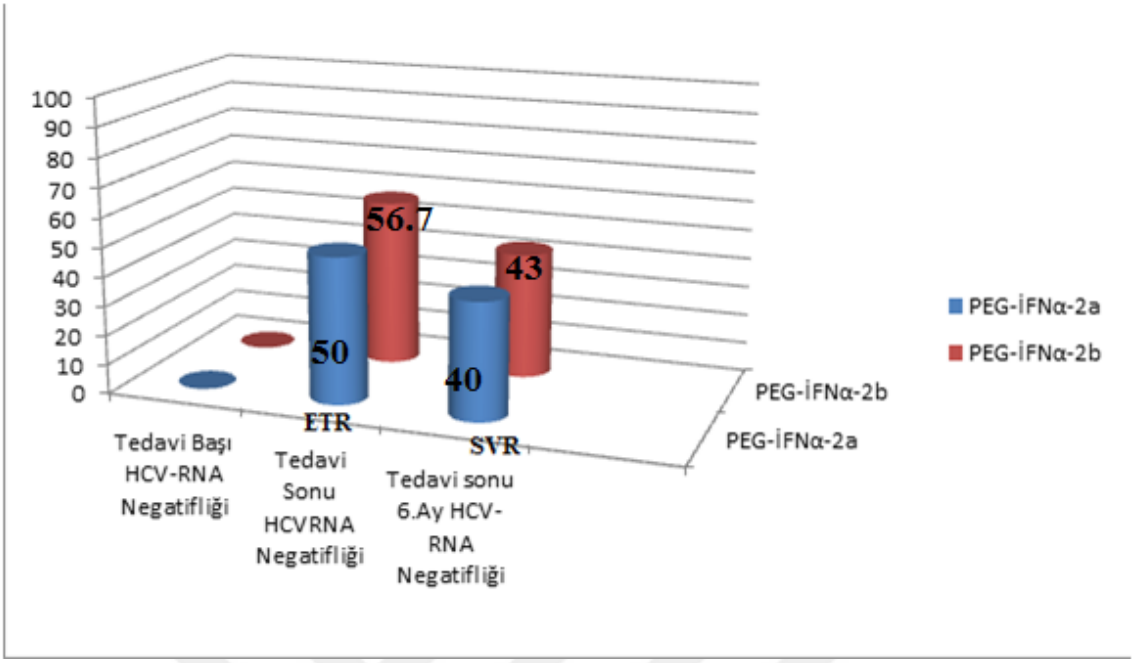
Hastalar ardışık olarak, Grup I (PEG-İFNα-2a+RBV) ve Grup II(PEG-İFNα-2b+RBV) olmak üzere, farklı kombinasyon rejiminin uygulandığı tedavi gruplarına ayrıldılar. Yaş ortalaması Grup I (E/K:14/26)'de 48.4±6yıl; Grup II (E/K:12/25)'de ise 48.9±8 yıl idi. Vücut kitle indeksi (kg/m2) grup I' de 26.3±2.6 (n=40), grup II' de 27.4±3.2 (n=37) idi. Yaş ve cinsiyet dağılımı ile vücut kitle indeksi açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p>0.05) (Tablo 8). Yine her iki grup arasında, tedavi başlangıcındaki AST, ALT değerleri, başlangıçta yapılan karaciğer biyopsisindeki HAİ (Grade) ve fibrozis (stage) oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p>0.05). Her iki gruba ait başlangıç verileri Tablo 8'de gösterilmektedir.

Çalışmaya alınan her iki gruptaki tüm olguların HCV-RNA seviyeleri başlangıçta pozitifti (PCR). Tedavinin sonunda (48. hafta) birinci gruptaki 40 hastanın 20'de (% 50), ikinci gruptaki 37 hastanın ise 21'de (% 56.7) HCV-RNA negatifleşti (ETR) (Grafik 4). Negatif olma hali PEG-İFNα-2a içeren kombinasyon rejimi verilen gruptaki hastaların % 40'da (n=16) ve PEG-İFNα-2b içeren kombinasyon rejimi verilen gruptaki hastaların ise % 43'de (n=16), 72. haftanın sonunda da devam etti (SVR).

Tablo 8. Çalışma Gruplarının Başlangıç Demografik, Biyokimyasal ve Histopatolojik Verileri

Parametreler	**GrupI(PEG-İFNα-2a +RBV) (n=40)**	**GrupII(PEG-İFNα-2b+RBV) (n=37)**	**P**
Yaş (Yıl)	48.4±6	48.9±8	AD
VKİ(Kg/m$^{2)}$	26.3±2.6	27.4±3.2	AD
Cinsiyet (E/K)	14/26	12/25	AD
ALT(U/L)	75±42.2	61±22.4	AD
AST(U/L)	58.1±42.1	49.4±19.6	AD
HAİ(Grade)	6.5±2.5	7±2.6	AD
Stage	2.83±1	2.78±1.2	AD
Protrombin Zamanı	12.2±0.9	12.5±1	AD
Kreatinin(mg/dL)	0.87±0.2	0.91±0.16	AD
Albumin(g/dL)	4.4±0.51	4.51±0.43	AD
Ferritin(ng/mL)	146.2±77.2	142±96.3	AD
Demir Bağlama(ug/dL)	132.2±55	95.6±42.3	AD

VKİ: Vücut kitle indeksi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, HAİ: Histolojik aktivite indeksi, AD: Anlamlı Değil; veriler ortalama değer ±standart deviasyon şeklinde verilmiştir.



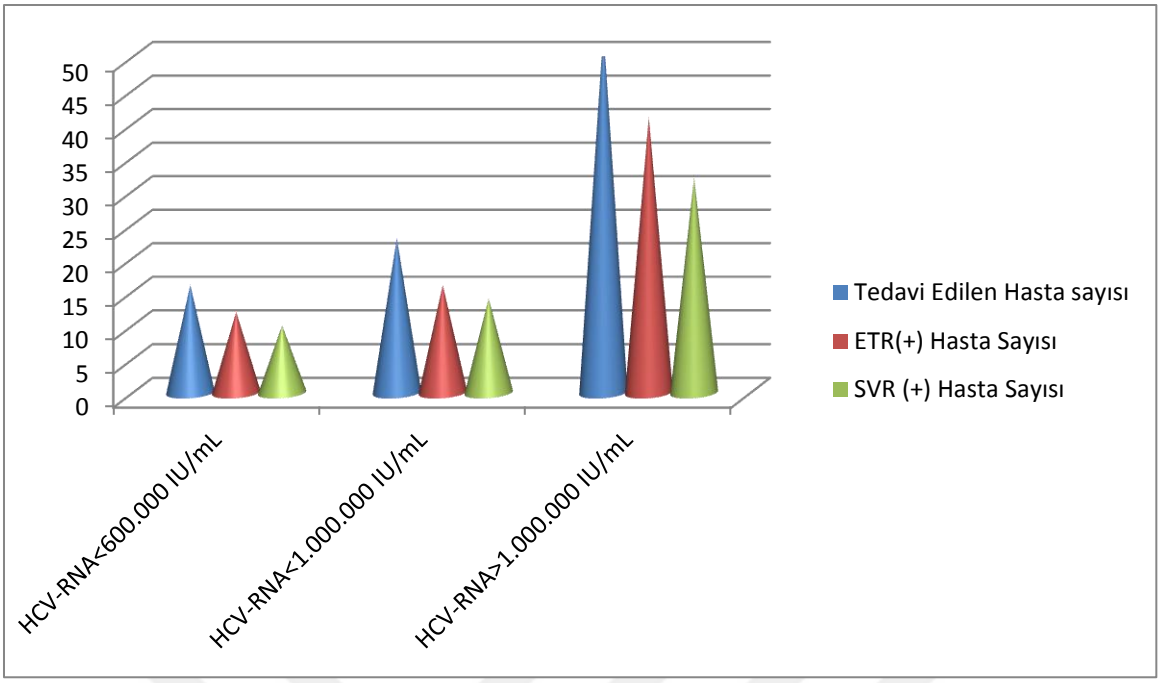
Grafik. 4 Takip ve tedavi aşamaları ile HCV-RNA negatifliği arasındaki ilişki (%)

I.grup ETR: % 50 ve SVR: % 40; II. Grup ETR: % 56.7 ve SVR: % 43
Tüm hasta grubunda ETR: % 53.2 ve SVR: % 41.5

Gruplar arasında ETR ve SVR değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (her ikisi için p=0.52) (Grafik 4 ve 5).

Hastaların HCV genotipleri değerlendirildiğinde; 70/77 'si genotip 1b (% 90.9) iken, 2 'si genotip 1c (% 2.6), 4'ü genotip 2 (% 5.2) ve sadece biri genotip 4a (% 2.6) idi. Tedavi öncesi viral yük (HCV-RNA), hastalarımızın 16'da <600.000 IU/mL, 17'de <800.000 IU/mL ve 23'de <1.000.000 IU/mL idi. Çalışma hastalarının geri kalan kısmında (n=54) ortalama HCV-RNA düzeyi $5.850x10^3$($1.010x10^3$-$21.100x10^3$) olup, tedavi grupları arasında farklılık göstermemekteydi.

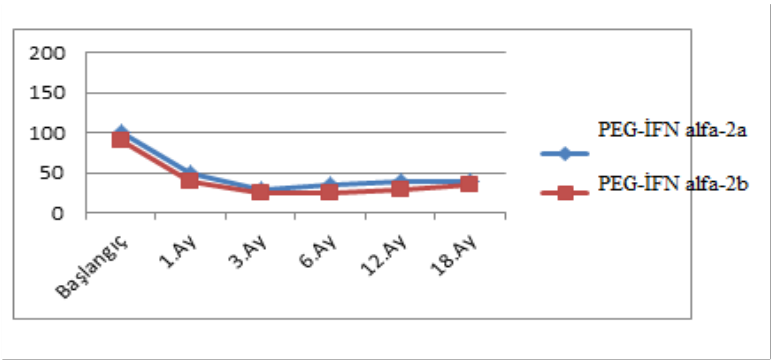
Viral yükü 1.000.000 IU/mL üstünde olan 54 hastanın 41'de (% 75.9) tedavi sonu (ETR), 32'de (% 59.2) kalıcı yanıt (SVR) elde edilirken, viral yük <600.000 IU/mL altında olan 16 hastanın 12'inde (% 75) tedavi sonu (ETR), 10'da (% 62.5) ise kalıcı yanıt (SVR) sağlandı. Viral yük <1000.000 IU/mL altında olan 23 hastanın 16'da (% 69.5) tedavi sonu (ETR) ve 14'de (% 60.9) ise kalıcı yanıta (SVR) ulaşmak mümkün oldu (Grafik 5). HCV viral yükü 1.000.000 IU/mL üstünde ve altında olan hastalar arasında hem tedavi sonu hem de kalıcı yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).



