

Tedaviye Virolojik ve Biyokimyasal Yanıt Veren Kronik Hepatit C Hastalarının Uzun Süreli Takibi ve Nüksü Belirleyen Değişkenlerin İrdelenmesi

Bahadır CEYLAN¹, Muzaffer FİNCANCI¹, Cüneyt MÜDERRİSOĞLU²,
Ferda SOYSAL¹, Gülhan EREN¹

¹ SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

² SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

HCV ile infekte olup pegile-interferon ve ribavirinden oluşan tedavi ile virolojik yanıt alınan olgularda tedavinin virolojik ve biyokimyasal yanıt parametreleri üzerine uzun dönemli etkilerini incelemeyi hedefledik. Tedavi sonunda HCV-RNA negatifleşmesi olarak tanımlanan “tedavi sonu virolojik cevaplıların” uzun dönemli virolojik ve biyokimyasal takipleri yapılmıştır. Kantitatif HCV-RNA ölçümü için COBAS AMPLICOR yöntemi kullanılmıştır. Bu retrospektif çalışmaya 89 hasta alındı. Biyokimyasal ve virolojik uzun dönemli takipler pegile-interferon ve ribavirin kombine tedavisinin bitiminden sonra 17.57 (alt ve üst sınırlar 1-42) ay süre ile yapıldı. Tedavi sonu virolojik yanıtı olgulardan 13 (%14) olguda takip sonu virolojik relaps görüldü. Tüm virolojik relapslar tedavi sonrası altı ay içinde gelişti. Virolojik relapslı olgularda virolojik relapsa transaminaz düzeylerinde yükselme eşlik etti. Takip süresince virolojik relaps gelişmeyen olgularda biyokimyasal relaps görülmedi. Virolojik relapsın tek önemli belirleyicisi, tedavi öncesi HCV-RNA titresinin $\geq 2 \times 10^6$ kopya/mL olmasıydı. Bu çalışmanın sonuçları, tedavi bittikten altı ay sonrasında halen virolojik yanıtı olan hastalarda daha sonra relaps görülmediğini ve tedavi sonrası relaps yüksek tedavi öncesi HCV-RNA titresini ile ilgili olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: HCV, nüks, pegile-interferon, ribavirin.

SUMMARY

Long-Term Follow-Up of Hepatitis C Patients with Virological and Biochemical Response to Therapy and Investigation of Factors Predicting Relapses

We aimed to determine the long-term effect of a course of pegylated-interferon plus ribavirin therapy on the biochemical and virological markers of hepatitis C virus-infected patients who respond to treatment with clearance of serum HCV-RNA. We performed a long-term biochemical and virological follow-up of “the end of treatment virolo-

gical responders”, defined as those who became HCV-RNA negative at the end of treatment. Quantitative serum HCV-RNA was tested by COBAS AMPLICOR HCV test. Eighty-nine patients were included in this retrospective study. Biochemical and virological long-term follow-up was performed 17.57 months (1-42 months) after the end of pegylated-interferon plus ribavirin therapy. The virological relapse after follow-up was found in 13 (14%) patients among “the end of treatment virological responders”. All relapses occurred within six months after treatment. In the patients, virological relapse was accompanied by an elevation in transaminase levels. There were no biochemical relapses in the patients who have no virological relapses during the period of follow-up. The only significant predictor of a virological relapse was that the pretreatment HCV-RNA was higher than 2×10^6 kopya/mL. Our results indicate that relaps is not expected in patients who have virological response six months after the end of treatment and relaps after treatment is associated with high HCV-RNA levels at the beginning of therapy.

Key Words: HCV, relapse, pegylated-interferon, ribavirin.

GİRİŞ

İnterferon-alfa (IFN- α)’nın kronik hepatit C virüs (HCV) infeksiyonu tedavisinde etkili olduğu ortaya konulmuş ve daha sonraki yıllarda da ribavirinle kombine edilmesinin etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Son yıllarda IFN’ye polietilenglikol, molekülünün eklenmesinin [pegile (PEG)-IFN], kronik HCV infeksiyonunda tedavi sonu altıncı ayda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HCV-RNA’nın negatif olması olarak tanımlanan kalıcı viral yanıt oranlarını artırdığı görülmüştür (1). Standart IFN veya standart IFN ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen olgularda kalıcı viral yanıt sonrası uzun süreli takiplerde virolojik yanıtın %70-100 oranlarında devam ettiği ortaya konulmuştur (2-11). Standart IFN tedavisi alan kronik HCV infeksiyonlu olgularda uzun süreli takipte virolojik yanıtı belirleyen bağımsız değişkenin tedavi öncesi HCV-RNA titresinin düşük olması olduğu gösterilmiştir (11). PEG-IFN ve ribavirin tedavisi alan kronik HCV infeksiyonlu olgularda tedavi sonu virolojik yanıt sonrası uzun süreli takiplerde virolojik ve biyokimyasal nüks oranlarını ve nüksü belirleyen değişkenleri inceleyen az sayıda çalışma vardır (4,12,13).

Bu çalışmanın amacı, kronik HCV infeksiyonu nedeniyle PEG-IFN ve ribavirin tedavisi alıp tedavi sonu virolojik yanıt elde edilen olgularda virolojik nüksü belirleyen değişkenleri araştırmak, virolojik ve biyokimyasal nüks açısından olguların uzun süreli takip sonuçlarını değerlendirmektir.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada, SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniğinde 2001-2007 yılları arasında takip edilen ve kronik HCV infeksiyonu tanısı konularak PEG-IFN ve ribavirinden

oluşan tedavi verilip, tedavi sonu virolojik yanıt elde edilen erişkin olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

İlaçların yan etkileri nedeniyle tedavisi kesilen veya takipten kendi isteğiyle ayrılan ve bu nedenlerle uygun süre (genotip 1 ve 4 için 12 ay; genotip 2 ve 3 için altı ay) tedavi alamayan olgular çalışmaya alınmadı.

