

Derleme

Kronik Hepatit C Tedavisinin Mukozal-Dermal Yan Etkileri

Hüseyin Şener BARUT¹, Jale YÜKSEK², Engin SEZER²

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

² Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, TOKAT

GİRİŞ

Günümüzde peginterferon-alfa ve ribavirinden oluşan kombinasyon, Hepatit C virusuna (HCV) bağlı kronik hepatitin standart tedavi şemasını oluşturmaktadır. Kronik hepatit C tedavisinde kullanılan interferon (IFN) bazlı tedavilerde

karşılaşılan en önemli zorluklardan biri hem interferonun hem de ribavirinin birçok yan etkilerinin olmasıdır. Grip benzeri semptomlar, hematolojik, nöropsikiyatrik ve dermatolojik toksik etkiler, çeşitli otoimmün hastalıkların gelişimi en sık görülen yan etkilerdir (1) (Tablo 1).

Tablo 1. Peginterferon ve ribavirin tedavisi sırasında sık görülen yan etkiler, görülme oranları ve tedavinin erken kesilme oranları*

Yan etkiler	Peg. α -2a+Rib (%)	Peg. α -2b+Rib (%)
Tedaviyi erken kesme	10	14
Yan etki gelişimi	7	12
Laboratuvar anormallığı ^a	3	2
Yorgunluk	54	64
Baş ağrısı	47	62
Ateş	43	46
Myalji	42	56
Titreme	24	48
Uykusuzluk	37	40
Bulantı	29	43
Saç dökülmesi	28	36
İrritabilite	24	35
Artralji	27	34
Anoreksi/kilo kaybı	21	32
Depresyon	22	31

*Manns ve Fried'in çalışmalarından derlenmiştir (11, 12)

^aLaboratuvar anormallığı, lökopeni, anemi, trombositopeni veya alanin aminotransferaz yüksekliğidir.

Peg: Peginterferon, Rib: Ribavirin.

Hastaların çoğu bu yan etkileri tolere edebilmekte; tedaviyi tamamlayabilmektedir ve tedavi kesildiğinde ya da bittiğinde bu yan etkiler genellikle düzelmektedir. Ciddi yan etkiler hastaların %25-33'ünü etkileyebilir ve çok nadiren bu yan etkiler hayatı tehdit edici olabilir.

Klinik olarak önemli yan etkilerin tedavisindeki standart yaklaşım peginterferon ve/veya ribavirin dozunu azaltmaktır. Yan etkiler doz azaltımıyla düzelmezse veya çok ciddiye tedavinin sonlandırılması gerekli olabilir. Ancak doz azaltılması veya tedavinin erken kesilmesi kalıcı viral yanıtta düşmelere yol açar. Bu, özellikle optimal virolojik yanıtı elde etmek için tam doz tedaviye ihtiyaç duyan genotip 1 HCV hastaları için belirgindir. Yan etkileri tanımak ve yönetmek önemlidir. Uygun yan etki yönetimi hastanın antiviral tedavisine devam etmesini sağlayabilir ve dolayısıyla kalıcı viral yanıt şansını artırır (1).

Bu derlemede kronik viral hepatit C tedavisinde kullanılan interferon bazlı tedavilerin özellikle cilt ve mukoza yan etkilerinden ve bu yan etkilerin yönetiminden bahsedilecektir.

HCV Hastalarında Tedavi Yan Etkisi İle İlgili Çalışmaların Değerlendirilmesi:

Genel olarak interferon ve ribavirin kombinasyon tedavilerinde 48 haftalık tedavi süresinde 24 haftaya göre daha fazla yan etki görülür (2, 3). Kombinasyon tedavisinin yan etki profili her iki ilacın bireysel yan etki profilleriyle uyumludur. IFN -2b ve ribavirin kombinasyon tedavisi alanlarda iştahsızlık, dispne, kaşıntı ve döküntü, IFN -2b ve plasebo alanlara göre en az %5 daha fazla sıklıkta görülmektedir (4, 5). Kronik hepatit C hastalarında yapılan bir çalışmada istatistiksel bir veri verilmeden dispne, farenjit, döküntü, bulantı, uykusuzluk, dispepsi, öksürük, kaşıntı ve iştahsızlığın kombine tedavi alanlarda tek başına interferon alanlara göre daha fazla izlendiği bildirilmiştir. Önceden tedavi alanlarda yapılan bir başka çalışmada sadece döküntü, bulantı ve dispnenin kombinasyon tedavisi alanlarda, monoterapi alanlara göre önemli derecede sık görüldüğü rapor edilmiştir (2, 6).