Grafik. 5 Viral yüklerine göre farklı hasta grupları ve bu gruplarda elde edilen Tedavi sonu Cevap (ETR) ve Kalıcı Viral Cevap (SVR).

İncelenen hasta populasyonu (n=77), viral yük büyüklüğüne göre 3 farklı kategoriye ayrılarak tedavi cevapları incelenmiştir.1) HCV-RNA<600.000 IU/mL (n=16), 2) HCV-RNA<1.000.000 IU/mL (n=23), 3) HCV-RNA>1.000.000 IU/mL (n=54).

Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı yanıtları, serum ALT düzeylerine göre karşılaştırıldığında, birinci gruptaki (n=40) hastaların 31'inde (% 77.5), ikinci gruptaki (n=37) hastaların ise 33'de (% 89.2) ALT düzeylerinin normal düzeye indiği görüldü (p>0.05). Gruplar arasında 48. hafta (I. grup 42.4±32.1vs II. grup 21.8±5.2) ve 72. hafta (I. grup 40.5±18.5vs II. grup 22.6±12.3) ortalama serum ALT değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla; p=0.008; p=0.012) (Grafik 6 ve Tablo 9).



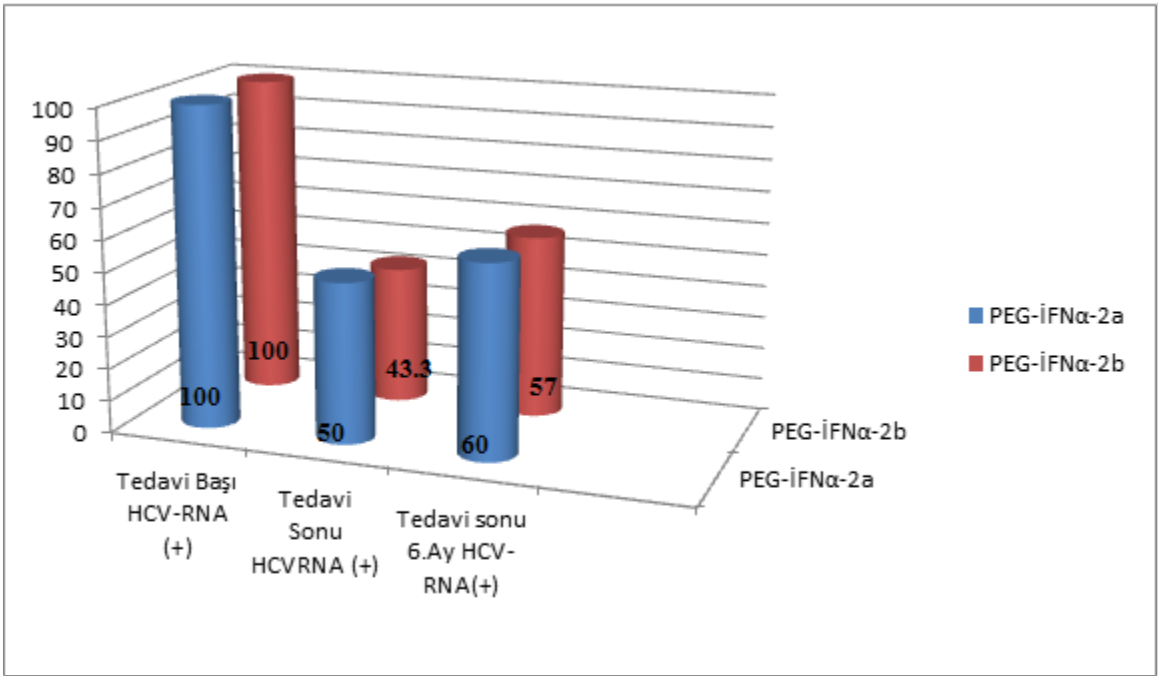
Grafik 6. Tedavi gruplarında ALT düzeyindeki değişimler

Tablo 9. Tedavinin Farklı Haftalarında Her İki Grupta ALT Düzeylerinin Seyri

Parametreler	**PEG-İFNα-2a(n=40)**	**P**	**PEG-İFNα-2b(n=37)**	**P**
ALT Tedavi Başı ALT 4.Hafta	72.6±44.0 51.2±33.8	0.007	59.0±23.1 32.1±18.0	0.001
ALT Tedavi Başı ALT 12.Hafta	72.6±44.0 51.5±34.8	0.007	59.0±23.1 33.1±18.2	0.001
ALT Tedavi Başı ALT 24.Hafta	72.6±44.0 32.9±14.5	0.003	59.0±23.1 23±10.1	0.001
ALT Tedavi Başı ALT 48.Hafta	72.6±44.0 42.4±32.1	0.045	59.0±23.1 21.8±5.2	0.001
ALT Tedavi Başı ALT 72.Hafta	72.6±44.0 40.5±18.5	0.022	59.0±23.1 22.6±12.3	0.001

ALT: Alanin aminotransferaz; veriler ortalama değer ±standart deviasyon şeklinde verilmiştir

İncelenen 77 hastanın 48. ve 72. hafta sonunda, sırasıyla 41 (% 53.2) ve 32 (% 41.5)'sinde HCV-RNA negatif idi; sırasıyla 36 (% 46.8) ve 45 (% 58.5) hastada ise HCV-RNA'nın pozitif olduğu görüldü (Grafik 7).



Grafik. 7 Takip ve tedavi aşamaları ile HCV-RNA Pozitifliği arasındaki ilişki

Yine tüm grup değerlendirildiğinde toplam 12/26 (% 46.1) erkek ve 27/51(% 52.9) kadında ETR ve 10/26 erkek (% 38.5) ve 22/51(% 43.1) kadında ise SVR olmak üzere, toplamda 41/77(% 53.2) ve 32/77(% 41.5) SVR elde edildiği gözlendi (Tablo 10 ve 11). Tedaviye yanıt alınamayan hasta grubunda cinsiyet dağılımı dengeli iken, hastaların anlamlı ölçüde bölümü (% 70) 40 yaşın üzerinde idi ve % 55.5 (25/45)'de bulaş kaynağı net olarak ortaya konulamıyordu.

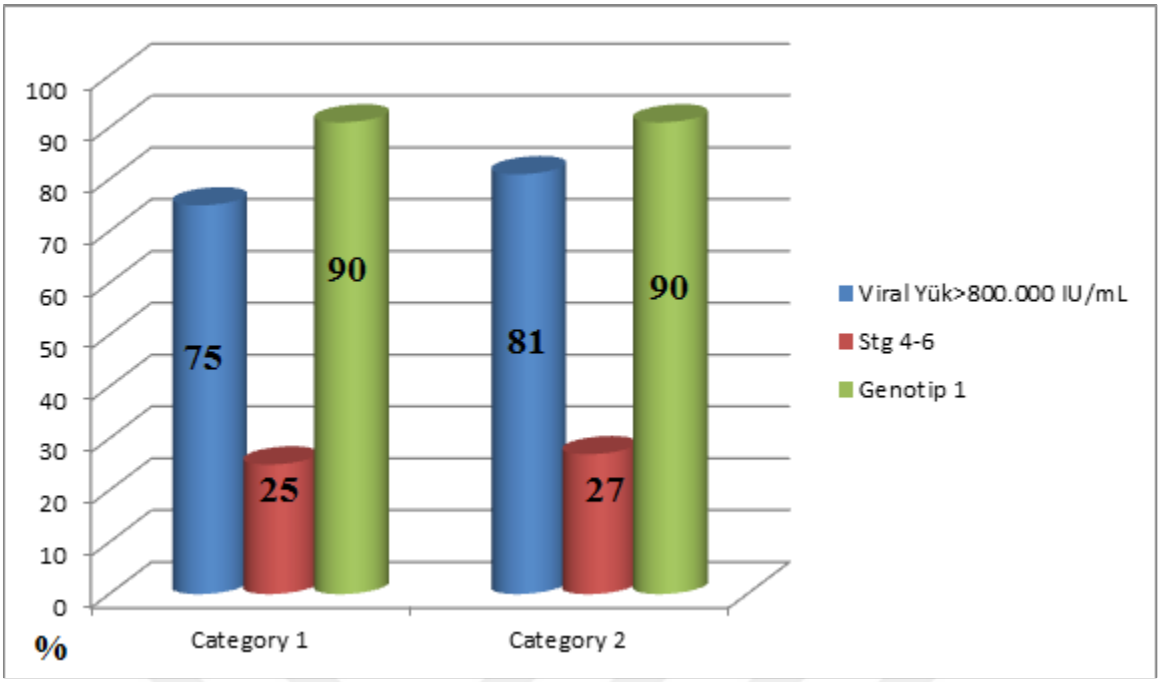
Tablo. 10 Tedavi Grubunda Olup Karaciğer Biyopsisi Yapılmış Hastalarda SVR/ETR Sonuçları

SVR/ETR Sonuçları	**PEG-İFNα-2a(n=40)+RBV**	**PEG-İFNα-2b(n=37)+RBV)**
ERKEK	1/3	7/10
KADIN	13/14	9/12

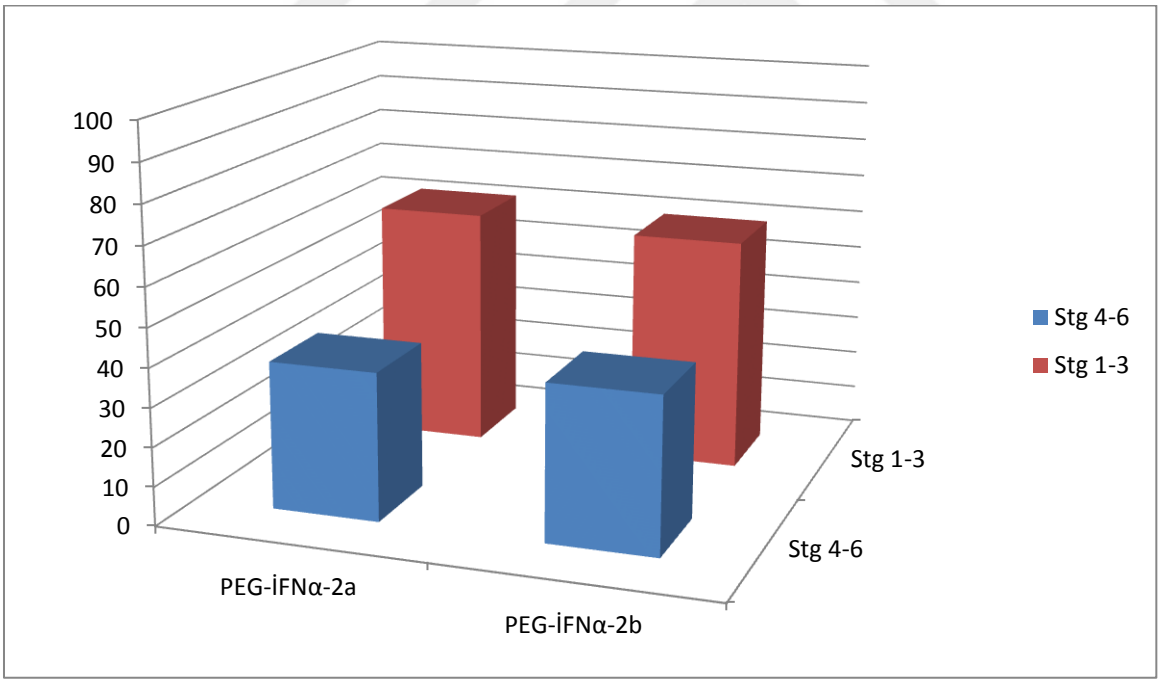
Tablo. 11 Tedavi Öncesi Karaciğer Biyopsisi Yapılmayan Hastalar