Aktif hepatit B virüs (HBV) ve hepatit D virüs (HDV) infeksiyonu, intravenöz (IV) uyuşturucu kullanımı, malignite, gebelik ve otoimmün hepatiti olan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların boy, kilo, cinsiyet, alkol kullanımı, tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ayı sonu, tedavi sonu ve tedavi sonrası takiplerindeki PCR ile serum HCV-RNA titreleri ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, HCV genotip (line probe assay; INNOLIPA HCV II), önceden standart IFN ve ribavirin kombine tedavisi alıp almadığı, karaciğer biyopsisinde histopatolojik aktivite indeksleri (HAİ) ve fibroz skor bilgileri dosya bilgilerinden kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ) kilogram cinsinden, vücut ağırlığı metre cinsinden boyun karesine bölünerek bulundu.

HCV-RNA PCR (quantiplex HCV-RNA, Chiron Corporation) yöntemiyle saptandı.

Olgular tedavi öncesi HCV-RNA titresini ≥ 2 milyon kopya/mL olanlar ve < 2 milyon kopya/mL olanlar olarak iki gruba ayrıldı.

Tedavi öncesi serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normal sınırın üst sınırını geçen olgular yüksek ALT’li grup olarak tanımlandı.

Olgular tespit edilen HCV genotipine göre genotip 1 ve 4’e sahip olanlar ve genotip 2 ve 3’e sahip olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Karaciğer biyopsi örneklerinde HAİ modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede dört parametre (periportal nekroz, portal inflamasyon, fibrozis ve intralobüler nekroz) 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. Bu skorlama sisteminde toplam skorun 2 veya daha küçük olduğu olgular normal kabul edilirken, en kötü skor da 16 olarak belirlendi. Fibroz skorunun 4 olması ise siroz olarak kabul edildi. Olgular fibroz skoru 0, 1 ve 2, 3, 4 olan olgular olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca, fibroz skoru 0, 1, 2, 3 ve 4 olan olgular olarak iki gruba ve Knodell skoru > 8 ve ≤ 8 olanlar olarak iki gruba daha ayrıldı.

Tedavi süresinin %80'inden fazla süre ile olması gereken dozun %80'inden fazla dozda PEG-IFN ve ribavirin alan olgular yeterli süre IFN ve ribavirin almış olarak kabul edildi.

Tedaviye üçüncü ayda virolojik yanıt PEG-IFN ve ribavirinden oluşan kombine tedavinin üçüncü ayı sonunda PCR yöntemi ile HCV-RNA negatifleşmesi; tedavi sonu virolojik yanıt tedavi bittiği anda PCR ile HCV-RNA'nın negatif olması ve kalıcı virolojik yanıt da tedavi bittikten altı ay sonra PCR yöntemi ile HCV-RNA negatifliğinin devam etmesi olarak tanımlandı.

Olgular daha önceden standart IFN ve ribavirinden oluşan kombine tedaviyi alıp nüks etmiş ve hiç IFN tedavisi almamış olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS-13 (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Çalışmamızın sonlanma noktası olarak PEG-IFN ve ribavirinden oluşan tedavi ile tedavi sonu virolojik yanıt alınan olgularda tedavi sonrası uzun süreli takipte PCR ile HCV-RNA pozitifleşmesi kabul edildi. Takip süresi olarak tedavinin bittiği andan itibaren HCV-RNA'nın pozitifleştiği veya hastanın herhangi bir sebeple takip dışı kaldığı zaman süreleri alındı. Çalışmaya alınan olgularda takip süresi olgudan olguya çok değişken olduğu için HCV enfeksiyonu virolojik nüksüne ilişkin kümülatif insidans (birikimli olasılık) eğrilerini çizmek için Kaplan-Meier yöntemi (karşılaştırmalarda Log-rank testi) kullanıldı.

Kaplan-Meier yönteminde yaşın $> 60/\leq 60$ yıl; $> 50/\leq 50$ yıl ve $> 40/\leq 40$ yıl olması, cinsiyet, BKİ'nin $> 25/\leq 25$ olması, alkol kullanımı, tedavi öncesi serum ALT düzeyinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi HCV-RNA titresinin yüksek olup olmaması, HCV genotipi, daha önceden standart IFN ve ribavirin tedavisi alıp almaması, PEG-IFN ve ribavirini

yeterli doz ve sürede alıp almaması, Knodell skorunun $> 8/\leq 8$ olması, fibroz skorunun 0, 1, 2, 3/4 olması, fibroz skorunun 0, 1/2, 3, 4 olması ve tedavinin üçüncü ayı sonunda virolojik cevap olup olmaması ile ilişkili kümülatif insidans eğrileri Log-rank yöntemiyle karşılaştırıldı.