IFN -2b ve ribavirin kombinasyonu veya IFN -2b monoterapisi alanlarda gelişen yan etkilerin spektrumu bütün organ sistemlerini içine alacak şekilde geniştir. Hastaların çoğunda en az bir yan etki ortaya çıkar. Grip benzeri yan etkiler hastaların >%90'ında, gastrointestinal etkiler %10-46'sında, psikiyatrik bozukluklar %15-40'ında, solunum

sistemi yan etkileri %10-20'sinde, laboratuvar değerlerinde anormal değişimler %8-35'inde ve dermatolojik reaksiyonlar ise %10-30'unda görülmektedir (4).

Klasik IFN bazlı tedavilerde tedavi kesilmesinin en başta gelen nedeni depresyondur. Diğer sık rastlanan nedenler arasında dermatolojik yan etkiler yer almaz. Geniş çaplı çalışmalara göre ciddi dermatolojik yan etkiler nedeniyle hastaların ancak %0.1'inde tedavi kesilmek zorunda kalmıştır (5). Kombine tedavi sırasında doz azaltılmasını gerektiren nedenlerin başında hemolitik anemi gelmektedir (5). Bunun da nedeni ribavirindir. Ribavirin ilişkili hemolitik anemiye bağlı olarak hastaların %1-14'ünde doz azaltılması veya kesilmesi söz konusudur (5). Daha önce de belirtildiği gibi kombinasyonda yer alan ribavirin ayrıca halsizlik, yorgunluk, dermal yan etkiler, bulantı ve dispnenin başlıca nedenidir. Ribavirin'in kronik hepatit C enfeksiyonunda tek başına kullanıldığı 29 hastaya, günde 1200 mg dozda verildiği bir çalışmada, hastaların beşinde inatçı üst solunum sistemi semptomları ve üçünde de kaşıntı geliştiği bildirilmektedir (7).

Ribavirin'e bağlı deri erüpsiyonları ve kaşıntının yönetimi zordur. Ribavirin'e bağlı erüpsiyon genellikle gövdede ve sırtta yer alır. Döküntü makulopapüler tarzda ve kaşıntılıdır. *Aspinall* ve ark. her ne kadar topikal steroide iyi cevap alınmadığını bildirseler de *Lübbe* ve ark., bu belirtilerin topikal steroid tedavisine iyi yanıt verdiğini tespit etmişlerdir (8, 9). Döküntü ribavirin kesildikten sonra haftalar içinde düzeler. Nadiren ribavirine bağlı döküntü yüze yayılabilir ve ciddi periorbital ödem oluşabilir. Ribavirin bu vakalarda kesilmelidir (8). IFN ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan bazı vakalarda yoğun güneş ışığına maruz kalmaya bağlı eritemi, kaşıntılı papüler lezyonlar ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonun başlıca ribavirine bağlı olduğu gösterilmiştir (10).

Enjeksiyon yeri reaksiyonları, peginterferon kullananların neredeyse tamamında görülür. Reaksiyon alanı genellikle kırmızı, deriden hafifçe kabanktır ve 5 cm veya daha geniş çapa ulaşabilir. Lezyonların iyileşmesi haftalar alabilir ve hastaya her hafta farklı yerlere enjeksiyon yaptırması önerilebilir. Enjeksiyon yeri reaksiyonu genişlerse veya ısı artışı, ağrı olursa hasta apse gelişimi açısından incelenmelidir. Apsesaptanırsa direne edilip, peginterferon tedavisi kesilmeden oral antibiyotik tedavisi verilebilir. Ancak büyük bir apse oluşumu varsa peginterferon tedavisinin en azından belli bir süre kesilmesi gerekebilir (8).

Manns'ın kronik hepatit C enfeksiyonunda peginterferon -2b'nin etkinliğini değerlendirdiği çok merkezli çalışmasında, grip benzeri yan etkiler, enjeksiyon yeri reaksiyonu, bulantı, diyare ve kilo kaybı peginterferon -2b ve ribavirin alan grupta IFN -2b ve ribavirin alan gruba oranla daha fazla görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonu, peginterferon alanların %58'inde görülürken IFN alanların

%36'sında görülmüştür. Ancak lokal eritemle karakterize bu reaksiyonun tedaviyi kısıtlayıcı etkisi olmamıştır (11). *Manns*'ın bu çalışmasında kombine tedavide yer alan ribavirinin değişik dozlardaki etkinliği ve güvenilirliği de değerlendirilmiştir. Ribavirini 10.6 mg/kg'dan daha yüksek dozda alan hastalarda asteni, kilo kaybı ve saç dökülmesi daha fazla görülmüştür (Tablo 2) (11).