	E	**K**	**Toplam**
PEG-İFNα-2a(n=40)+RBV	2	4	6
PEG-İFNα-2b(n=37)+RBV)	3	5	8

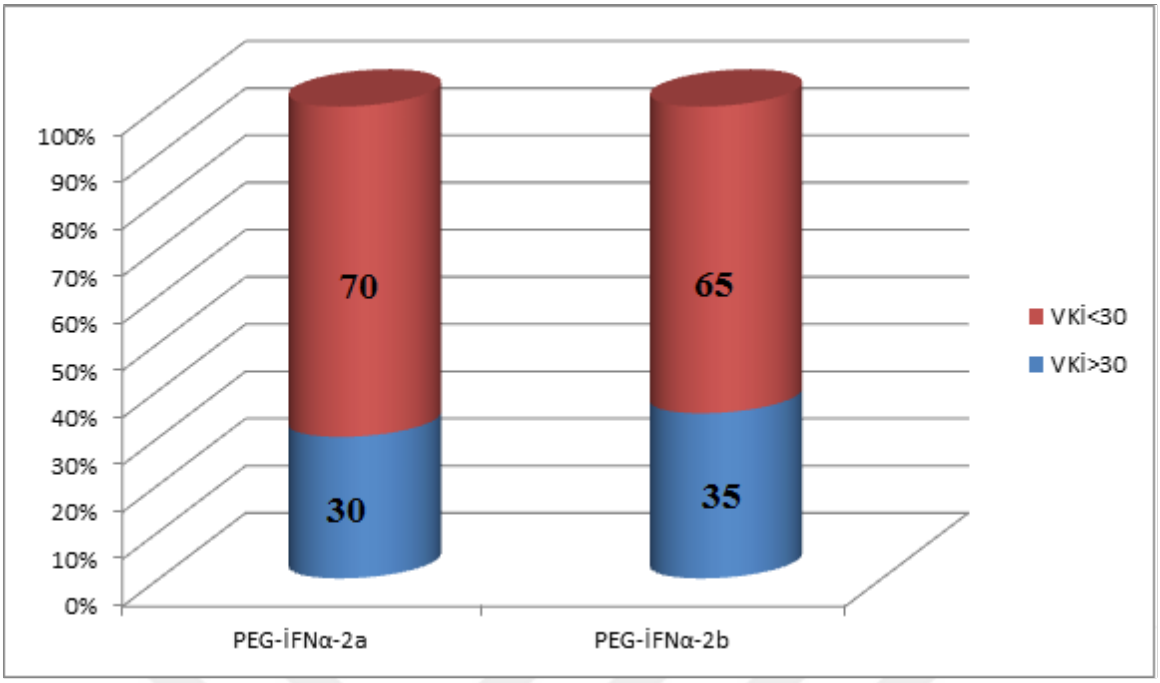
Tedavi gruplarında, tedavinin başarı şansını azaltan parametrelerin bulunma sıklığı, Modifiye Knodell skalasına göre fibrozis oranları ve VKİ dağılımı grafiklerde gösterildiği gibiydi (Grafik 8,9 ve 10).



Grafik. 8 Tedavi Gruplarında, Tedavinin Başarı Şansını Azaltan Parametrelerin Bulunma Sıklığı (%)

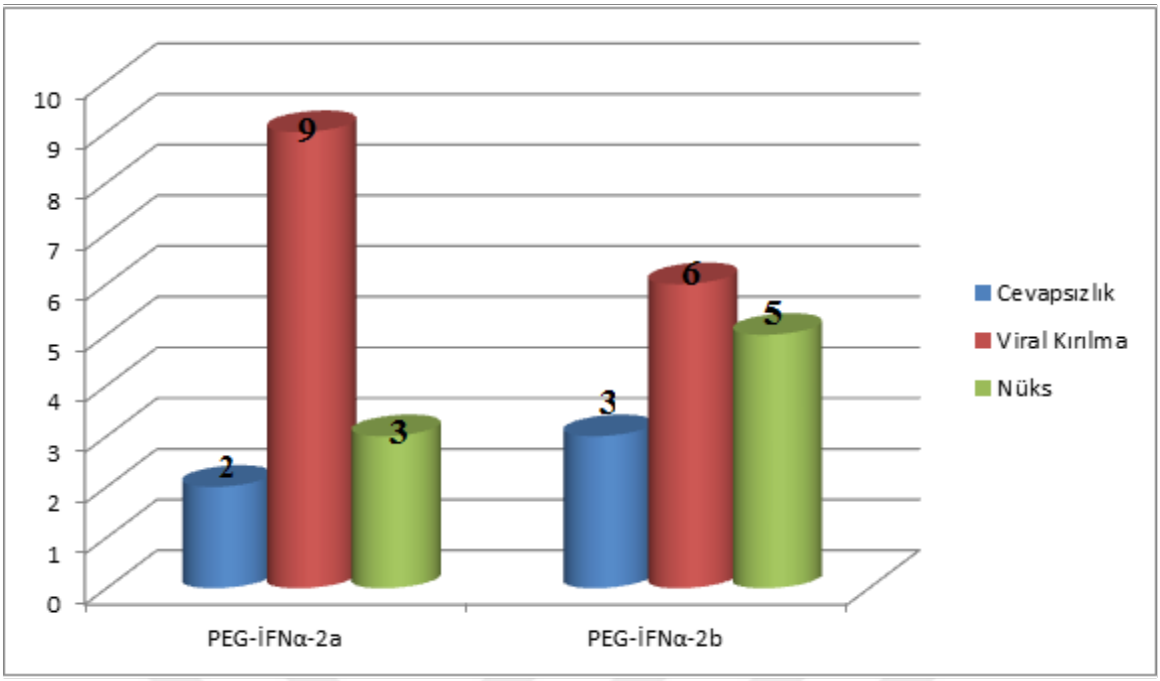


Grafik .9 Tedavi Gruplarında Modifiye Knodell Skalasına Göre Fibrozis Oranları (%)



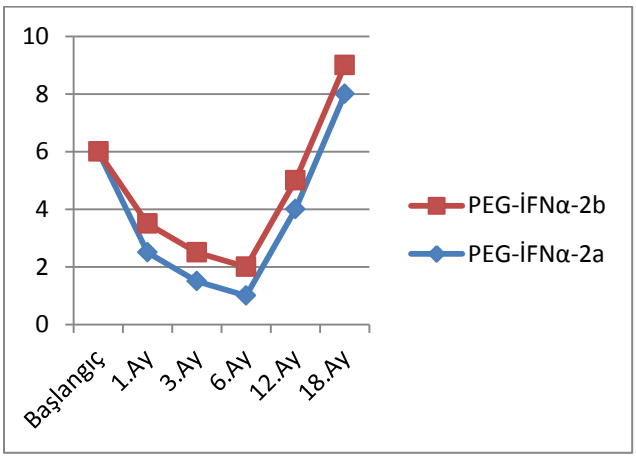
Grafik 10. Tedavi Grupları ve VKİ (%)

Tedavi öncesi HCV ile ilişkili olabilecek ekstrahepatik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, 77 hastanın 4'ünde tiroid disfonksiyonu (medikal tedavi altında ötiroidik) , 6'da tip II diyabetes mellitus mevcuttu. Takipler sırasında 5 olguya yeni diyabetes mellitus tanısı konuldu. Diyabetli olguların kan şeker seviyeleri insulin veya oral antidiyabetiklerle regüle seyretti. İki olguda hipotiroidi ve bir olguda hipertirodi gelişti. Hepatit tedavisi kesilmeksizin yakın takip altında medikal tedavileri düzenlendi. 1 hastada gözlenen retinopati hepatit tedavisinin 21.haftada kesilmesi sonrası tamamen düzeldi. Genotip 2a olan bu hastada tedavinin kesilmesi sonrası 9 aylık takip boyunca HCV- RNA yeniden pozitifleşmedi. Tamamı sirotik olan 3 hastada gelişen dekompansasyon nedeni ile tedavi sonlandırıldı. Bu hastaların birine karaciğer transplantasyonu yapılırken, biri klinik düzelmeyi takiben nakil listesinden çıktı. Diğeri ise nakil hazırlıkları yapılırken eksitus oldu.

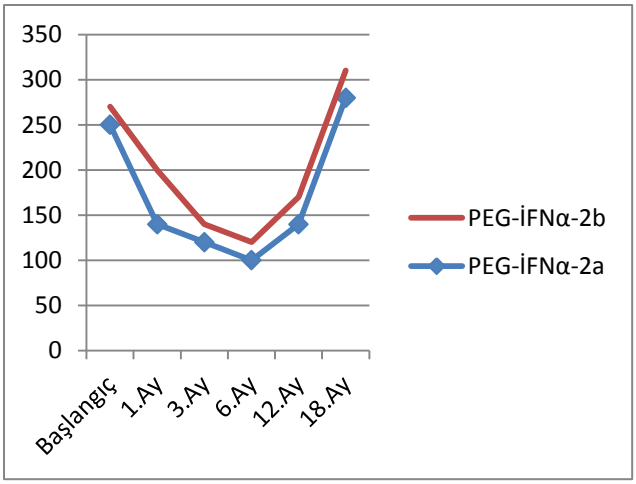


Grafik 11. Tedavi Başarısızlığı

Çalışma grubunda HCV bulaş yolu, hastaların 50/77 (% 65)'de net olarak ortaya konulabildi. Aile içi bulaş oranını değerlendirebilmek için hastaların eşlerinde yapılan tetkikler sonrasında; hasta olan erkeklerin ve kadınların eşlerinin sırasıyla 2/26 (% 7.7) ve 7/51(%13.7) de en az 6 boyunca sebat eden HCV-RNA pozitifliği olduğu görüldü. Tedavi sırasında, her iki tedavi grubunda da takiplerde hem nötrofil hem de trombosit sayılarında belirgin düşüş izlendi (Grafik 12 ve 13).