Ayrıca, kalıcı viral yanıtı olan ve olmayan olgu grupları yaş, cinsiyet, BKİ, tedavinin üçüncü ayı sonunda virolojik yanıt olup olmaması, karaciğer biyopsisinde HAİ ve fibroz skoru, HCV genotipi, tedavi öncesi serum HCV-RNA titresinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi serum ALT yüksekliği olup olmaması, alkol kullanımı, tedavi sırasında PEG-IFN ve ribavirinin yeterli süre ve dozda verilip verilmemesi ve önceden standart IFN ve ribavirin tedavisi alıp almamasına göre karşılaştırıldı. Yaş değişkeni ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilirken, cinsiyet dağılımı, HCV genotip dağılımı, tedavinin üçüncü ayı sonunda virolojik yanıt olup olmaması, tedavi öncesi serum HCV-RNA titresinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi serum ALT yüksekliği olup olmaması, alkol kullanımı olup olmaması, tedavi sırasında PEG-IFN ve ribavirinin yeterli süre ve dozda verilip verilmemesi, önceden belirlenen belli fibroz skoru ve Knodell skorlarına sahip olma durumu ve önceden standart IFN ve ribavirin tedavisi alınıp alınmaması ile ilgili veriler olgu sayısı veya olgu sayısı ve yüzde değer olarak ifade edildi. Karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen yaş değişkeni için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı.

Tüm istatistik testler iki yönlü olarak uygulandı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kronik Hepatit Polikliniğinde takip edilen kronik HCV enfeksiyonlu olguların dosyaları incelendiğinde, 89 olgunun PEG-IFN ve ribavirinden oluşan tedaviyi tamamladığı ve tedavi sonu virolojik yanıt alındığı görüldü. Olgulara PEG-IFN olarak PEG-IFN- $\alpha 2b$ 'nin 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ veya PEG-IFN- $\alpha 2a$ 'nın 180 μg haftada bir subkütan yolla uygulanmak üzere verildiği görüldü. Ribavirin ise vücut ağırlığı 75 kg ve üzerinde olan olgulara 1200 mg/gün; 75 kg'dan az olan olgulara ise 1000 mg/gün dozunda verilmişti. Tedaviye HCV genotip 1 ve 4 olan olgular için toplam 12 ay; HCV genotip 2 ve 3 olan olgular içinse toplam altı ay devam edilmişti. Olguların tedavi sonundan itibaren ortalama takip süreleri

17.57 aydı (alt ve üst sınırlar 1-42 ay). Tüm virolojik nükslerin tedavi bittikten sonra altı ay içinde olduğu görüldü. Çalışmaya alınan 89 olgudan 86'sı tedavi sonrası en az altı ay süreyle takip edilmişti ve bu olguların da 13 (%14)'ünde tedavi sonu altıncı aya kadar virolojik nüks oluştuğu görüldü. Tedavi sonu en az altı ay takip edilen olgulardan virolojik nüks oluşan ve oluşmayan olgu gruplarının tedavi öncesi bazı değişkenler açısından karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Tedavi sonrası altı ay içinde nüks oluşan olgu grubunda, nüks oluşmayan olgu grubuna göre HCV-RNA titresi 2×10^6 kopya/mL'den fazla olan olguların oranının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu görüldü (sırasıyla %100 ve %62, $p= 0.013$).

Tedavi sonrası üçüncü ve altıncı ayda kümülatif virolojik yanıt kalma olasılıkları sırasıyla %92 ve %85 olarak bulundu. Tedavi sonrası virolojik

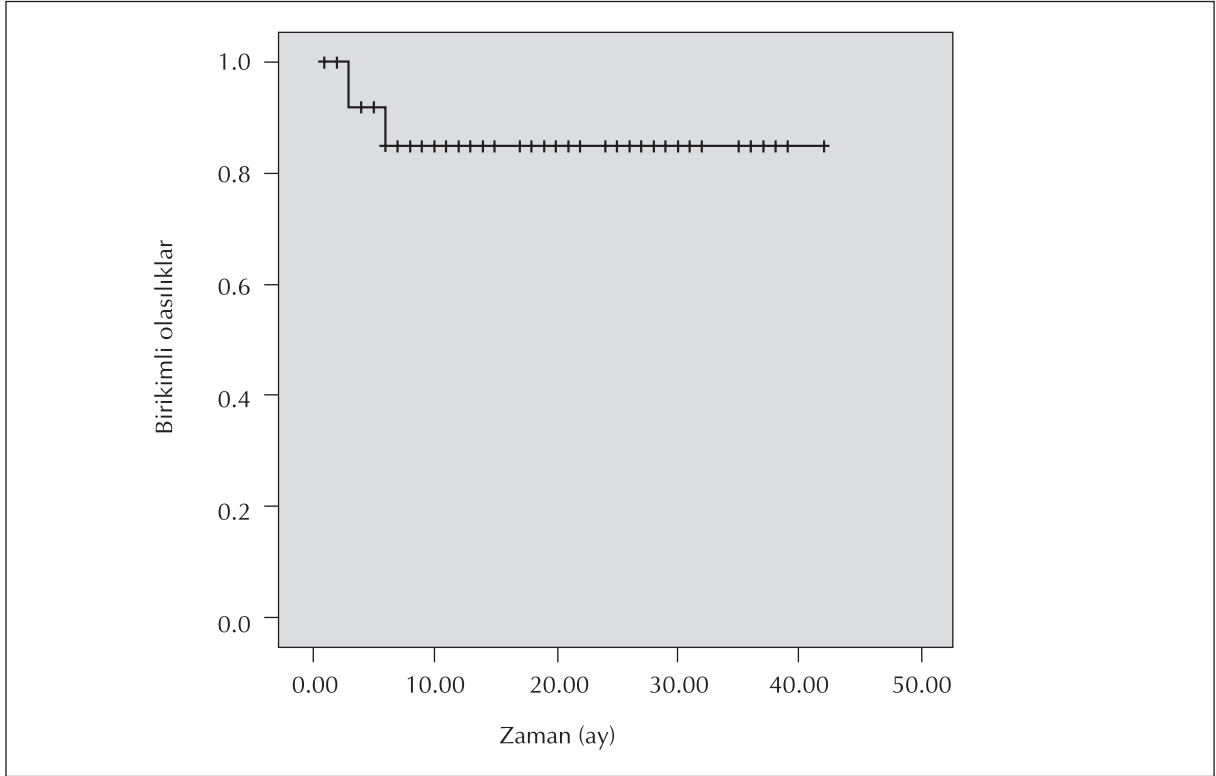
nüks kümülatif olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir. Tedavi sonrası ortalama virolojik yanıt kalma süresi 36.31 (%95 güven aralığı 33, 46-39, 16) aydı.