Tablo 2. Peginterferonların ruhsatlandırma çalışmalarında saptanan mukozal-dermal yan etkiler ve sıklıkları*

Yan etkiler	Peg.α -2b+Rib (800 mg) ^x (%)	IFN α-2b+Rib (1000/1200 mg) (%)	Peg.α -2a+Rib (1000/1200 mg) (%)	Peg.α -2a ^y
Diyare	22	17	22	
Bulantı	43	33-35	29-35	26
Kusma	14	12		
Öksürük	17	13		
Saç dökülmesi	36	32-34	28-21	21
Kaşıntı	29	28-20	22-25	18
Döküntü	24	23		
Dermatit		18	21-20	13
Kserozis	24	23		
Enjeksiyon yeri inflamasyonu	25	18		
Enjeksiyon yeri reaksiyonu	58	36		

*Veriler *Manns*, *Fried* ve *Hadziyannis*'in çalışmalarından derlenmiştir. *Hadziyannis*'in çalışmasında ribavirin 1000/1200 mg/gün dozda ve peginterferon alfa 2a tedavisi alan grupta saptanan yan etkiler tabloya alınmıştır. Peg: Peginterferon, Rib: Ribavirin, IFN: İnterferon

^xVeriler *Manns*'ın çalışmasından alınmıştır (11) ^yVeriler *Fried*'in çalışmasından alınmıştır (12)

Fried'in kronik hepatit C hastalarında peginterferon -2a ve ribavirin kombinasyon tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirdiği çalışmasında, grip benzeri etkiler ve depresyon klasik IFN ve ribavirin tedavisi alanlara göre daha az izlenmiştir. Peginterferon -2a ve ribavirin tedavisi alan hastaların %29'unda bulantı, %28'inde saç dökülmesi %22'sinde kaşıntı ve %21'inde dermatit tespit edilmiştir. Dermatit, istatistiksel olarak önemli olmasa da peginterferon monoterapisi alan grupta daha az (%13) görülmüştür (12). *Hadziyannis* ve ark.'nın, peginterferon -2a 180 µg ile düşük doz ve standart doz ribavirin kombinasyonlarının karşılaştırıldığı ve ayrıca 24 haftalık ve 48 haftalık tedavi sürelerinin karşılaştırıldığı çalışmalarında, ciddi yan etkiler 24 hafta tedavi alanlarda daha az görülmüştür (Tablo 2) (13).

İnterferon bazlı kronik viral hepatit tedavisinin dermatolojik yan etkileriyle ilgili birinci gerçek, interferon ve ribavirin kombine tedavisinde deri yan etkilerinin interferon monoterapisine göre

daha fazla izlendiğidir. Ayrıca peginterferon tedavisinde klasik interferon tedavisine göre dermatit daha sık ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada kronik hepatit C hastalarında ribavirin olmaksızın peginterferon ve klasik interferon tedavileri karşılaştırılmış, dermatit peginterferon alanlarda %13 oranında görülürken klasik interferon alanlarda %7 oranında saptanmıştır (14).

Manjon-Haces ve ark.'nın bir çalışmasında, deri lezyonları IFN -2b ve ribavirin tedavisi alan 210 hastanın 27'sinde ortaya çıkmıştır. 16 hastada egzamatöz lezyon, 4'ünde yaygın prurigo tarzında lezyonlar, 2'sinde likenoid döküntü, 2'sinde seboreik dermatit, 2'sinde makulopapüler ekzantem, 1'inde torasik herpes zoster görülmüştür. Deri yan etkilerinden dolayı hiçbir hastada tedavi kesilmek zorunda kalınmamıştır (15).

Bir başka çalışmada IFN- ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan 33 hastada ortaya çıkan deri reaksiyonları sadece IFN- tedavisi alan 35 hastanın

bulgularıyla karşılaştırılmıştır. Üç hastada egzamatöz lezyonlar, 3'ünde likenoid erüpsiyon, 2'sinde malar eritem, 2'sinde döküntü, 1'inde liken planus olmak üzere kombine tedavi alan 33 hastanın 11'inde deri lezyonu gelişmiştir. Sadece bir hastada deri yan etkisi nedeniyle tedavi kesilmiştir. Diğer yandan tek başına IFN- alan 35 hastanın sadece 2'sinde likenoid erüpsiyon şeklinde yan etki izlenmiştir (16).