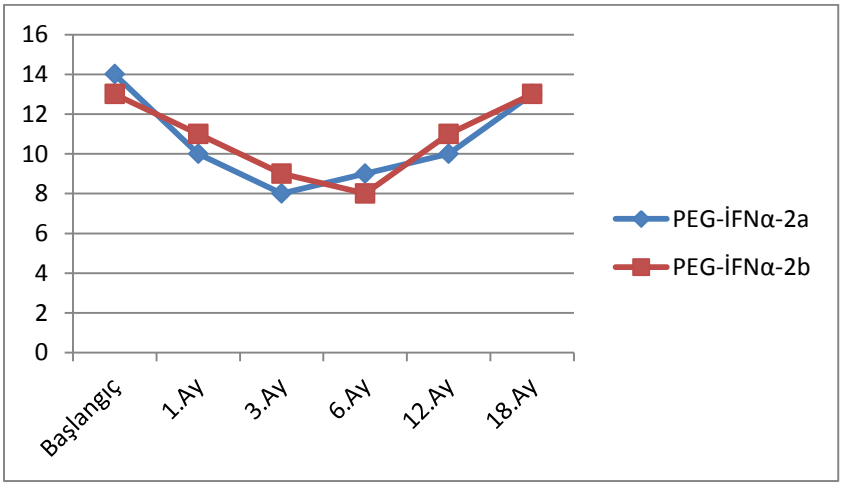
Grafik 12. Beyaz küre sayısındaki değişiklikler



Grafik 13. Trombosit sayısındaki değişiklikler

Bu düşüş kimi hastalarda tedavi kesildikten 6 ay sonraya kadar devam etti. Tedavi sırasında gelişen nötropeni nedeniyle 1, trombositopeni nedeniyle 1 ve anemi nedeniyle sadece iki hastada kısa süreli doz ayarlaması yapılması gerekti (% 5.2). Bu açıdan gruplar arasında farklılık yoktu. (p>0.05).

En sık hospitalizasyon ihtiyacı yaratan durum anemi gelişimiydi. Hastaların 20'de kan transfüzyon ihtiyacı oldu. Bunlar arasında 11 hastanın (% 14.3) ise, RBV dozu azaltılmadan tedaviye devam edilmesini sağlamak için, tekrarlayan kan transfüzyonları yapılması gerekti. Tedavi başarısı açısından olumsuz faktörlere sahip bu hasta populasyonunda verilen ES miktarı 4-26 (Ortalama 10±2.5)Ü idi. Transfüzyon yapılan hastaların 4'de, kan grubu cross incelemelerinde uyuşmazlık ile kendini gösteren kriyoglobulinemi nedeniyle, 0 Rh negatif kan verilmesi gerekti. Tedavi grupları arasında ve kriyoglobulinemisi olan ve olmayan hastalara verilen ES miktarları arasında bir farklılık yoktu (P>0.05).



Grafik 14. Tedavi süresince hemoglobin seviyelerindeki değişim

Tedavi sırasında en sık görülen yan etki, özellikle İFN uygulanan gün ve sonrasında oluşan ateş hissi idi. Ateş ile beraber en sık görülen diğer yan etkiler arasında titreme, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı ile özellikle düşük kilolu hastalarda nispeten daha fazla imiş izlenimi veren öksürük bulunmaktaydı. Bu yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi gereken hasta olmadı.

Toplamda 4 hastanın psikiyatri ile konsülte edilerek medikal yardım alması sağlandı. Bu hastaların ikisi tedavinin başlangıç döneminde psikiyatri tarafından görülerek, psikiyatrik tedavi almaksızın hepatit C tedavi grubunda olabileceği ifade edilen hastalardı. Hiçbir hastada bu nedenle tedavinin kesilmesi gerekmedi. Ciddi kardiyak yada pulmoner problemi olan hastalar bu durumları stabil olmadığı sürece tedavi grubuna alınmadı. Tedavi grubunda medikasyonun kesilme ya da azaltılmasını gerektiren bu sistemlere ait herhangi bir problem gelişmedi.

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 sorumludur. Karaciğer transplantasyonunun % 30'u HCV enfeksiyonuna bağlı gelişen klinik durumlar nedeniyle yapılmaktadır. Dünya nüfusunun % 3'ü HCV ile enfektedir. Özellikle HBV enfeksiyonunun az görüldüğü, gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonu ciddi bir problemdir (2,116). HCV enfeksiyonunun bulaşması, olguların yarısından çoğunda parenteral yolla olmaktadır. Diğer yandan, parenteral olmayan yolla bulaşma şekilleri tanımlanmışsa da, olguların % 30'unda bulaşma yolu belirlenememiştir (117,118).

Henüz HCV enfeksiyonu için yüzde yüz etkili bir tedavi bulunmuş değildir. Fakat mevcut tedaviler içinde en etkin olanı, ribavirinin klasik İFN alfa veya PEG-İFN alfa ile kombine kullanımıdır. Klasik İFN'ların haftada 3 kez sabit bir dozda uygulanması, hastalar için oldukça sıkıntı verici bir durum oluşturmaktadır. Tek başına klasik İFN ile KHC enfeksiyonunda tedaviye yanıt oranı düşük olup (% 10-20), relaps oranı yüksektir (119). İFN'a ribavirinin eklenmesiyle % 41-47 oranında kalıcı virolojik yanıt elde edilmektedir. Elde edilen yanıt uzun süreli gibi gözükmekte olup güçlü ve uzun süreli yararlarla ilişkilidir (7,120). Çeşitli antiviral ajanlarla kombine protokollerin uygulanması ile kalıcı yanıt oluşturma çalışmaları devam etmektedir ve yeni ajanlar denenmektedir (121). Klasik İFN ve

ribavirin kombinasyonu verilerek yapılan bir başka çalışmada, 24 haftalık tedavi sonunda % 31 kalıcı virolojik yanıt elde edilmiş, 48 hafta tedavi verilen hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranı ise % 38 olarak bulunmuştur. Aynı hasta gruplarında histolojik iyileşme oranı, 24 haftalık kombine tedavi alan hastalarda % 57, 48 hafta tedavi alanlarda ise % 61 olarak saptanmıştır (7). Leblebicioğlu ve arkadaşlarının (122) 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. İlacın klirensini geciktiren ve İFN'a karşı gelişen immünojeniteyi azaltan pegilasyon işlemi, ilacın etkinliğini arttırmakta ve dozların daha az sıklıkta uygulanmasına imkan vermektedir. Son yıllarda PEG-İFN'ların iki farklı tipi klinikte kullanılmaya başlanmıştır. PEG-İFN alfa-2a 40 kD; alfa-2b ise 12 kD ağırlığa sahiptir. PEG-İFN alfa 2b'nin vücut sıvılarına dağılımı, PEG-İFN alfa 2a' dan daha fazladır (123).

PEG-İFN içeren ribavirinli kombinasyon tedavileri kalıcı yanıt oranlarının artmasını sağlamıştır (11,124). Klasik İFN ve ribavirin kombinasyonu ile KHC'li hastaların % 44 de kalıcı viral yanıt elde edilirken, PEG-İFN ve ribavirin ile bu oran % 54-56 olarak rapor edilmiştir (125,126). 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. PEG-İFN alfaya ribavirin ilavesi ise tedaviden sonra gelişebilecek nüks riskini azaltmaktadır (127,128). Stephanos ve ark. (129), genotip 1 KHC'de 48. hafta sonunda kalıcı viral yanıt oranını PEG-İFN alfa-2a grubunda % 63, standart İFN grubunda ise % 52 bulmuştur. Ancak genotip 2 ve 3 hastalarında kalıcı viral yanıt açısından gruplar arasında bir fark görülmemiştir. Michael ve arkadaşları PEG-İFN alfa-2b + ribavirin, klasik İFN + ribavirin ve tek başına PEG-İFN alfa-2b kalıcı virolojik yanıt oranlarını sırasıyla % 56, % 44 ve % 29 saptamışlardır. Genotip 1 ile infekte HCV hastalarında ise bu oranları sırasıyla % 46, % 36, % 21 olarak bulmuşlardır. Diğer taraftan aynı çalışmada, genotip 2 ve 3' te kalıcı viral yanıt oranları, bütün gruplarda % 80 olarak bulunmuştur. Bahsedilen bütün bu çalışmalarda, Pegile İFN formlarının klasik İFN'lara göre daha üstün oldukları ortaya konmuştur.

Yenice ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (130), KHC hastaları iki gruba ayrılmış, PEG-İFNα-2a veya α-2b ile birlikte ribavirin kombinasyon tedavisi verilmiştir.

Çalışma sonunda, PEG-İFN α-2a grubundaki hastalarda, tedavi sonu viral yanıt % 75.7, kalıcı viral yanıt % 48.6 iken; PEG-İFN α-2b grubunda sırasıyla % 73, % 35.1 olarak bulunmuştur. Ancak gruplar arasında, tedavi sonu veya kalıcı viral yanıt açısından istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır. Tedavi sonu cevap oranının yüksek olması, yüksek doz PEG-İFN ile birlikte kiloya uygun optimal dozda ribavirin verilmesine bağlanırken; kalıcı cevabın düşük olmasında bununla ilgi yeterli bilgi verilmemekle birlikte, başlangıçtaki viral yükün, fibrozis skorunun, immünolojik cevabın etkili olabileceğini ifade etmişlerdir. Kalıcı yanıt elde edilemeyen hastaların sonuçlarından hareketle, 40 yaşının üzerinde olmanın ve özellikle ribavirin dozundaki azaltımların kalıcı cevap alınamamasında etkili olmuş olabileceği ifade edilmiştir.

Bu konuyla ilgili ülkemizde yapılan çalışmalarda, KHC'li hastalarda PEG-İFN-α-2a veya α-2b ile birlikte ribavirin kombinasyonunda tedavi sonu başarı oranı, literatüre göre belirgin ölçüde yüksektir. Çalışmamızda, KHC'li hastalarda, PEG-İFN-α-2a veya α-2b ile ribavirin kombine edilerek alınan viral yanıtlar karşılaştırıldığında, tedavi sonu viral yanıt, PEG-İFN-α-2a ve α-2b gruplarında sırasıyla % 50 ve % 56.7 idi; kalıcı yanıt ise % 40 (PEG-İFN-α-2a) ve % 43(PEG-İFN-α-2b) olarak bulundu. 40 yaş üzerindeki hasta sayısı bizim çalışma gruplarımızda da fazlaydı.

