

Kronik Hepatit C İnfeksiyonunda Antiviral Tedavinin Değerlendirilmesi

Mehmet AKKUŞ¹, Mustafa SÜNBLÜ¹, Şaban ESEN¹, Cafer EROĞLU¹, Hakan LEBLEBİCİOĞLU¹

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

ÖZET

Hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonları, siroz ve karaciğer kanserinin en sık nedenleri arasında yer alır. İnterferon (IFN) ve ribavirin kombinasyonu kronik hepatit C (KHC) hastalarında en etkili tedavi şeklidir. Çalışmamızda antiviral tedavi verilen toplam 87 (36'sı erkek, 51'i kadın) KHC hastasının sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalar aldıkları antiviral tedavi yönünden iki gruba ayrılmıştır. İlk grup IFN monoterapisi, ikinci grup ise IFN + ribavirin kombinasyonu almıştır. Tedavi sonu virolojik yanıt; IFN monoterapisi ve kombine tedavi alan gruplarda sırasıyla %37.5 ve %60.0 olarak bulunmuştur. Biyokimyasal yanıt, ise monoterapi ve kombine tedavi grubunda sırasıyla %43.7 ve %78.1 olarak saptanmıştır. Tedavi sonu biyokimyasal yanıt, kombine tedavi grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0.01$). Kalıcı yanıt ise; IFN monoterapisi alanlarda %21.8, IFN + ribavirin tedavi grubunda %57.1 idi. Uzun süreli yanıt her iki grupta sırasıyla; %15.6 ve %35.4 olarak belirlendi. Kalıcı yanıt kombine tedavi alanlarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). Sonuç olarak; KHC'li hastalarda kalıcı yanıt açısından IFN + ribavirin tedavisi IFN monoterapisinden daha etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, tedavi.

SUMMARY

Evaluation of Antiviral Treatment in Chronic Hepatitis C Infection

Hepatitis C virus (HCV) infections is the most common etiologic agent of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Interferon (IFN) + ribavirin is the most effective therapy for chronic hepatitis C (CHC). In our study a total of 87 patients with CHC (36 males, 51 females) were evaluated. Patients were divided into two groups in regard to antiviral treatment. The first group was given IFN monotherapy whereas the second group received IFN + ribavirin combination therapy. Virological response rates at the completion of treatment were as 37.5% and 60.0% in the first and second groups respectively. Biochemical response were 43.7% and 78.1% in groups receiving monotherapy and combination therapy, respectively. Biochemical response was found to be statistically higher in combination therapy group ($p < 0.01$). Sustained response was 21.8% in the group receiving IFN monotherapy and 57.1% in the other. Long term response rates were 15.6% and 35.4% respectively. Sustained response was higher in those receiving combination therapy and was statistically significant ($p < 0.01$). In conclusion, IFN + ribavirin treatment was found to be more effective than IFN monotherapy considering sustained response in patients with CHC.

Key Words: Chronic hepatitis C, treatment.

GİRİŞ

Dünyada 170 milyon, ülkemizde 700 bin kişinin hepatit C virüsü (HCV) ile infekte olduğu tahmin edilmektedir (1). Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK)'nın en sık nedenleri arasında yer alır ve karaciğer transplantasyonunun başlıca endikasyonlarından biridir (2,3). HCV enfeksiyonu gerek akut gerekse kronik aşamalarda büyük oranda asemptomatik seyretmektedir. Vakaların yaklaşık %85'inde kronik hepatit, bu hastaların da yaklaşık %20'sinde siroz meydana gelmektedir (4-6). Sirozlu hastalarda HSK gelişme riski her yıl %1-4 olarak bildirilmektedir (3,7).