Tedavi sonrası virolojik nüksle ilgili olmak üzere yaşın $> 60/\leq 60$ yıl; $> 50/\leq 50$ yıl ve $> 40/\leq 40$ yıl olması, cinsiyet, BKİ'nin $> 25/\leq 25$ olması, alkol kullanımı, tedavi öncesi serum ALT düzeyinin yüksek olup olmaması, HCV genotipi, daha önceden standart IFN ve ribavirin tedavisi alıp almaması, PEG-IFN ve ribavirini yeterli doz ve sürede alıp almaması, Knodell skorunun $> 8/\leq 8$ olması, fibroz skorunun 0, 1, 2, 3/4 olması, fibroz skorunun 0, 1/2, 3, 4 olması ve tedavinin üçüncü ayı sonunda virolojik cevap olup olmaması ile ilişkili kümülatif insidans eğrileri arasında anlamlı fark olmadığı; tedavi öncesi HCV-RNA titresinin yüksek olup olmamasına ilişkin kümülatif insidans eğrileri arasında ise anlamlı fark olduğu bulundu ($p= 0.018$)

Tablo 1. Tedavi sonu en az altı ay takip edilen ve virolojik nüks oluşan olgu grubunun virolojik nüks oluşmayan olgu grubuyla tedavi öncesi bazı değişkenler açısından karşılaştırılmasına ilişkin veriler.

	Nüks olmayan olgu grubu	Nüks olan olgu grubu	p
Olgu sayısı (n)	73	13	
Yaş (yıl)	55.46 ± 6.46	52.64 ± 7.95	0.099
(Genotip 1, 4)/(genotip 2, 3) (n)	35/6	7/0	0.573
Erkek/kadın (n)	35/38	4/9	0.366
Pegile-interferon ve/veya ribavirini yetersiz dozda alan olgular (n, %)	19 26	5 38	0.504
Tedavi öncesi serum ALT düzeyi normalin üst sınırını geçen olgular (n, %)	62 84	10 76	0.437
Önceden standart interferon ve ribavirin kombine tedavisi alan olgular (n, %)	23 31	3 23	0.746
Tedavi öncesi serum HCV-RNA $> 2 \times 10^6$ kopya/mL olan olgular (n, %)	35/56 62	11/11 100	0.013
Tedavinin üçüncü ayı sonunda virolojik yanıt/yanıtsız olgular (n, %)	70 96	12 92	0.487
Alkol kullanan olgular (n, %)	12 16	3 23	0.691
Fibroz skoru 4 olan olgular (n, %)	7 9	1 7	1
Fibroz skoru 0, 1 olan olgular (n, %)	45 61	7 53	0.596
Beden kitle indeksi > 24 olan olgular (n, %)	57 78	10 77	1
Knodell skoru > 8 olan olgular (n, %)	30 41	7 54	0.392

ALT: Alanin aminotransferaz.



Şekil 1. Tedavi sonrası virolojik nüks kümülatif olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

(Tablo 2). HCV-RNA titresinin yüksek olup olmasına göre virolojik nüks kümülatif olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi HCV-RNA titresini $> 2 \times 10^6$ kopya/mL olan olgular bu titreden daha düşük bir değere sahip olan olgulara göre tedavi sonrası uzun süreli takipte daha fazla virolojik nüks gösteriyordu.