KHC'de kalıcı viral yanıt oranlarını etkileyen en önemli faktörlerden birisi virüsün genotipidir. Farklı HCV genotiplerinin, KHC olgularının İFN tedavisine verdikleri yanıtı etkiledikleri bilinmektedir (131). Genotip 2 ve 3 ile enfekte olanlarda tedaviye verilen yanıt oldukça yüksektir (11, 132).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın 70 tanesi genotip 1 ile enfekte idi (% 90.9). Viral genotipi 3 olan hasta hiç bulunmazken, sadece 4 hasta genotip 2 virüse sahipti (% 5.2).

Kalıcı viral yanıtı olumlu etkileyebilecek kadın cinsiyet, genç yaş ve düşük viral yük baskınlığı açısından değerlendirildiğinde; her iki grupta hastaların yaklaşık üçte ikisinin kadın cinsiyette olmakla birlikte, sırasıyla 48.4±6 ve 48.9±8 yaş ortalamasına sahip olduğu, viral yük ortalamasının ise $5.850x10^3$ IU/ mL ($1.010x10^3$-$21.100x10^3$) olarak ölçüldüğü görüldü. Viral yükü 600.000 IU/mL altında olan toplam hasta sayısı 16 (% 20.8); 1.000.000 IU/mL altında olan toplam hasta sayısı ise 23 (% 29.9) idi.

Kalıcı viral yanıtı olumsuz etkileyebilecek faktörler (koenfeksiyon varlığı, yüksek vücut kitle indeksi ve karaciğer biyopsilerinde hepatosteatoz baskınlığı) yoktu.

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 (95).

Tek başına klasik İFN ile kalıcı yanıt oranı genotip 2 veya 3 ile enfekte hastalarda yaklaşık % 30, genotip 1 ile enfekte olanlarda % 5'dir (133).

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. Yüksek doz PEG-İFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi viral kırılma olmayan hastaların tamamına yakınında verilmiş olmasına ve uzun süreli tedaviye rağmen, çalışmamızdaki tedavi sonu ve kalıcı viral yanıt oranlarının düşük olması, genotip, yüksek viral yük ve yaş ortalaması ile ilişkili gibi gözükmektedir.

Obezitenin kronik hepatit C tedavisine azalmış terapötik cevaptaki rolüyle ilgili birçok muhtemel mekanizma vardır. Obezite, ilaç dağılımını, biotransformasyonunu ve ilaç atılımını değiştirebilir. Obezitenin karaciğer hasarını veya viral replikasyonu hızlandırmasının, azalmış immünitenin sonucu olarak mı, yoksa diğer mekanizmalarla mı olduğu tam olarak açık değildir (126).

Çalışmamızdaki VKİ açısından anlamlı farklılık bulunmayan iki grup arasında yapılan değerlendirmede, VKİ> 30 olan hastalarda tedavi başarısının belirgin olarak azaldığı görülmedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte % 20 ve üzerinde steatozu olan hastaların sadece birinde kalıcı viral cevap elde edildi.

Her iki grubun tedavi sonu ve kalıcı yanıtları serum ALT düzeylerine göre karşılaştırıldığında, tedaviye yanıtsız ve viral kırılma olan hastalar dışında, hastaların tamamında ALT düzeyleri normal sınırlara inmiştir. Düzeydeki gerilemenin geç olması tedavi başarısızlığını öngördürücü özellikte değildi ($P>0.05$). HCV-RNA seviyelerinin yükselmesi, takiben geçen süre kişiler arasında farklılık arzetmekle birlikte, ALT yükselme cevabının oluşması için öngördürücüydü ($p<0.001$).

KHC'li hastalarda tedavi yanıtını olumlu etkileyen faktörler; kısa enfeksiyon yaşı, genç yaş, düşük vücut ağırlığı, bayan cinsiyet, biyopside sirozun ve köprüleşme fibrozisin olmaması, HCV-RNA (<2.000.000 kopya/ml) düzeyinin düşük olması, genotip 2 veya 3 ile enfeksiyon ve hepatik demir yükünün düşük olmasıdır (134,95).

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası demir yükü sonuçları değerlendirilmemiştir. Bu değerlendirmenin yapılması, özellikle viral yükü ve fibrozis skoru düşük kimi hastalarda kalıcı viral yanıtın düşük olması ya da nüks gelişiminin açıklanmasında yararlı olabilir.

Nüksün en önemli sebebi, karaciğerde ve karaciğer dışı hücrelerde (monosit, makrofaj, dentritik hücreler vs.) HCV-RNA'nın varlığıdır (99).

Bizim serimizde nüks oranı yeniden tedavi gören hastalar değerlendirme dışı bırakıldığında çok yüksek bulunmamıştır (2/35 ve 2/31). Ancak bu RVR, EVR ve ETR 'e ulaşılan ancak daha sonra nüks görülen hastaların durumu için en iyi açıklama olabilir. Dolayısıyla belki daha iyi ilaçların bulunması yanında tedavi süresinin uzatılması bu hasta populasyonu için faydalı olabilir.

Literatür bilgilerinin tersine, viral yükü fazla olan bazı hastalarda kalıcı viral yanıtın yüksek oluşu alkol kullanmama, çevresel veya genetik faktörlere bağlı olabilir.

Her iki gruptaki hastaların yanıtsızlık, alevlenme ve nüks oranları benzerdi. Bu oranlar PEG-İFN- α -2a sırasıyla % 5, % 22.5 ve % 7.5 iken PEG-İFN- α -2b grubunda sırasıyla % 8.1, % 16.2 ve % 13.5 bulundu. Viral kırılma oranlarının görece yüksek olması her iki grupta da daha önceden tedavi almış hastaların bulunmasıyla ilişkili olabilir. Öte yandan sık aralıklarla takip yapılması ve ilaç tedavisinin asla aksatılmadığı ifade edilmesine rağmen bu oranların gözlenmiş olması genetik alt yapının ya da çevresel faktörlerin bir tezahürü de olabilir.

Hepatit sitopatik etkisiyle, direkt olarak karaciğer hasarı ve kriyoglobulinemi, siyaloadenit, liken planus ve tiroid bozuklukları gibi ekstrahepatik bulgulara neden olmaktadır (135).

KHC'ye tiroid fonksiyon testleri bozuklukları ve otoimmun tiroid hastalıkları eşlik edebilir. Ayrıca KHC'li hastalarda, İFN tedavisinin yan etkisi olarak da tiroid otoantikorları ve otoimmun tiroidit gelişebilir (136).

Tedavi öncesi HCV ile ilişkili olabilecek ekstrahepatik hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, 77 hastanın 4'ünde tiroid disfonksiyonu (medikal tedavi altında ötiroidik) , 6'da tip II diyabetes mellitus mevcuttu. İki olguda hipotiroidi ve bir olguda hipertirodi gelişti. Hepatit tedavisi kesilmeksizin yakın takip altında medikal tedavileri düzenlendi.

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 (137). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu gözlemi desteklemiştir (138,139). KHC'li olgularda, diyabetes mellitus sıklığı çeşitli serilerde % 21-39 arasında bildirilmiştir (139,140). Takiplerimiz sırasında 5 olguya yeni diyabetes mellitus tanısı konuldu (%7,1). Tüm hasta populasyonundaki diyabet oranı ise %

14.3 (11/77) idi. Diyabetli olguların kan şeker seviyeleri insulin veya oral antidiyabetiklerle regüle seyretti.

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 (141).İFN tedavisine bağlı olarak % 2-30 oranında depresif semptomlar gelişebilmektedir (142).

Toplamda dört hastamızda tedavi gerektirecek düzeyde depresif yakınmalar gelişti ve psikiyatrist ile işbirliği halinde tedaviye devam edildi. Bu hastaların tamamı tedavisini tamamladı ve % 100 ETR ve % 75 SVR elde edildi. Depresif semptomların bulunuyor olması, özellikle bizim hastalarımızda olduğu gibi düşük viral yük ve fibrozis skoruna sahip olduklarında, antiviral tedavinin başlanmasına engel olmamalıdır. Bu hastaların psikiyatri ile işbirliği halinde yakından takip edilmesi hayati derecede önemlidir.

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 1-6 hafta sonra azalır. Özellikle ilk injeksiyonlardan hemen önce parasetamol verilmesinin tedavi uyumunu ve yaşam kalitesini arttırmaktadır.

İFN ile tedavi sırasında en sık doz düzenlemesi gerektiren yan etkiler, lökopeni ve trombositopenidir. Orta derecede anemi, granülositopeni ve trombositopeni ise en sık görülen bulgulardır. Fakat tedavinin kesilmesine neden olabilecek bu hematolojik değişiklikler nadirdir.Vakaların % 20'sinde doz azaltılması, % 5'inde ilacın kesilmesi gerekmektedir (143).

Her iki tedavi grubunda da takiplerde hem nötrofil hem de trombosit sayılarında belirgin düşüş izlendi Bu düşüş kimi hastalarda tedavi kesildikten 6 ay sonraya kadar devam etti. Tedavi sırasında gelişen nötropeni nedeniyle 1, trombositopeni nedeniyle 1 ve anemi nedeniyle sadece iki hastada kısa süreli doz ayarlaması yapılması gerekti (% 5.2). Bu açıdan gruplar arasında farklılık yoktu. ($p>0.05$). Nötropeni görülenlerde veya nötropeniye bağlı doz düzenlemesi yapılan hastada ciddi enfeksiyon gelişimi ya da hospitalizasyon ihtiyacı olmadı.

Lindahl ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; genotip 1 ve yüksek viral yükü olan 10 hastaya PEG-IFN-α 2a ve yüksek doz ribavirin verildi. Ribavirinin hedef plazma konsantrasyonu 15 μmol/L olarak seçilip, hastalara 1600-4000 mg/gün ribavirin verildi. Yan etkiler, diğer tedavilere göre derin anemi başta olmak üzere daha sık ve ciddi oldu. Çok az hastada doz azaltımına gidilip, ihtiyaç halinde hastalara kan tansfüzyonu, eritropoetin ve

demir desteği uygulandı. 9 hastada kalıcı virolojik yanıt alındı. Virolojik yanıtın ribavirin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu düşünüldü (144).