Günümüzde standart interferon (IFN), peg-IFN ve IFN'lerle ribavirin kombinasyonu KHC hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi yanıtı histolojik, virolojik ve biyokimyasal sonuçlarla değerlendirilebilir. Tedaviye yanıt, tedavi sonlandırıldıktan sonra devam etmeyebilir. Kalıcı virolojik yanıt elde edilen olgularda, büyük olasılıkla uzun süreli biyokimyasal, virolojik ve histolojik remisyon sağlanır (8). Çalışmamızda; 1996-2002 tarihleri arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilen kronik HCV hastalarının sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya, Ocak 1996-Aralık 2002 tarihleri arasında kliniğimizde izlenen 87 KHC hastası dahil edildi. Tedavi ve takibi tamamlanmamış olgular çalışma kapsamına alınmadı. Hastaların dosya ve takip formlarından elde edilen bilgiler retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların 77 (%88.5)'si naiv, 7 (%8.0)'si IFN monoterapi sonrası relaps, 3 (%3.5)'ü önceki IFN tedavisine yanıtızsız idi. Hastaların yaş ortalaması 48.8 ± 11.6 yıl (yaş aralığı 19-66) idi. Altı ay süresince anti-HCV pozitif, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi normalin üst sınırından en az 1.5 kat yüksek, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HCV RNA pozitif olan ve histopatolojik olarak kronik aktif hepatit tanısı alan hastalar kronik HCV enfeksiyonu olarak tanımlandı. Lökosit sayısı $< 3000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $< 75.000/\text{mm}^3$ olan, karaciğer sirozu veya bir malign hastalığı bulunan, alkol ve ilaç bağımlısı olan, ciddi depresyon ve kardiyak sorunları bulunan olgularla, antinükleer antikor (ANA), anti-HIV pozitifliği ve kronik HBV ile koinfeksiyonu olan, daha önce steroid ve immünsüpresif tedavi görenler ve gebe olanlar çalışmaya alınmadı.

Tedavi Grupları

a. IFN monoterapisi (n= 32):

1. IFN- α 2a 6 MU/haftada üç kez, süre altı ay, (n= 14),
2. IFN- α 2a 6 MU/haftada üç kez, süre 12 ay, (n=10),
3. IFN- α 2a/2b 3 MU/haftada üç kez, süre 12 ay, (n= 8).

b. IFN + ribavirin* kombinasyonu (n= 55):

4. IFN- α 2a/2b 3 MU/haftada üç kez ve ribavirin (Rebetol, Schering, Las Piedras Puerto Rico) 1000-1200 mg/gün 12 ay (n=39),
5. IFN- α 2b 5 MU/haftada üç kez ve ribavirin 1000-1200 mg/gün 12 ay (n= 16).

* Ribavirin 75 kg'ın altında olanlar için 1000 mg, > 75 kg olanlar için 1200 mg/gün verilmiştir.

Tedaviye Yanıt Kriterleri

Biyokimyasal yanıt; ALT-aspartat aminotransferaz (AST) normale dönmesi, virolojik yanıt; serumda HCV RNA kaybı, tedavi sonu yanıt; tedavi sonunda ALT normal, HCV RNA negatif, kalıcı yanıt; tedavi kesildikten altı ay sonra virolojik yanıtın devam etmesi, uzun süreli yanıt; kalıcı virolojik yanıt veren hastalarda 12 ay sonra yanıtın devam etmesi olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

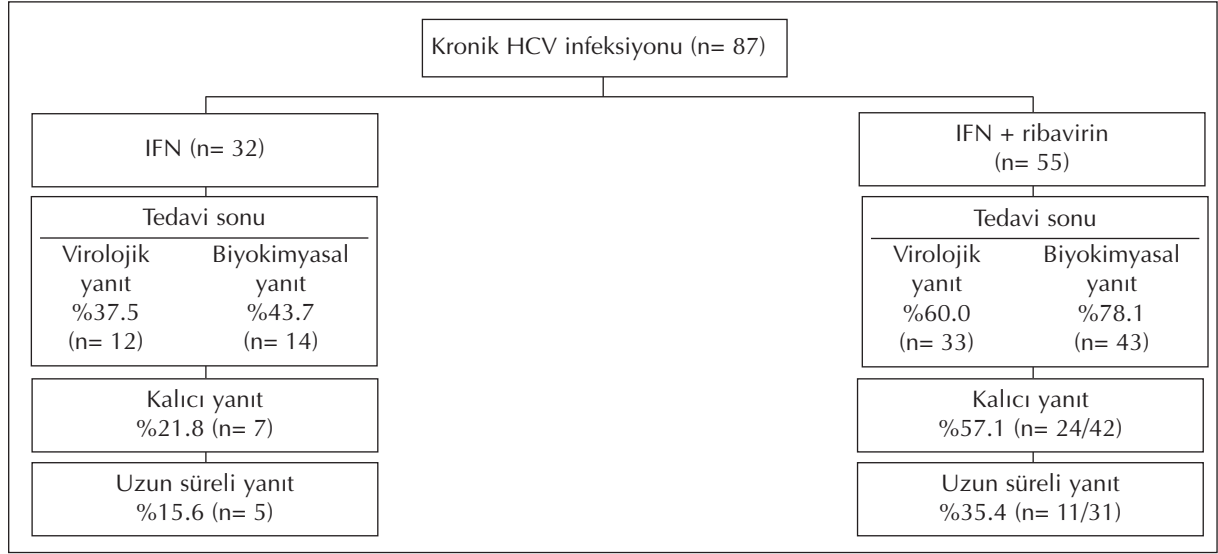
Bulguların değerlendirilmesinde Ki-kare testi ile Fisher Kesin Ki-kare testi, Paired t-testi (iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi), Student's t-testi (iki grup ortalamasının karşılaştırılması) ve Varyans analizi kullanılmıştır (9).