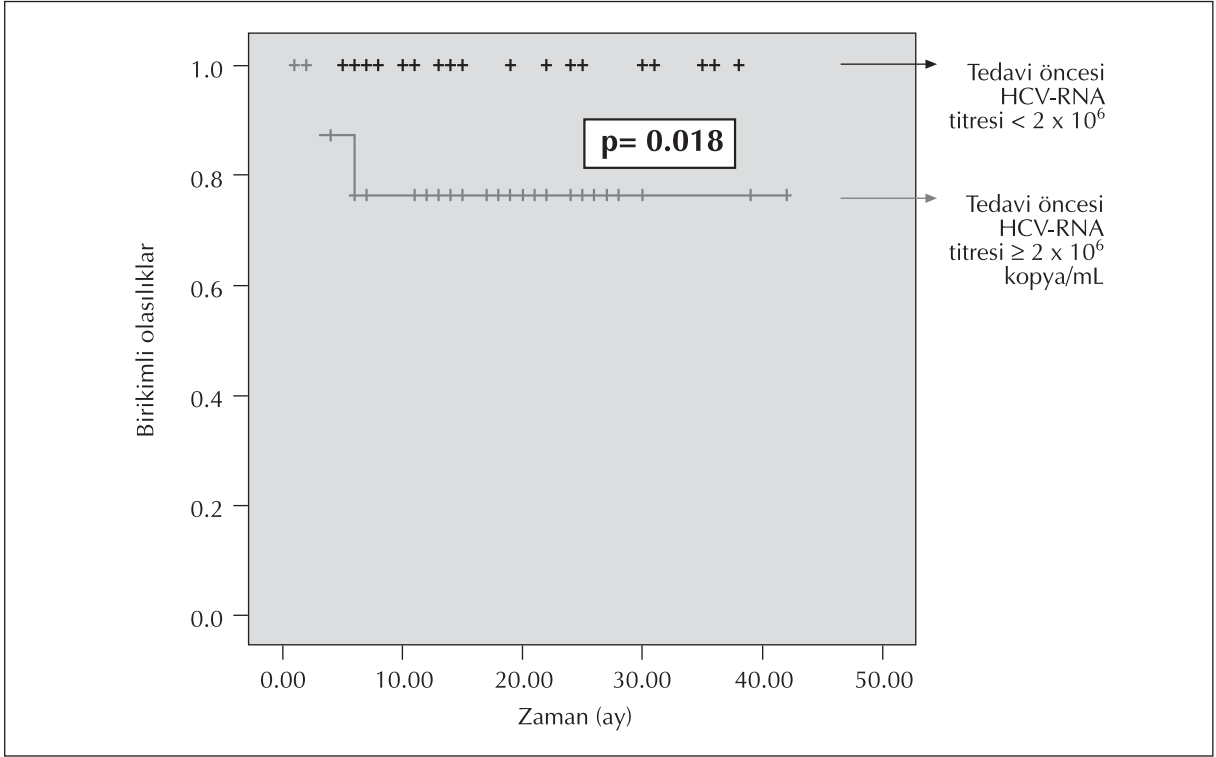
Tedavi sonu virolojik yanıt elde edildikten sonra en az altı ay takip edilen 86 olgunun 13'ünde kalıcı viral yanıt elde edilemezken, 73'ünde kalıcı viral yanıt elde edilmişti. Kalıcı viral yanıt elde edilen 73 olgunun 62'sinde tedavi öncesi serum ALT düzeyleri yüksekken, 11'inde normal sınırlardaydı. Kalıcı viral yanıtı olup tedavi öncesi serum ALT düzeyleri yüksek olan 62 olgunun 56'sında tedavi sonu ve uzun dönemli takipte serum ALT düzeylerinin normal sınırlarda seyrettiği; altısında ise tedavi sonu serum ALT düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Kalıcı viral yanıt olduğu halde tedavi sonu serum ALT düzeyi yüksek olan bu altı olgudan birinde tüm takip süresince serum ALT düzeylerinin yüksek olduğu; ikisinde tüm takip süresince zaman zaman serum ALT düzeyi yüksekliklerinin bulunduğu ve üçünde de sırasıyla teda-

vi sonu 17., 18. ve 36. aylarda serum ALT düzeylerinin normal sınırlara düştüğü görüldü (Şekil 3).

Tedavi sonu virolojik yanıt varken kalıcı viral yanıt alınamayan 13 olgunun 10'unda tedavi öncesi serum ALT düzeyleri yüksek ve üçünde normal sınırlardaydı. Bu olgularda tedavi sonu virolojik yanıtla birlikte serum ALT düzeylerinin normal sınırlara indiği, ancak daha sonra oluşan virolojik nüksle birlikte tüm olgularda serum ALT düzeylerinde yükselme olduğu görüldü (Şekil 4).

TARTIŞMA

Toplam 211 olguya haftada üç kez 3 MU IFN- α 2b altı ay (grup 1) veya 12 ay (grup 2) verilen bir çalışmada, tedavi sonu uzun süreli takip sonucu (grup 1 için ortalama 3.4, grup 2 için ortalama 4.2 yıl) grup 1'de uzun süreli virolojik yanıtın %11.8 ve grup 2'de %31 oranında elde edildiği görülmüştür (11). Bu çalışmada, uzun süreli virolojik yanıtı belirleyen bağımsız değişkenin tedavi öncesi HCV-RNA titresinin düşük olması olduğu bulunmuştur. On olguya standart IFN tedavisi verilen bir diğer çalışmada, tedaviye cevap veren sekiz olgunun altısında üç-altı yıllık takipte virolojik nüks gözlenmezken, ikisinde nüks görülmüş ve