Bu son çalışma örneğinde de görüldüğü gibi, ribavirin dozunun arttırılması, tedavisi en zor hasta grubunda bile çok yüksek virolojik yanıt oranları sağlayabildiğine göre, doz azaltılması da aynı şeklinde tedaviye yanıtı olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, tedaviye uyumda en çok problem yaşanan anemiyle mücadelede, ribavirin dozunu azaltmak ya da tamamen kesmek başarı oranını düşürecektir. Dolayısıyla tedavinin erken sonlandırılmasının önlenmesi, PEG-İFN ve ribavirinin optimal dozunun verilmesi için her türlü gayret gösterilmelidir. Özellikle genotip 1'li hastalarda, antiviral tedavinin erken fazlarında özellikle de ribavirinin optimal dozunun devamı, sonuca ulaşmada en iyi anahtar faktör olarak gözükmektedir. Tedavinin 12. haftasında EVR'si olmayanlarda tedavinin bırakılması önerildiğinden, en azından ilk 12 haftada ribavirinin optimal dozunun verilmesi için her türlü gayret gösterilmelidir (145).

Çalışmamızda en sık hospitalizasyon ihtiyacı yaratan durum anemi gelişimiydi. Hastaların 20'de (%26) kan transfüzyon ihtiyacı oldu. Bu hastaların 11'de (% 14.3), RBV dozu azaltılmadan tedaviye devam edilmesini sağlamak için, tekrarlayan kan transfüzyonları yapılması gerekti (KHC hastalarında eritropoetin kullanım endikasyonu verilmemiş olması nedeniyle). Tedavi başarısı açısından olumsuz faktörlere sahip bu hasta populasyonunda verilen ES miktarı 4-26 (Ortalama 10±2.5)Ü idi. Transfüzyon yapılan hastaların 4'de, kan grubu cross incelemelerinde uyuşmazlık ile kendini gösteren kriyoglobulinemi nedeniyle, 0 Rh negatif kan verilmesi gerekti. Tedavi grupları arasında ve kriyoglobulinemisi olan ve olmayan hastalara verilen ES miktarları arasında bir farklılık yoktu (P>0.05).

Çalışmamızda, KHC'li hastalarda tedavi sonu yanıt ve kalıcı yanıt açısından, biri sabit dozda (alfa-2a), diğeri kiloya ayarlı (alfa-2b) olarak verilen iki PEG-İFN molekülü arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuçları değerlendirilen 77 KHC tanılı hastada PEG-İFN alfa 2a ve 2b 'nin tedavi sonu başarı oranları, ülkemizde yapılan çalışmaların birçoğuna kıyasla daha düşük seviyedeydi (sırasıyla % 40 ve % 43).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tedavi başlanması ve tedaviye cevabın öngörülmesinde adeta altın standart haline gelen İL-28B başta gen polimorfizmleri; karaciğer biyopsi materyallerinde demir ve ferritin düzeyleri ile ilgili çalışmamız devam etmektedir. Hastalarımızın bu bilgilerinin, tüm bilginin toplanması bittikten sonra değerlendirilmesi ve uzun dönem takip sonuçlarımız ile birlikte analiz edilmesi planlanmaktadır. Bu analiz sonuçları muhtemelen cevapsız kalan pek çok soruya cevap verecektir.

Sonuç olarak; KHC'li hastalarda PEG-İFN alfa-2a veya alfa-2b 'nin ribavirin ile kombinasyonu ile ulaşılan kalıcı viral yanıt, klasik İFN'lara göre fazla olmasına karşın, etkinlik ve yan etki açısından iki ayrı PEG-İFN molekülü arasında anlamlı bir fark yoktur. PEG-İFN ve RBV kombinasyon rejiminin uygulanmaya başlaması sonrasında, kronik hepatit C'de antiviral tedavinin etkinliği artmış olsa da, mevcut tedavilere özellikle kalıcı yanıt alınmaması hala yaygın olarak karşılaşılan bir durumdur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünyada yaklaşık 170 milyon insanı etkilediği düşünülen ve büyük oranda kronikleşen hepatit C, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Henüz kesin bir tedavisinin olmaması ve mevcut tedavilerin maliyetinin çok yüksek olması, bu hastalıkla mücadeleyi güçleştirmektedir. Tedaviye yanıtı etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bunların başında virüs genotipi gelmektedir.Ülkemizde tedaviye yanıt oranı en düşük olan genotip 1 çok yaygındır (% 78-99).

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.

Biz çalışmamızda, büyük çoğunluğu genotip 1 ile infekte kronik hepatit C'lilerde, pegile interferonun iki farklı tipinin ribavirinle kombine kullanılmasının etkinliğini ve bu etkinliği regüle eden faktörlerin ne derece önemli olduğunu değerlendirmeyi amaçladık. Tedavi başarısını olumsuz etkileme kapasitesi olan faktörlerin dışlanmadığı, fibrozis miktarı ve viral yükü fazla olan hasta populasyonunda, standart İFN veya monoterapiler yerine etkinliği en yüksek olan tedavinin (PEG-İFN ve ribavirin) uygulanmış olması, hasta uyumunun üst düzeyde tutulması, sık hasta takibi ve yan etkilerle yoğun mücadele edilmiş olmasına rağmen, kimi ülkemizde yapılmış pek çok çalışmanın aksine kalıcı viral cevap (SVR) % 50'nin altında kaldı. PEG-İFNα-2a ve RBV verilen grupta ETR: % 50 ve SVR: % 40; PEG-İFNα-2b ve RBV verilen grupta ETR: % 56.7 ve SVR: % 43 idi. Tüm hasta grubunda ise ETR: % 53.2 ve SVR: % 41.5 olduğu görüldü.

Tedavi yanıtına etki eden faktörlerin gücünün analizi açısından gerekli hasta sayılarına, tedavisi devam eden hastaların sonuçları da dışlandığı için, ulaşılamamış olmakla beraber; iki farklı pegile interferonun kullanıldığı kombinasyon rejimleriyle ulaşılan tedavi başarısı ve/veya ilaca bağlı oluşan yan etkilerin birbirinden farklı olmadığı görüldü.

Mevcut tedavi rejimlerine ilave edilmek suretiyle kullanımına, FDA tarafından onay verilen ve etkinliğinin çok fazla olduğu ifade edilen Proteaz inhibitörleri başta olmak üzere; faz I ve faz II çalışmaları halen devam etmekte olan, sonuçları itibarıyla geleceğe umutla bakmamızı sağlayan pek çok molekül bulunmaktadır.

Tedavi etkinliğini ve kalıcı cevap oranlarını olumsuz etkileyen faktörlerin dışlanmadığı hasta populasyonunda elde ettiğimiz bu sonuçlar, daha etkin ilaçları kullanma şansı elde edinceye kadar, mevcut kombinasyon rejimlerinin kullanılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

Tedavi başarısına etki eden faktörlerin gerçek yaşamdaki etkisinin ne olduğu konusunda daha iyi bilgi sahibi olmak için, çok uzun süreli ve büyük ölçekli, çok merkezli çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Sonuç olarak; KHC'li hastalarda, PEG-İFN alfa-2a veya PEG-İFN alfa-2b 'nin ribavirin ile birlikte verildiği tedavi rejimlerinde, PEG- İFN molekülleri arasında kalıcı viral yanıt elde etme ve tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark yoktur. Dolayısıyla proteaz inhibitörleri başta olmak üzere umut vaat eden diğer ilaçlar ülkemizde kullanılabilir hale gelinceye kadar elimizdeki mevcut tüm silahlarla hastalarımızı tedavi etmeye çalışmamız en uygun yaklaşım olacaktır.

ÖZET

Kronik HCV infeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Kronik hepatit C (KHC) infeksiyonunda uzun dönemde siroz, karaciğer kanseri gelişme risklerinin ve mortalite oranının yüksek olması tedavi konusunda çalışmaların yoğun olarak devam etmesine yol açmıştır. Günümüzde pegile interferon-α (PEG İFN-a) ve ribavirin kombinasyonu KHC tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilmekle birlikte, kombinasyon rejiminde PEG-İFN- α-2a ile PEG-İFN- α-2b 'nin hangisinin tercih edilmesi gerektiği ile ilgili kimi zaman birbiriyle çelişen farklı çalışma sonuçları açıklanmaktadır.

Çalışmamızın amacı KHC hastalarında, ribavirinle kombine edilmiş PEG İFN-α-2a ile ribavirinle kombine edilmiş PEG İFN-α-2b tedavisinin etkinliğini karşılaştırmak ve buna etki eden faktörleri irdelemekti. Çalışmaya KHC' li 100 hasta alındı. Çeşitli nedenlerle 13 hasta çalışma dışında bırakıldı. 10 hastanın verileri ise 48 ve/veya 72 haftalık takip ve tedavi sürelerini doldurmadığı için değerlendirmeye alınmadı. Basit sıralı yöntemle iki gruba ayrılan toplam 77 hastanın sonuçları değerlendirildi. Birinci grupta 40 hastaya 180 µg/hafta SC PEG-İFN-α-2a ve ikiye bölünmüş dozda günlük 1000 mg(<75 kg) veya1200 mg(>75kg) ribavirin tedaviye cevap alınması durumunda 24(genotip2) veya 48 hafta(genotip 1) süreyle verildi. İkinci grupta ise 37 hastaya PEG-İFN-α-2b 1.5 µg/kg/hafta SC ve ikiye bölünmüş dozda günlük 1000 mg(<75 kg) veya1200 mg(>75kg) ribavirin tedaviye cevap alınması durumunda 24(genotip2) veya 48 hafta(genotip 1) süreyle verildi. Bu iki tedavinin karaciğer fonksiyon testleri, virolojik göstergeler ve karaciğer histopatolojisi üzerine etkileri araştırıldı. PEG-İFN-α-2a grubunda 3, PEG-İFN-α-2b grubunda ise 2 hastanın ilaç yan etkileri nedeniyle tedavisi kesildi. Gruplar arasında, hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, ağırlık, vücut kitle indeksi vb.)ve tedavi başlangıcındaki nekroinflamasyon derecesi, fibrozis, viral yük, karaciğer

fonksiyon testleri ve hematolojik göstergeler bakımından anlamlı fark yoktu. Hastaların büyük kısmında bulaş parenteral yol ile olmuştu. Tüm hastalarda (n=77) viral genotip tayini yapıldı. 4 hastanın genotip 2a, 2 hastanın 1c ve yalnızca 1 hastanın genotip 4a ile infekte olduğu saptandı. Diğer 70 hastanın viral genotipi ise 1b idi (% 90.9). Tedavi süresince her iki grupta ALT değerlerinde birinci ayda belirgin bir düşme olduğu gözlendi. Bu düşüş tedavi sonuna kadar devam etti. Tedavi kesildikten sonra cevap elde edilen hastalarda ALT artışı saptanmadı. Beyaz küre ve hemoglobin ortalamalarında tedavi boyunca başlangıca göre anlamlı düşüş saptanırken trombosit düzeyi ortalamalarında genel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi. Her iki gruptaki hastaların tedavi sonu yanıt, kalıcı virolojik yanıt, yanıtsızlık, oranları benzerdi. Bu oranlar PEG-İFN-α-2a için sırasıyla % 50, % 40, % 5 iken; PEG-İFN-α -2b grubunda sırasıyla % 56.7, % 43, % 8.1 olarak bulundu. Tüm hasta grubu dikkate alındığında ise, ETR (tedavi sonu yanıt): % 53.2 ve SVR (kalıcı virolojik yanıt): % 41.5 idi.