BULGULAR

Otuziki hastaya IFN monoterapisi, 55 hastaya IFN + ribavirin kombinasyonu olmak üzere, toplam 87 hastaya tedavi verildi. Tedavinin üçüncü ayında IFN monoterapi grubunda virolojik yanıt %40.6, IFN + ribavirin grubunda %52.7 idi. Biyokimyasal yanıt ise IFN monoterapi grubunda %43.7, kombine tedavi grubunda %76.3 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2= 8.0$, $p < 0.01$).

KHC'li hastalarda tedavi sonu virolojik yanıt; IFN monoterapisi ve kombine tedavi grubunda sırasıyla %37.5 ve %60.0 idi. Biyokimyasal yanıt ise monoterapi ve kombine tedavi grubunda sırasıyla %43.7 ve %78.1 idi. Tedavi sonu biyokimyasal yanıt kombine tedavi grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti ($\chi^2= 9.1$, $p < 0.01$). KHC tanısı ile tedavi verilen hastaların sonuçları Şekil 1'de verilmiştir.

Kalıcı yanıt ise; IFN monoterapisi alanlarda %21.8, IFN + ribavirin kombine tedavi grubunda %57.1 idi. Uzun süreli yanıt her iki grupta sırasıyla;



Şekil 1. Kronik HCV hastalarının tedavi sonuçları.

%15.6 ve %35.4 idi. Kalıcı yanıt kombine tedavi alanlarda daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($\chi^2= 7.9$, $p < 0.01$). Uzun süreli yanıt ise kombine tedavi grubunda daha yüksek olmakla beraber arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2= 2.3$, $p > 0.05$). Hastaların tedavi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Kalıcı yanıt veren hastalarda cinsiyet, yaş, serum ALT düzeyi, histolojik aktivite indeksi (HAİ), muhtemel enfeksiyon yaşı ve viral yük arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir. Bütün bu değişkenler-

le kalıcı yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

IFN + ribavirin kombinasyon tedavisi ile; daha önce IFN monoterapi tedavisi alan ve sonrasında nüks gelişen hastaların %60.0'ında (beş hastanın üçünde) ve IFN tedavisine yanıtız hastaların %33.3'ünde (üç hastanın birinde) kalıcı yanıt elde edilmiştir.

Kronik HCV'li hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT düzeyleri Tablo 3'te verilmiştir.

IFN tedavisi sırasında görülen en sık yan etkiler ateş, yorgunluk, artralji, miyalji, baş ağrısı ve tit-

Tablo 1. Kronik HCV hastalarının tedavi sonuçlarının karşılaştırılması.

	IFN	IFN + ribavirin	p
Hasta sayısı	32	55	-
Kadın/erkek	21/11	30/25	> 0.05
Ortalama yaş**	47.1 ± 13.7	49.8 ± 10.2	> 0.05
Serum ALT düzeyi (IU)			
Başlangıç ortalama**	109.1 ± 50.0	114.7 ± 69.4	> 0.05
Tedavi sonu ortalama	65.4 ± 56.8	34.1 ± 33.0	< 0.05
Total IFN dozu (MU)**	495 ± 245.1	409.3 ± 189.7	> 0.05
Tedavinin üçüncü ayında			
Virolojik yanıt	%40.6 (n= 13)	%52.7 (n= 29)	> 0.05
Biyokimyasal yanıt	%43.7 (n= 14)	%76.3 (n= 42)	< 0.01
Tedavi sonu			
Virolojik yanıt	%37.5 (n= 12)	%60.0 (n= 33)	> 0.05
Biyokimyasal yanıt	%43.7 (n= 14)	%78.1 (n= 43)	< 0.01
Kalıcı yanıt	%21.8 (n= 7)	%57.1 (n= 24/42)	< 0.01
Uzun süreli yanıt	%15.6 (n= 5)	%35.4 (n= 11/31)	> 0.05

* Ki-kare ile Fisher kesin ki-kare testi.