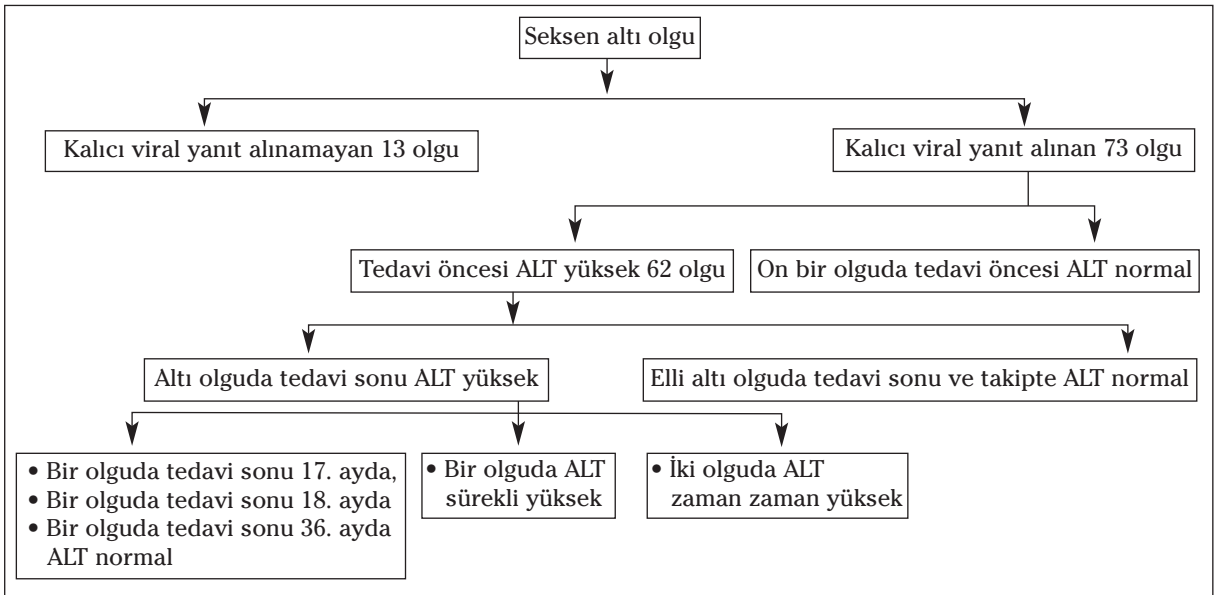


Şekil 2. Tedavi öncesi HCV-RNA titresi $\ge 2 \times 10^6$ kopya/mL/ $< 2 \times 10^6$ kopya/mL olmasına göre virolojik nüks kümülatif olasılıklarını gösteren Kaplan-Meier eğrilerinin karşılaştırılması.

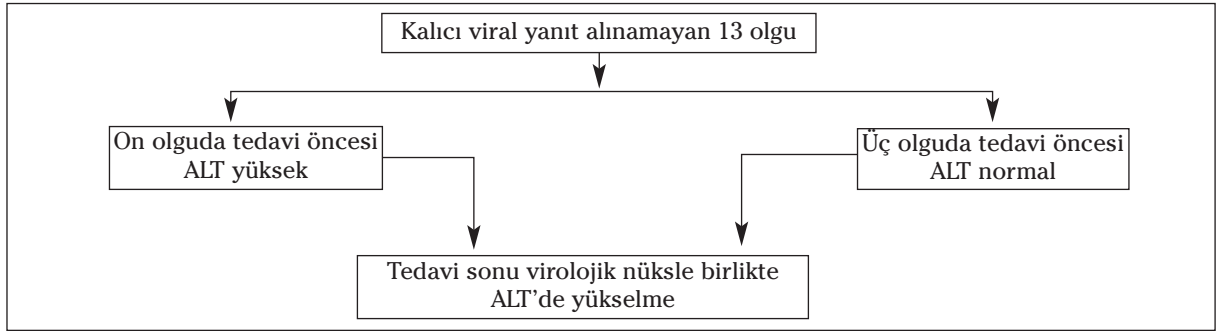
başlangıç HCV-RNA titresinin uzun süreli takipte nükse etki etmediği ileri sürülmüştür (6). Bizim çalışmamızda, PEG-IFN ve ribavirin kombine tedavisi sonrası uzun süreli takipte nüksü belirle-

yen değişken olarak HCV-RNA titresinin 2×10^6 kopya/mL'den fazla olması bulunmuştur.

Standart IFN veya standart IFN ribavirin kombine tedavisi verilen olgularda kalıcı virolojik yanıt el-



Şekil 3. Kalıcı viral yanıt alınan 73 olgunun tedavi öncesi, tedavi sonu ve takip süresince serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri.



Şekil 4. Kalıcı viral yanıt alınmayan 73 olgunun tedavi öncesi, tedavi sonu ve takip süresince serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri.

de edildikten sonra uzun süreli virolojik yanıt oranlarıyla ilgili çalışmalar Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu çalışmalardan standart IFN ve ribavirin kombine tedavisini içeren iki çalışmada kalıcı viral yanıt sonrası uzun süreli takipte nüks oranı %0 olarak bulunmuştur (9,14). Sadece standart IFN'nin kullanıldığı çalışmalarda ise nüks farklı oranlarda (%0-30) bulunmuştur (2,3,5,7,8,10,15). Yapılan çalışmalarda olgu sayıları genelde az olmakla birlikte, tedavide standart IFN'nin kullanıldığı ve 286 kalıcı viral yanıt olguyu içeren bir çalışmada 60 aylık takipte nüks oranları %4.7 olarak bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda, tedavi sonrası 17.57 (alt ve üst sınır 1-42 ay) ay boyunca olgular takip edilmiş ve yukarıda sözü geçen çalışmalardan farklı olarak olgularda PEG-IFN-ribavirin kombinasyon tedavisi kullanılmıştı. Çalışmamızda tedavi sonu virolojik yanıt 89 olgunun 86'sı tedavi sonu en az altı ay takip edildi ve bu olguların %14'ünde virolojik nüks oluştu. Olgularımızda tedavi sonu altı aydan sonra virolojik nüks görülmedi. Literatürde PEG-IFN ve ribavirin tedavisi alan olgularda kalıcı viral yanıt sonrası uzun süreli takiplere ilişkin çalışmalar az sayıda olup, Tablo 4'te özetlenmiştir. Bu çalışmalardan birinde PEG-IFN almış ve kalıcı viral yanıt elde edilmiş 174 ve PEG-IFN-ribavirin kombine tedavisi almış ve kalıcı viral yanıt elde edilmiş 671 olgudan oluşan bir grup hasta beş yıldan fazla süreyle takip edilmiş ve sadece 7 (> %1) olguda virolojik nüks görülmüştür (13). Bu çalışmada, olguların tedavilerini değişik doz ve sürelerde aldıkları görülmüştür. Bu olgulardan takibin başlangıcında serum ALT düzeyi normal olanlarda ve PEG-IFN ve ribavirin tedavisini 48 hafta süreyle alanlarda takip süresince virolojik nüksün hiç görülmediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da olguların tü-