Dereure ve ark, IFN ve ribavirin tedavisi sırasında 20 hastada egzama benzeri deri lezyonları geliştiğini ve bu hastaların yarısının tedaviyi kesmek zorunda kaldıklarını belirtmişlerdir (17). *Kerl* ve ark. ise peginterferon- ve ribavirin tedavisi alan 52 hastanın 12' sinde (%23) deri yan etkileri geliştiğini ve hastaların hiçbirinde antiviral tedavinin kesilmediğini bildirmişlerdir. Bu raporda hastaların kaşıntı, kserozis ve egzamatöz lezyonlarla karakterize homojen bir klinik tablo çizdikleri ve topikal steroid ve nemlendiriciler ile belirtilerin kontrol edildiği tespit edilmiştir (18).

Cottoni ve ark, 37 kronik hepatit C hastasının 24'üne peginterferon -2b, ribavirin ve amantadinden oluşan 3'lü tedavi, 13'üne ise peginterferon -2b ve ribavirin ikili tedavisi vermişler ve toplam 9 hastada dermatolojik yan etkilerin geliştiğini bildirmişlerdir (19). Bu deri reaksiyonları özellikle 3'lü tedavi alanlarda olmak üzere çoğunluğunda egzama benzeri lezyonlar şeklindedir. Araştırmacılar deri reaksiyonu yönünden, verilen antiviral ajanların sinerjistik etki gösterebileceğine ve polietilen glikolün kontakt dermatit yapıcı etkisine dikkat çekmişlerdir. Çünkü 9 hastadan histolojik verisi olan 6'sında patolojik bulgular, alerjik reaksiyondan ziyade kontakt dermatitle uyumlu bulunmuştur (19). Literatürde *Cottoni* ve ark.'nın bu bulgularını destekler şekilde, peginterferon- ve ribavirin tedavisi sırasında yaygın egzamatöz döküntüleri gelişen ve ribavirin kesilmeden klasik IFN tedavisine geçildiğinde semptomların kaybolduğu izlenen bir vaka bildirmişlerdir (20).

Bugüne kadar dermatolojik yan etkilerle ilgili en geniş vaka serisi *Lübbe* ve ark.'na aittir (9). Çalışmalarında kronik hepatit C nedeniyle peginterferon -2a 180 µg ve ribavirin 1000/1200 mg tedavisi sırasında dermatit gelişen 36 hastayı incelemişler ve neredeyse homojen bir tabiat gösteren bu tabloya "kronik hepatit C tedavisi ile ilişkili dermatit" adını vermişlerdir. Klinik belirtiler hastaların yarısında kombinasyon tedavisinin ilk bir ayı içinde çıkmıştır. Bütün hastalar jeneralize kaşıntıdan şikayetçi ve çoğunda da cilt kuruluğu ve daha çok ekstremitelerin ekstansör yüzleri ve

sürtünmeye maruz kalan deri bölgelerini etkileyen eritemli papuloveziküler lezyonlar görülmüştür. Daha ciddi etkilenmiş hastalarda ekskoriye lezyonların baskın olduğu jeneralize erüpsiyonlar izlenmiştir. Yedi hastaya deri biyopsisi yapılmış ve hepsinde ortak histopatolojik bulgu olarak, sponjiyoz ve parakeratozun eşlik ettiği yüzeysel dermal perivasküler inflamasyon tespit edilmiştir. Sonuç olarak egzamatöz dermatit hastaların 28'inde, numüler egzama 5'inde, asteotik egzama 2'sinde, prurigo, fotosensitivite, akantolitik dermatit ve malar eritem 1'er vakada görülmüştür. Yazarlar kronik hepatit C tedavisi ile ilişkili dermatitin jeneralize kaşıntı, kserozis ve daha çok ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde veya gövdenin sürtünmeye maruz kalan bölgelerinde gelişen egzamatöz lezyonlarla karakterize tek bir klinik tablo olduğunu bildirmektedirler. Bu deri reaksiyonunun nedeni olarak IFN ve ribavirin immunolojik mekanizmayla gecikmiş kontakt sensitizasyonu artırmasını öne sürmüşler ve ayrıca nemlendiricilerin ve topikal steroidlerin semptomları kontrol etmede oldukça etkili olduklarını belirtmişlerdir (9).