Her iki grupta en sık görülen yan etkiler grip benzeri semptomlar, gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar, dermatolojik semptomlar, üst solunum yolu semptomları idi. Yan etkilerin görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Bu veriler KHC'li hastalarda, PEG-İFN-alfa-2a veya PEG-İFN-alfa-2b 'nin ribavirin ile birlikte verildiği tedavi rejimlerinde, PEG-İFN molekülleri arasında kalıcı viral yanıt elde etme ve tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Her iki molekülde etkin ve güvenlidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik HCV, interferon, peginterferon, ribavirin, SVR.

SUMMARY

Chronic HCV infection is a major health problem in our country as all over the world. Due to increased risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma development risks and also high mortality risk in long term chronic hepatitis C (CHC) infection, intensive studies about the treatment has led to continue. Although pegile interferon-α (PEG-IFN-α) plus ribavirin combination therapy is the standard approach for the treatment of CHC, different study results are explained about the comparison of PEG-İFN-α-2a and PEG-İFN-α-2b sometimes contradict each other about which one should be preferred.

The aim of our study in patients CHC with PEG-IFN-α-2a plus ribavirin combination with IFN-α-2b plus ribavirin is to examine the effectiveness of treatment and compare the factors that influence it. One houndred patients with CHC were included in this study. 13 patients were excluded for various reasons. The data of 10 patients with incomplete 48 and/or 72 weeks follow-up and treatment were excluded from the analysis. The patients were assigned into two groups. First group with fourty patients received PEG-İFN-α-2a (at a dose of 180 µg/weekly, subcutaneously (sc)) plus ribavirin 1000-1200 mg/kg/day orally for 24(genotype 2) or 48 (genotype 1) weeks. The other group with 37 patients received PEG-İFN-α-2b (at a dose of 1.5 mg/kg/weekly SC plus ribavirin divided into two doses 1000 mg(<75 kg) or 1200 mg(>75kg) orally, and in case of response to treatment, they were given for 24(genotype 2) or 48 weeks (genotype 1). The effects of these two treatment regime on liver function tests, virological indicators and changes in liver histopathology were evaluated. Three patients in the PEG-İFN-α-2a group and two patients in the PEG-İFN-α-2b group were excluded from the study because of adverse effect. No significant differences were observed in demographic characteristics (age, sex, weight, body mass index, etc.) and in the degree of necroinflammation, fibrosis , viral load, liver function tests, hematological parameters at the start of treatment. Almost all of the patients had a history of parenteral exposure as transmission route. All patients (n= 77) viral genotype were measured.

Genotype 2a infection was detected for 4 patients , genotype 1c for 2 , and genotype 4a just for 1 patient. Genotyppe 1b were detected for the other 70 patients (% 90,9). Decrease in serum ALT levels for both groups were evident at the end of first month. This decrease continued until end of the the treatment. No increase in ALT were seen in whom patients response obtained after cessation of treatment. While mean hemoglobin and leucocyte values

in both groups were significantly decreased, there was no difference for mean platelet values in both groups. End of the treatment response, sustained virological response, non response, rates were similar in both group of patients. This rates were % 50, % 40, % 5, in PEG-İFN-α -2a group and % 56.7, % 43, % 8.1 in PEG-İFN-α-2b group, respectively. Considering the whole patient group, the ETR (end of the treatment response) : % 53.2 and SVR (sustained virological response) was % 41.5.

The most common adverse events in both groups were influenza-like symptoms as well as gastrointestinal, dermatological and upper respiratory way symptoms. The frequency of adverse events were similar in the two treatment groups.

These data of CHC patients, showed that there was no significant difference between PEG-IFN molecules in reached sustained virological response and therapeutic effectiveness when adjusted PEG-IFN-alfa-2a or PEG-IFN-alfa-2b where the treatment regimen in combination with ribavirin. Both molecule is effective and safe.

Key words: Chronic HCV, interferon, peginterferon, ribavirin, SVR.

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. Epidemioloyg of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis 2000;20:1-16.

3- Durmaz R. HCV mutasyonları. Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 169-174.

4- Türkoğlu S. Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 186-198.

5- Sherlock S, Dooley J. Hepatitis C Virus. Diseases of the Liver and Biliary System. Eleventh edition 2002; 305-316.

6- 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.

7- 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 Theraphy Group. N Engl J Med 1998;339:1485-92.

8-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.

9- Delgado C, Feancis G, Fisher D. The uses and properties of PEG-linked proteins. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1992;9:249-304.

10- Katre N. immunogenicity of recombinant IL-2 modified by covalent attachment of

polyethylene glycol. J Immunol 1990;144:209-13.

11- Manns MP, McHutchson 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.

12- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virüs infection. N Engl J Med 2001;345:41-52.

13- Wilke Topcu A, Soyletir G, Doğanay M. Hepatit C virusu. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2. Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 1377-1396.

14- Forns X, Purcell RH, Bukh J. Quasispecies in viral persistance and patogenesis of hepatitis C virus. Trends in Microbiology 1999; 7:402-410.

15- Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. Acta Med Okayama 2001; 55:133- 159.

16- Grahovac B, Bingulac-popovic J, Vucelic B, et al. Dynamics of serum hepatitis C virus load and quasispecies complexity during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Clinical Virology 2001; 20:85-89.

17- Farci P, Strazzera R, Alter HJ, et al. Early changes in hepatitis c viral quasispecies during interferon therapy predict the therapeutic outcome. Proc National Academy of Sciences USA 2002; 99:3081-3086.

18- Wilson JJ, Polyak SJ, Day TD, Gretch DR. Characterization of simple and complex hepatitis C virus quasispecies by heteroduplex gel shift analysis: Correlation with nukleotide sequencing. Journal of General Virology 1995; 76:1763-1771.

19- Lu M, Funsch B, Wiese M, Roggendorf M. Analysis of hepatitis C virus quasispecies population by temperature gradient gel electrophoresis. Journal of General Virology 1995; 76:881-887.

20- Nousbaum JB, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b infection in France and Italy. Annals of Internal Medicine 1995; 122:161-168.

21- Akpınar H, Abacıoğlu YH, Tankurt E, et al. Non-A ve Non-B hepatitine bağlı olan Turk hastalardaki HCV prevalansı ve genotipleri. Turkish J Gastroenterology 1998; 9(3):208-212.

22- Erensoy S, Goksel S, Akarca US, Ozkahya M, Canatan D. Hepatit C virusunun polimeraz zincir reaksiyonu urunlerinin doğrudan dizi analizi ile genotiplemesi. Flora 2002; 7(2):104-111.

23- Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1950-81.

24- Bruno S, Silini E, Crosignani A, et al. Hepatitis C virus genotypes and risks of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. Hepatology 1997; 25: 754-8.

25- Akkız H. HCV Enfeksiyonu: Epidemiyoloji ve korunma. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003;199-216.

26- Mendel I, Muraine M, Riachi G, et al. Detection and genotyping of the hepatitis C RNA in tear fluid from patients with chronic hepatitis C. Journal of Medical Virology 1997; 51:231-233.

27- Abe K, Inchauspe G. Transmission of hepatitis C by saliva. Lancet 1991; 337:248.

28- Lerat H, Berby F, Trabaud MA, et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. Journal of Clinical Investigation 1996; 97:845-851.

29- Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. The New England Journal of Medicine 1997; 336:919-922.

30- Panlilio AL, Shapiro CN, Schabl CA, et al. Serosurvery of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hospital-based surgeons.

Journal of the American College of Surgeons 1995; 180:16-24.
31- Naoumov NV. Hepatitis C virus infection in Eastern Europa. Journal of Hepatology 1999; 31:84-87.

32- Blajchman MA, Bull SB, Feinman SV. Post-transfusion hepatitis: Impact of non-A, non-B hepatitis surrogate tests. Lancet 1995; 345:21-25.

33- Jochen ABB. Occipationally acquired hepatitis C virüs infection. Lancet 1992;339:304.

34- Widell A, Elmud H, Persson MH, et al. Transmission of hepatitis C via both erythrocyte and platelet transfusions from a single donor in serological window-phase of hepatitis C. Vox Sang 1996; 71:55-57.

35- David L, Thomas MD. Hepatitis C: Epidemiologic quandaries. Clin Liver Dis 2001;5(4):225-232.

36- Chiaramonte M, Straffoline T, Lorenzoni U, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: A case control hepatitis study in Italy. Journal of Hepatology 1996; 24:129-134.

37- Alter MJ, Kruszon MD, Nainan OV, et al. The prevalance of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. The New England Journal Medicine 1999; 341:556-562.

38- Patti AM, Santi AL, Pompa MG, et al. Viral hepatitis and drugs: A continuing problem. Internal Journal of Epidemiology 1993; 22:135-139.

39- Halam NF, Fletcher ML, Read SJ, et al. Low risk of sexual transmission of hepatitis C virus. Journal of Medical Virology 1993; 40:251-253.
40- Komiyama K, Mastuda Y, Marshed S, et al. HCV in saliva of chronic hepatitis patients having dental treatment. Lancet 1991;338:572.

41- Osmond DH, Chariesboi E, Shepperd HW, et al. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. The Journal of Infectious Diseases 1993; 167:66-71.

42- Akkiz H, Çolakoğlu S, Ergün Y, et al. Sexual transmission of hepatitis C virüs. 7th ICID 1996.

43- Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission hepatitis C virus from mother to infants. The New England Journal of Medicine1994; 330:744-750.

44- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. Lancet 2000; 356:904-907.

45- Reinus JF, Lefkin EI, Later HT, et al. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. Annals of Internal Medicine 1992; 117:881-886.

46- Menedez SR, Garcia MR, Sachez san Roman S, et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. Infection 1991; 19:431-433.

47- Çakaloğlu Y. Hepatit C virus infeksiyonu epidemiyolojisi. Viral Hepatit 1994; 191-235.

48- Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science 1998; 282:938-941.

49- Tsai SL, Liaw YF, Chen MH, et al. Detection of type-2 like T helper cells in hepatitis C virus infection: Implications for hepatitis C virus chronicity. Hepatology 1997; 25:449-458.