mü PEG-IFN ve ribavirin kombine tedavisini 48 hafta süreyle almış olgulardı ve kalıcı viral yanıt sonrası hiçbirinde nüks görülmemiştir. Bir başka çalışmada, standart IFN ile kalıcı virolojik yanıt elde edilen 12 olgu ve PEG-IFN-ribavirin kombine tedavisi ile kalıcı virolojik yanıt elde edilen 175 olgu incelenmiş ve kalıcı viral yanıt elde edildikten sonra ortalama 29 (12-172) ay içinde virolojik nüks olmadığı görülmüş ve olguların %90'ında serum ALT düzeyleri normal seyretmiştir (4). Yine olguların tedavisinde standart IFN, standart IFN ve ribavirin kombinasyonu, PEG-IFN veya PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonunun kullanıldığı bir diğer çalışmada kalıcı viral yanıt oluşmuş 147 olgu 2.3 (alt ve üst sınırlar 0.3-10.3) yıl takip edilmiş ve sadece bir olguda virolojik nüks görülmüştür (12). Kalıcı viral yanıt sonrası hiç virolojik nüks görülmeyen çalışmamız, PEG-IFN ve ribavirin kullanıldığı yukarıdaki üç çalışmayla nüks oranları açısından uyumlu bulunmuştur (4,12,13).

Kalıcı viral yanıt gösteren kronik HCV enfeksiyonlu olguların uzun süreli takiplerinde serum ALT düzeylerinin seyrine ilişkin literatür bilgileri Tablo 3'te özetlenmiştir. Yapılan bir çalışmada, standart IFN ile kalıcı viral yanıt elde edilen 26 olgunun 3.5-8.8 yıl takibi sonucunda serum ALT düzeyleri başlangıçta normalken, virolojik nüks görülen iki olguda ve nüks görülmeyen iki olguda serum ALT düzeylerinde yükselme görülmüştür (10). Bu çalışmada, virolojik nüks görülen olgularda tedavi sonu ikinci yılda virolojik ve biyokimyasal nüks birlikte görülmüştür. Bir diğer çalışmada da, klasik IFN ve PEG-IFN ribavirin kombinasyonu ile kalıcı viral yanıt elde edilen 187 olgunun ortalama 29 (alt ve üst sınırlar 12-172) ay takibinde hiç virolojik nüks görülmezken, %90 olgu-

Tablo 3. Standart interferon veya standart interferon ribavirin kombine tedavisi verilen olgularda kalıcı virolojik yanıt elde edildikten sonra uzun süreli virolojik yanıt oranlarıyla ilgili çalışmalar.

Kaynak	Kalıcı virolojik yanıt olgu sayısı	Tedavi tipi	Tedavi süresi (hafta)	Kalıcı virolojik yanıt sonrası takip süresi [ortalama (alt sınır-üst sınır)] (ay)	Nüks olan olgu %	Serum ALT düzeyinde yükselme olan olgular (virolojik nüks olmayanlarda)	Serum ALT düzeyinde yükselme olan olgular (virolojik nüks olanlarda)
8	5	IFN- α 2b 3 MU/haftada üç kez, 16 hafta, sonra 1.5-10 MU/haftada üç kez, sekiz hafta	24	48.2 (23-66)	0	-	-
9	57	IFN- α 3-6 MU/haftada üç kez + ribavirin	24	41 (12-105)	0	-	-
2	5	IFN- α 2b total doz 492 \pm 116 MU	52 \pm 6	72-156	0	1 (%20)	-
14	12	IFN- α 2a 3 MU/haftada üç kez + ribavirin	24	24	0	-	-
5	14	IFN- α 2b	60	24	0	1 (%7.1)	-
7	171	-	-	35.38 \pm 22.2	0	0	0
10	26	IFN- α 2b 3 MU/haftada üç kez, insan lökosit IFN- α 3 MU/haftada üç kez	36-60	42-105.6	7.6	2 (%100)	2 (%7.6)
3	286	Standart IFN	-	60	4.7	-	6 (%50)
15	41	Standart IFN	-	38 (6-92)	30	1	6 (%50)

ALT: Alanin aminotransferaz, IFN: İnterferon.

da serum ALT düzeylerinin normal seyrettiği görülmüştür (4). Bir başka çalışmada, standart IFN ile kalıcı virolojik yanıt elde edilen 286 olgunun beş yıllık takibinde 12 (%4.7) olguda ilk dört yıl içinde virolojik nüks gelişmiş ve bu olguların da altısında virolojik nükse biyokimyasal nüks eşlik etmiştir (3). Klasik IFN ile kalıcı viral yanıt elde edilen 41 olgunun 38 (alt ve üst sınır 6-92) ay takibini içeren bir çalışmada 29 (%70) olguda virolojik nüks görülmediği ve bunların da sadece birinde serum ALT düzeyinin yüksek seyrettiği; 12

(%30) olguda virolojik nüks olduğu ve bunların da altısında serum ALT düzeylerinin yüksek seyrettiği görülmüştür (15). Kalıcı viral yanıtı 171 olgunun 35.38 \pm 22.2 ay takip edildiği bir çalışmada da virolojik ve biyokimyasal nüks görülmemiştir (7). Bizim çalışmamızda ise tedavi sonu virolojik yanıt ve biyokimyasal yanıt varken, tedavi sonu altı ay içinde virolojik nüks görülen 13 olguda oluşan virolojik nüksle birlikte tüm olgularda serum ALT düzeylerinde yükselme olduğu görülmüştür. Bu 13 olgunun üçünde tedavi öncesi serum ALT düzeyleri

Tablo 4. Literatürde pegile-interferon ve ribavirin tedavisi alan olgularda kalıcı viral yanıt sonrası uzun süreli takiplere ilişkin çalışmalar.