** Gruplar arasında ortalama yaş, ortalama başlangıç ALT ve ortalama total IFN dozu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

**Tablo 2.** Kronik HCV hastalarında kalıcı yanıtın değerlendirilmesi*.

	IFN (yedi hasta)	IFN + ribavirin (24 hasta)**
Cinsiyet		
Kadın	%28.5 (n= 6/21)	%60.0 (n= 15/25)
Erkek	%9.0 (n= 1/11)	%52.9 (n= 9/17)
Yaş		
≤ 40 yaş	%27.2 (n= 3/11)	%71.4 (n= 5/7)
> 40 yaş	%19.0 (n= 4/21)	%54.2 (n= 19/35)
Serum ALT düzeyi (IU)		
≤ 3 kat	%17.3 (n= 4/23)	%59.3 (n= 19/32)
> 3 kat	%33.3 (n= 3/9)	%50.0 (n= 5/10)
Histolojik aktivite indeksi (HAI) (Knodell skoru)		
≤ 8	%57.1 (n= 4/7)	%64.2 (n= 9/14)
> 8	%37.5 (n= 3/8)	%42.8 (n= 9/21)
Muhtemel infeksiyon yaşı		
≤ 5 yıl	%50.0 (n= 3/6)	%71.4 (n= 5/7)
> 5 yıl	%30.7 (n= 4/13)	%47.3 (n= 9/19)
Viral yük (HCV RNA)		
≤ 1.000.000 kopya/mL		%71.4 (n= 10/14)
> 1.000.000 kopya/mL		%42.8 (n= 6/14)
Naiv hasta	%21.8 (n= 7/32)	%58.8 (n= 20/34)
IFN sonrası relaps		%60.0 (n= 3/5)
IFN tedavisine yanıtız		%33.3 (n= 1/3)

* Listelenen değişkenlerle kalıcı yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p> 0.05).

** Takibi sonlanan 42 hastada değerlendirildi.

Tablo 3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT düzeyleri.

	Hasta sayısı	Tedavi öncesi ALT (IU)	Tedavi sonrası ALT (IU)	p
IFN	32	109.1 ± 50.0	65.4 ± 56.8	< 0.001
IFN + ribavirin	55	114.7 ± 69.4	34.1 ± 33.0	< 0.001

* Paired t-testi.

reme idi. Hastaların %29.8'inde nötropeni, %22.9'unda trombositopeni saptanan hematolojik yan etkilerdi. Tiroid fonksiyon testlerinde bozulma %14.9 (13 hasta) oranında görüldü. Ribavirin verilen hastaların %15.6'sında gelişen anemi nedeniyle kısa süreli doz modifikasyonu yapıldı.

TARTIŞMA

IFN + ribavirin kombinasyonunun tedaviye kalıcı yanıt oranlarını iki-üç kat arttırdığı, tedavi süresinin uzatılması ile (48 hafta) nüks oranlarının azaldığı belirtilmiştir (1). KHC'li hastalarımızda tedavi sonu virolojik yanıt; IFN monoterapisi ve IFN + ribavirin kombinasyon grubunda sırasıyla %37.5 ve %60.0 idi. Tedavi sonu virolojik yanıt kombine tedavi grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti (p< 0.05). Kalıcı yanıt ise; monoterapi alanlarda %21.8, kombine tedavi grubunda %57.1 idi. Kalıcı yanıt kombine tedavi alanlarda daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0.01).