Kliniğimizde 2006-2008 yılları arasında izlediğimiz ve kronik hepatit B nedeniyle peginterferon- tedavisi alan 19 kronik hepatit B hastası ve peginterferon- ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan 65 hasta yan etkiler yönünden değerlendirildi ve bütün hastalar ele alındığında grip benzeri belirtiler ve laboratuvar anormallikleri dışındaki en sık yan etkilerin iştahsızlık (%86.9), halsizlik-yorgunluk (%88.1), ağızda kuruluk (%79.8), saç dökülmesi (%76.2), kaşıntı (%65.5), uykusuzluk (%57.1), jeneralize pruritus (%53.6), oral mukozaya ile ilgili şikayetler (%50), bulantı-kusma (%42.9), kserozis (%38.1), angular keilitis (%32.1) olduğu görüldü. Kombine tedavi alanlarda halsizlik-yorgunluk, kaşıntı, oral eroziv/atrofik lezyonlar, angular keilitis, kserozis ve jeneralize pruritus, peginterferon monoterapisi alanlara göre önemli derecede daha sık görüldü. On iki hastaya dermatit nedeniyle topikal steroid tedavisi verilmiştir. Kronik C hepatiti nedeniyle kombine tedavi alan 65 hasta değerlendirildiğinde peginterferon -2a alan hastalarda sadece lokal pruritus daha fazla görülmüş diğer mukozal-dermal yan etkiler açısından peginterferon -2a ile peginterferon -2b grupları arasında fark görülmemiştir. Sadece bir hastada tedavinin 12. haftasında ortaya çıkan yaygın döküntüler nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalmıştır (yayınlanmamış veri). *Nayman-Alpat* ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde saç dökülmesi,

kaşıntı ve bulantı-kusma oranları yüksektir ve ayrıca her iki pegile-interferon formu arasında yan etkiler yönünden fark saptanmamıştır (21).

Bizim hasta grubumuzda ortaya çıkan ilginç sonuçlardan birisi peginterferon bazlı tedavi alanlarda hem kuru ağız şikayetinin hem de bunun dışındaki oral mukozal şikayetlerin sık görüldüğüdür. Literatürde interferon tedavisi sırasında oral liken planus lezyonlarının ortaya çıkması veya önceden var olan lezyonların arttığı ile ilgili bazı vaka raporları mevcuttur (22-24). IFN tedavisi sırasında (ribavirinle kombine) tam olarak liken planus kriterlerini karşılamayan ancak ilaca bağlı oral likenoid lezyon olarak tanımlanan lezyonların ortaya çıktığı 3 vaka bildirimimiz vardır (25-26). Son rapordaki 2 vakada lezyonlar HCV-HIV ko-enfekte hastalarda IFN ve ribavirin kombine tedavisi sırasında ortaya çıkmıştır (26). Bizim vaka serimizde de oral mukozal şikayetler genellikle ağızda acıma yanma şeklindeydi ve kombine tedavi alanlarda daha sık görülmüştü. Ayrıca ribavirinin kuru öksürüğe yol açtığı öteden beri bilinmektedir. Sonuç olarak ribavirine bağlı hem oral mukozada hem de solunum sistemi mukozasında bazı değişiklikler ve bunlara bağlı şikayetler kronik hepatit C tedavisi alan hastalarda sık görülmektedir.

İnterferonun immün mekanizmayla ilişkili olarak yol açtığı birçok yan etki vardır. Bunlardan en sık olanı ve en çok bilineni IFN'un özellikle tiroid otoantikörleri pozitif olanlarda neden olduğu tiroid fonksiyon bozukluklarıdır. Ayrıca IFN'un benzer mekanizmayla vitiligo, liken planus, psöriazis ve lökositoklastik vaskülitte yol açtığı literatürde vaka raporları şeklinde bildirilmiştir (1,27). Kliniğimizde kronik hepatit C nedeniyle peginterferon -2b ve ribavirin alan ve aynı zamanda psöriazis tanısı olan bir hastada 48 haftalık tedavinin bitiminden hemen sonra psöriazis lezyonlarında alevlenme gelişmiştir.