Kaynak	Kalıcı virolojik yanıtlu olgu sayısı	Tedavi tipi	Tedavi süresi (hafta)	Kalıcı virolojik yanıt sonrası takip süresi		Serum ALT düzeyinde yükselme olan olgular (virolojik nüks olmayanlarda)	Serum ALT düzeyinde yükselme olan olgular (virolojik nüks olanlarda)
				[ortalama (alt sınır-üst sınır)] (ay)	Nüks olan olgu %		
13	Pegile-IFN için 174, pegile-IFN + ribavirin için 671	Pegile-IFN, Pegile-IFN + ribavirin	-	> 60	< 1	-	-
4	Klasik IFN için 12, pegile-IFN + ribavirin için 175	Klasik IFN, Pegile-IFN + ribavirin	-	29 (12-172)	0	18 (%10)	-
12	Standart IFN için 175, standart IFN + ribavirin için 96, pegile-IFN + ribavirin için 73	Standart IFN, standart IFN + ribavirin, pegile-IFN + ribavirin	52	27.6 (3.6-123.6)	< 1	-	-

IFN: Interferon.

normalden virolojik nükle birlikte bunlarda da serum ALT düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Kalıcı viral yanıt ve tedavi sonu biyokimyasal yanıt alınan 56 olgunun uzun süreli takibinde virolojik nüks ve biyokimyasal nüks görülmemiştir.

Bu çalışmanın bulgularını gözönüne alacak olursak, PEG-IFN ve ribavirin kombine tedavisi ile tedavi edilen ve tedavi sonu virolojik yanıt elde edilen kronik HCV enfeksiyonlu olgularda virolojik nükslerin ilk altı ay içinde geliştiği ve altı aydan sonra virolojik nüks görülmediği; virolojik nüksü belirleyen tek değişkenin tedavi öncesi HCV-RNA titresi olduğu; virolojik nüks görülen olgularda nükle birlikte olguların tümünde serum ALT düzeylerinde yükselme olduğu ve tedavi sonu serum ALT düzeyi normal olup virolojik nüks görülmeyen olguların tümünde serum ALT düzeylerinin normal düzeylerde seyrettiği görülmektedir. Bu bulgulara göre tedavi sonu biyokimyasal ve virolojik yanıt elde edilen olgularda serum ALT düzeylerinin takibinin virolojik nüksün takibinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. *McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998; 339: 1485-92.*
2. *Lau DTY, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P, Hoofnagle JH. 10-year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. Hepatology 1998; 28: 1121-7.*
3. *Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. Gut 2004; 53: 1504-8.*
4. *Formann E, Steind-Munda P, Hoffer H, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. Alimentary Pharmacology Therapeutics 2006; 23: 507-11.*
5. *Reichard O, Glaumann H, Fryden A, et al. Two-year biochemical, virological, and histological follow-up in patients with chronic hepatitis C responding in a sustained fashion to interferon alpha-2b treatment. Hepatology 1995; 21: 918-22.*
6. *Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Hepatology 1992; 15: 1013-6.*

7. Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5532-5.
8. Sim H, Yim C, Krajden M, Heathcote J. Durability of serological remission in chronic hepatitis C treated with interferon-alpha-2B. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 39-43.
9. Kim JH, Han KH, Lee KS, et al. Efficacy and long-term follow-up of combination therapy with interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C in Korea. *Yonsei Medical Journal* 2006; 47: 793-8.
10. Reichard O, Glaumann H, Fryden A, Norkrans G, Wejstal R, Weiland O. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *Journal of Hepatology* 1999; 30: 783-7.
11. Manesis EK, Papaioannou C, Gioustozi A, Kafiri G, Koskinas J, Hadziyannis SJ. Biochemical and virological outcome of patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha-2b for 6 or 12 months: A 4-year follow-up of 211 patients. *Hepatology* 1997; 26: 734-9.
12. Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, Mitchell CD, Nguyen S, Planko S. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *Journal of Viral Hepatitis* 2006; 13: 311-5.
13. Swain M, Lai MY, Mitchell L, et al. Durability of sustained virological response (SVR) after treatment with peginterferon alpha-2a (40KD) (Pegasys) alone or in combination with ribavirin (Copegus): Results of an ongoing long-term follow-up study. *Hepatology* 2004; 40: 400-1.
14. Schvarcz R, Glaumann H, Reichard O, Weiland O. Histological and virological long-term outcome in patients treated with interferon-(alpha)2b and ribavirin for chronic hepatitis C. *Journal Viral Hepatology* 1999; 6: 237-42.
15. Collier JD, Adams PA, Feinman V, et al. Long term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 77B-80B.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Bahadır CEYLAN

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

İSTANBUL

e-mail: bceylan2004@yahoo.com