İki büyük kontrollü çalışma sonucunda kombine tedavinin tek başına IFN'den daha etkili olduğu gösterilmiştir (10,11). Yirmidört hafta IFN tedavisi alan hastalarda tedavi sonu virolojik yanıt %29, kalıcı virolojik yanıt %6, IFN + ribavirin grubunda ise %55'e %33 olarak bulunmuştur. Kırksekiz hafta tedavi verilen hastalarda ise IFN grubunda virolojik yanıt ve kalıcı virolojik yanıt %29 ve %16, IFN + ribavirin grubunda ise %51 ve %41 olarak saptanmıştır. Kombine tedavi ile kalıcı yanıt oranı genotip 2 ve 3 ile infekte hastalarda %60, genotip 1 ile infekte ve viral yükü düşük hastalarda %35'tir. Genotip 1 ve viral yükü yüksek hastalarda kalıcı yanıt tedavi süresine bağlıdır. Hastalarda tedavi süresine viremi düzeyi ve genotipe göre karar verilmelidir. Genotip 2 ve 3 ile infeksiyon söz konusu ise viremi düzeyine bakılmaksızın altı ay tedavi önerilir. Viremi düzeyi 2 milyon kopya/mL'den düşükse altı aylık tedavi, viral yük 2 milyon kopya/mL'den yüksekse ve genotip 1 ise 12 aylık tedavi önerilmektedir (6).

Dokuzyüzoniki hastada yapılan bir çalışmada IFN ile IFN + ribavirin kombinasyonu karşılaştırılmış, 24 haftalık tedavi sonunda sırasıyla %6 ve %31 kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. Tedavi süresi 48 haftaya uzatılan hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranları sırasıyla %13 ve %38 olarak bildirilmiştir (12). Aynı hasta gruplarında histolojik iyileşme oranı, 24 hafta kombine tedavi alan grupta %57, IFN monoterapisi alanlarda %44, 48 hafta kombine tedavi alanlarda %61, IFN monoterapi grubunda ise %41 olarak bulunmuştur.

Leblebicioğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli çalışmada, KHC'li 26 hastada IFN monoterapisi ile tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt ile kalıcı yanıt sırasıyla %65.3, %46.1 ve %26.9 olarak bildirilmiştir (13).

KHC'de tedaviye kalıcı yanıt başlıca genotip ve serum HCV RNA düzeylerine bağlıdır. Tek başına IFN ile kalıcı yanıt oranı genotip 2 veya 3 ile infekte hastalarda yaklaşık %30, genotip 1 ile infekte olanlarda %5'tir (3). Ülkemizde en sık görülen genotip 1b (%70-98)'dir (14,15). Bu da KHC'de kombine ve uzun süreli tedavi seçeneğinin önemini göstermektedir.

KHC'li hastalarda tedavi yanıtını olumlu etkileyen faktörler; kısa infeksiyon yaşı, genç yaş, sirozun olmaması, HCV RNA düzeyinin < 2.000.000 kopya/mL'nin altında olması, genotip 2 veya 3 ile infeksiyon ve hepatik demir yükünün düşük olmasıdır (2,6).

Çalışmamızda, KHC'li hastalarda IFN monoterapisi ile kalıcı yanıt; kadınlarda (K= %28.5, E= %9.0), 40 yaşın altında olanlarda (≤ 40 yaş= %27.2, > 40 yaş= %19.0), serum ALT düzeyi normalin üst sınırının üç kat üzerinde (> 3 kat= %33.3, ≤ 3 kat= %17.3), HAİ (Knodell skoru) 8'den küçük (≤ 8 = %57.1, > 8 = %37.5) ve muhtemel infeksiyon yaşı beş yıldan az (≤ 5 yıl= %50.0, > 5 yıl= %30.7) olan hastalarda daha yüksek ise de aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$).

IFN + ribavirin tedavisi ile kalıcı yanıt; kadınlarda (K= %60.0, E= %52.9), 40 yaşın altında olanlarda (≤ 40 yaş= %71.4, > 40 yaş= %54.2), HAİ (Knodell skoru) 8'den küçük (≤ 8 = %64.2, > 8 = %42.8), muhtemel infeksiyon yaşı beş yıldan az (≤ 5 yıl= %71.4, > 5 yıl= %47.3) ve viral yükü (HCV RNA) 1 milyon kopya/mL'nin altında (≤ 1 milyon kopya/mL= %71.4, > 1 milyon kopya/mL= %42.8) olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır. Ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

IFN monoterapisine cevapsız (200 hasta) ve relaps gelişen (200 hasta) hastaları içeren bir çalış-

mada, IFN + ribavirin alan hastalarda kalıcı yanıt oranı sırasıyla %14 ve %30, tek başına IFN alan hastalarda %1 ve %5 olarak belirlenmiştir (16).