SONUÇ

Kronik hepatit C tedavisi sırasında IFN- ve ribavirine bağlı bir çok yan etki ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar grip benzeri semptomlar, depresyon ve hematolojik yan etkiler en sık görülen yan etkiler olmasına rağmen, dermatit ve saç dökülmesi gibi dermal yan etkiler peginterferon ruhsatlandırma çalışmalarında ortaya çıktığı gibi %20'lerin üzerinde görülebilmektedir. Aslında hasta bildirimleri göz önüne alındığında IFN ve ribavirin tedavisi alan hastaların yansına yakın kısmında ağızda kuruluk, kaşıntı ve deride kuruluk görülmektedir. Bu hastaların ancak bir kısmında

veziküler egzamatöz dermatit tablosu gelişebilmektedir. Ayrıca hastaların çok az bir kısmında IFN'un otoimmunitiyi indüklemesiyle psöriazis alevlenmesi veya oral liken planus ortaya çıkabilir. Ribavirinle kombine tedavi alanlarda IFN monoterapisine göre ve ayrıca peginterferon alanlarda klasik IFN'a göre mukozal-dermal yan etkiler daha sık görülmektedir. Ribavirin kaşıntı ve döküntüyü artırmasının yanı sıra oral mukozit, angular keilitis ve ayrıca kuru öksürüğe de sıkça neden olmaktadır. Yazarların çoğu, her iki ilacın sinerjik etkiyle gecikmiş kontakt sensitizasyonu artırmalarının, dermatit tablosundan sorumlu mekanizma olduğunu bildirmektedirler. Kronik hepatit C tedavisi sırasında ortaya çıkan kserozis ve egzamatöz lezyonlar çoğu zaman nemlendiriciler ve deriye uygulanan topikal steroidler ile kontrol altına alınabilir. Bunun hem hasta, hem hekim tarafından bilinmesi gereksiz doz azaltılması veya tedavi kesilmesini azaltacak, dolayısıyla hastaların kalıcı viral yanıt şanslarını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Shiffman ML. Side effects of medical therapy for chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2004; 3: 5-10.
2. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
3. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon α -2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α -2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
4. Scott LJ, Perry CM. Interferon-alpha-2b plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2002; 62: 507-56.
5. Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment naive patients. *Semin Liver Dis* 1999; 19 Suppl 1: 67-75.
6. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493-9.
7. Di Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, et al. Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 897-903.
8. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 917-29.

9. Lübke J, Kerl K, Negro F, Saurat JH. Clinical and immunological features of hepatitis C treatment-associated dermatitis in 36 prospective cases. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1088-90.
10. Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Röder C, Wolter M, Zeuzern S. Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1686-8.
11. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
12. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
13. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
14. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-8.
15. Manjón-Haces JA, Vázquez-López F, Gómez-Diez S, et al. Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol* 2001; 81:223.
16. Sookoian S, Neglia V, Castano G, Frider B, Kien MC, Chouela E. High prevalence of cutaneous reactions to interferon a plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1000-1.
17. Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D, Blanc F, Guilhou JJ. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1142-6.
18. Kerl K, Negro F, Lübke J. Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alfa and ribavirin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 656.
19. Cottoni F, Bolognini S, Deplano A, et al. Skin reaction in antiviral therapy for chronic hepatitis C: a role for polyethylene glycol interferon? *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 120-3.
20. Veldt BJ, Schalm SW, Janssen HL. Severe allergic eczema due to pegylated alfa interferon may abate after switching to daily conventional alfa-interferon. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 432.
21. Nayman-Alpat S, Usluer G. Kronik aktif hepatit C tedavisinde kullanılan iki farklı pegile-interferon ile ribavirin kombinasyon tedavisinin yan etkileri. *Flora* 2008; 13: 72-8.
22. Varela P, Areias J, Mota F, Canelhas A, Sanches M. Oral lichen planus induced by interferon-alpha-N1 in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol* 2000; 39: 239-40.
23. Guijarro Guijarro B, Lopez Sanchez AF, Hernandez Vallejo G. Presence of lichen planus during a course of interferon alpha-2a therapy for a viral chronic C hepatitis. *Med Oral* 2001; 6: 358-63.
24. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med* 2005; 15: 237-41.
25. Armour K, Lowe P. Complicated lichenoid drug eruption. *Australas J Dermatol* 2005; 46: 21-4.
26. Giuliani M, Lajolo C, Sartorio A, Scivetti M, Capodiferro S, Tumbarello M. Oral lichenoid lesions in HIV-HCV-coinfected subjects during antiviral therapy: 2 cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 466-71.
27. Dalekos GN, Hatzis J, Tsianos EV. Dermatologic disease during interferon-alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 409-10.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hüseyin Şener BARUT
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı
60100 TOKAT
e mail: senerbarut@yahoo.com