50- Koziel MJ. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C infection. Journal of Viral Hepatitis 1997; 4(2):31-41.

51- Calabrese F, Pontisso P, Pettenazzo E, et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels. Hepatology 2000; 31:1153-1159.

52- Neuman MG, Benhamon JP, Malkiewicz, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis presenting minimal fibrosis. Journal of Viral Hepatitis 2002; 9:134-140.

53- Nelson DR, Marousis CG, Davis GL, et al. The role of hepatitis C virus in chronic hepatitis C. J Immunology 1997; 158:1473-1481.

54- Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, et al. Association of hepatitis C virus spesific CD8+ T cell with viral clearance in acute hepatitis C. Journal of Infectious Diseases 2000; 181:1528-1536.

55- Curry MP, Golden-mason L, Nolan N, et al. Expansion of periferal blood CD5+ B cells is associated with mild disease in chronic C virus infection. Journal of Hepatology 2002; 32:121-125.

56- Allander T, Beyne A, Jacobson SH, et al. Patients Infected with thje same hepatitis C virus strain display different kinetics of isolate-spesific antibody response. Journal of Infectious Diseases 1997; 175:26-31.

57- Zekri AN, Bahnassy AA, Sharawy SM, et al. Hepatitis C genotyping in relation to neu-oncoprotein overexpression and the development of hepatocellular carcinoma. Journal of Virology 2000; 49:89-95.

58- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Karaciğer ve safra yolları. Temel Patoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 1995; 5523-567.

59- Tulunay O. Kronik viral hepatit patolojisi. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım derneği 2003;330-345.

60- Şenturk H, Canbakan B, Yıldırım B. Hepatit C. Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım. İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakultesi Surekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu 2004; 38:151-157.

61- Dökmeci A, Sarıoğlu M. Hepatit C virus infeksiyonu ve tedavisi. Modern Tıp Seminerleri. Guneş Kitabevi2001; 12:81-106.

62- Şenturk H. Hepatit C'de klinik bulgular ve tanı. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 222-225.

63- Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y ve ark. Karaciğer sirozunun etiyolojisi (1052 vaka analizi). TKI Gastroenterohepatoloji 1995;6 :45-8.

64- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Chronic hepatitis C. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth edition volume 1, 2000; 1307-1331.

65- Alberti A, Chemello L, Benvegnu L. Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology 1999; 31(1):17-24.

66- 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.

67- Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virüs genotypes and quasispeices. Seminars in Liver Disease 2000;20:103-26.

68- Cerny A, Chisari FV. Pathogenesis of chronic hepatitis C: Immunological features of hepatitis injury and viral persistence. Hepatology 1999;30:595-601.

69- 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.

70- 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.

71- Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcome after transfusion associated hepatitis C. N Eng J Med 1995;332:1463-6.

72- Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion associated hepatitis C. N Eng J Med 1995;332:1463-6.

73- 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.

74- Davis GL, Lau JYN. Factors predictive of a beneficial response to theraphy of hepatitis C. Hepatology 1997;26:122.

75- Keny-Walsh E. Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contamined anti-D immunoglobulin. N Eng J Med 1999;340:1228-33.

76- Di Bisceglie AM, Goodman DZ, Ishak KG, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic hepatitis. Hepatology 1991;6:969-74.

77- 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.

78- Bellentani SW, Pozatto G, Saccocico G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virüs related lived disease in the general population: Report from the Dionysos study. Gut 1999;44:874-80.

79- Sarioğlu M. HCV infeksiyonunda ekstrahepatik sendromlar. Gastroenterohepatoloji 2001;12: 137-40.

80- West SG. Rheumatologic manifestations of hepatobiliary diseases. GI/Liver Secrets. Ed. McNally PR. Hanley& Belfus, Inc. 2001, Philadelphia. 161-5.

81- Tözün N. Hepatit C infeksiyonunda ekstrahepatik belirti ve bulgular. Hepatit C tanı ve tedavisi "Ulusal Uzlaşma Toplantısı". 1999, 111. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Istanbul

82- Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L, Francesconi R, Cuccia M, Ferri S, Bianchi FB. Haplotype HLAB8, DR3 confers susceptibilty to HCV related cryoglobulinemia. Blood 1998;91:2062-6.

83- Daghestani L, Pomery C. Renal manifestations of hepatitis C infection. Am J Med 1999;106:347-54.

84- 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.

85- Pozatto G Mazzaro C, Crovatto M, et al Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virüs infection and mıxed cryoglobulinemia. Blood 1994,84 3047-53.

86- Dupin N, Chosidov O, Frances C, et al. licen planus after interferon alpha therapy for hepatitis C. Eur J Dermatol 1994;4:435-6.

87- 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.

88- 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.

89- Ergün Y, İşıksal F, Akkız H ve ark. HCV (+) kronik karaciğer hastalarında diyabetes mellitus sıklığı. IV. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Istanbul. Özet kitabı, S:132.

90- Uzunalimoğlu Ö, Bozkaya H, Çetinkaya H, ve ark. Behçet hastalığı ve hepatit C virüsu arasında bir ilişki var mı? Turkish J Gastroenterology 1998;9:10-13.

91- Etiz N, Turkoğlu S. Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyon. Viral Hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 128-150.

92- Barrera JM, Francis B, Ercilla G, Nelles M, Achord D, Darner J, Lee SR. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. Vox Sang 1995; 68(1):15-18.

93- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. The New England Journal of Medicine 2001; 344(7):495-500.

94- NIH Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. Hepatology 1997;26 (suppl.1):2-10.

95- Consensus Statement “EASL İnternational Consensus Conference on Hepatitis C”. J Hepatol 1999;30:956-61.

96- Çakaloğlu Y. Kronik viral hepatitlerde güncel tedavi ve izlem, 4. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 25-29 Eylül 2002, Antalya, Kongre Kitabı 24-7.

97- Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of

interferon. J Hepatol 1990;1:5-10.

98- 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.

99- Çakaloğlu Y. Hepatit C tedavisi. In: Uzunalimoğlu Ö, Mas MR, Ünal T, Koçar İH. (eds). Hepatobiliyer Hastalıklar. GATA Basımevi, Ankara 2002:120-129.

100-Poynard T, Leroy V, Cohard M, Thevenot T, Mathurin P, Opolon P, Zarski JP. Metaanalaysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Efrects of dose and duration. Hepatology 1996;24:778-89.

101-Norbert Brau MD. Pegylated Interferons and Advances in Therapy for Chronic Hepatitis C CME. www.hcvets.com/data/hcv_liver/Advances-in-Therapy.htm

102- DiBisceglie AM, MacHutchinson JG, Rice CM. New therapeutic strategies for hepatitis C. Hepatology 2002;35:224-31.

103-Ghany M.G.,Strader D.B.,Thomas D.L.,Seeff L.B. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update ".Hepatology 2009;49 (4): 1335-1374.

104-Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, Management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39(4):1147-1171.

105- Samuel CE. Antiviral Actions of interferons. Clinical Microbiology Reviews 2001; 14(4):778-809.

106- Sunbul M. Kronik hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. Viral hepatit 2005. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2005; 182-198.

107- Çakaloğlu Y. C hepatiti tedavisi. Viral Hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003; 226-236.

108- Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. Journal of Hepatology 2003;38:104-118.

109- Balık İ. Kronik hepatit C'de güncel standart tedavi. Viral Hepatit 2005. Viral Hepatit ile Savaşım derneği 2005; 242-248.

110- Moreno-Otero R. Therapeutic modalities in hepatitis C: challenges and development. J Viral Hepat 2005; 12: 10-9.

111- Hayashi N, Takehara T. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: past, present, and future. J Gastroenterol 2006; 41:17-27.

112-Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases Hepatology. 2011 Oct;54(4):1433-44

113- Gordon KC. Tissue processing. In: Bancroft JD, Stevens A and Turner DR, (eds). Theory and practice of histological techniques. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990: 43-60.

114- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22: 696-9

115- Bradbury P and Gordon KC. Connective tissues and stains. In: Bancroft JD, Stevens A and Turner DR, (eds). Theory and practice of histological techniques. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990: 119-42.

116- 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.

117- Pradat P, Trepo C. HCV: Epidemiology, modes of transmission and prevention of spread. Bailliere's Clin Gastroenterol 2000;20:201-210.

118- Thomas DL. Hepatitis C. Epidemiologic quandaries. Clin Liver Dis 2001 ;4 :955-968.

119- Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta analysis of interferon alpha-2b trials. Hepatology 1997; 26: 83-8.

120- 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 virüs, İnternational Hepatitis İnterventional Therapy Group (IHIT). Lancet 1998; 352: 1426-32.

121- Beloqui 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.

122- 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.

123- Shiffman ML. Pegylated interferons: What role will they play in the treatment of chronic hepatitis C? Curr Gastroenterol Rep 2001;3:30.37.

124- 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.

125- 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.

126- 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.

127- 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.

128- 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.

129- 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.

130- 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.

131- Mondelli MU, Silini E. Clinical significance of hepatitis C virüs genotypes. J Hepatol 1999;31:65-70.

132- Hu KQ, Vierling JM, Redeker AG. Viral, host and interfe ron-related factors modulating the effect of interferon therapy for hepatitis C virüs infection. J Viral Hepat 2001; 8:1-18.

133- Boyer N, Marcelin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. **J** Hepatol 2000;32:98-112.

134- 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 2001:34-55.

135- Uzunalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik manifestasyonlar. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay K, Badur S (eds) Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001:297-302.

136- Lunel F, Cacoub P. Treatment og autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virüs infection. J Hepatol 1999;31:210-6.

137- Allison MED, Wreghhitt 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.

138- Corania S, Rahilly SO, Alexander GJM. Chronic hepatitis C virüs infection and noninsulin dependent diabetes mellitus. Gut 1996;38:49.

139- Özyılkan E, Arslan M. Increased prevalance of diabetes mllitus in patients with chronic hepatitis C virüs infection. Am J Gastroenterol 1996;91:1480-81.

140- Mason AL, Lau JY, Hoang N. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virüs infection. Hepatology 1999;29:328-33.

141. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A Review. Am J Psychiatry 2000;157:867-76.

142- 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.

143- Akarca US. Hepatit B virüsu tedavisi. In: Uzınalimanoğlu Ö, Mas MR, Ünal T, koçar İH. (eds). Hepatobilyer Hastalıklar. GATA Basımevi, Ankara 2002:95-119.

144- Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schwarcz R. High-dose ribavirin in combination with Standard dose peginterferon for teratment of patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41:275-279.

145- Mulhall BP, Younossi Z. Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterology 2005; 39:23-27.