Kombine tedavi ile; daha önce IFN monoterapisi alan ve sonrasında nüks gelişen hastalarımızın %60 (sekiz hasta)'ında ve önceki tedaviye yanıt-sız olanların %33.3 (beş hasta)'ünde kalıcı yanıt elde edildi. Sağlıklı değerlendirme yapabilmek için daha geniş hasta serilerinde etkinliği araştırmak gerekmektedir. Nüksün en önemli sebebi karaciğer dışı dokulardaki (monosit, makrofaj, dendritik hücreler vs.) HCV'nin varlığı ve tedavi kesildikten sonra reaktivasyonudur (1,2).

IFN tedavisine yanıt-sız hastalarda IFN + ribavirinin etkinliğinin değerlendirildiği 581 hastayı içeren bir meta-analizde, tedavi sonu biyokimyasal yanıt %46.6, tam kalıcı yanıt %15.7 bulunmuştur. Tedavi öncesi gama-glutamilttransferaz (GGT) düzeyi normal olan, yüksek doz ve uzun süreli (total doz > 432 IU) kombine tedavi alan yaşı 45'ten küçük hastalarda tam kalıcı yanıt %30'a yükselmiştir (17).

Brillanti ve arkadaşları, tek başına IFN tedavisine cevapsız KHC infeksiyonlu hastalarda IFN, ribavirin ve amantadin üçlü kombinasyonu ile %48 kalıcı yanıt bildirmişlerdir (18). Standart IFN + ribavirin kombinasyonu ile bu yanıt %5 olduğundan aradaki ilişki anlamlıdır ($p < 0.001$). Amantadinin HCV'yi muhtemelen immün aracılı mekanizma ile etkilediği, IFN ve ribavirinin diğer virüslere karşı etkinliğini arttırdığı ve interlökin üretimi sağladığına ilişkin veriler mevcuttur.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada IFN + ribavirin kombinasyonuna cevapsız 16 hastaya bir yıl süreyle verilen IFN + ribavirin + amantadin kombinasyonu ile %50 tedavi sonu virolojik yanıt, %81.3 biyokimyasal yanıt elde edilmiş, altı ayda elde edilen virolojik yanıt 12. ayda değişmemiştir (19). Naiv hastalarda (26 hasta) aynı kombinasyonla %50 tedavi sonu yanıt, %31.6 kalıcı yanıt elde edilmiştir. Tedavinin kesilmesini gerektirecek ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır (20).

Son yıllarda kullanılmaya başlanan ve ülkemizde de ruhsatlandırılan peg-IFN ile kalıcı yanıt oranları daha da artmıştır. Michael ve arkadaşları 121 hastada yaptıkları randomize bir çalışmada; peg-IFN + ribavirin, IFN + ribavirin ve tek başına peg-IFN alan hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranlarını sırasıyla %56, %44 ve %29 olarak tespit etmişlerdir (21). HCV genotip 1 ile infekte hastalarda ise aynı oranlar %46, %36 ve %21 olarak saptanmıştır. Üç tedavi grubunda da güvenlik profili benzer bulunmuş, grip benzeri şikayetler ve dep-



resyon sıklığı peg-IFN alan gruplarda klasik IFN alan gruba göre daha düşük saptanmıştır.

IFN ile yapılan 13 çalışmanın meta-analizinde, IFN tedavisinin ALT düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğü sonucuna varılmıştır (22). KHC'li hastalarımızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALT düzeyleri arasında düşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Verilen tedaviler hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Sonuç olarak; kronik HCV'li hastalarda kalıcı yanıt açısından IFN + ribavirin tedavisi, IFN monoterapisinden daha etkili bulunmuştur. KHC'de peg-IFN'nin ribavirinle kombinasyonu daha yüksek kalıcı yanıt ve kullanım kolaylığı avantajı sunmaktadır (21). Ülkemizde de bu yıl ruhsatlandırılan bu ilaçla ilgili devam eden tedavilerin sonuçları KHC'nin tedavisine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Çakaloğlu Y. Hepatit C tedavisi. Uzunalımoğlu Ö, Mas MR, Ünal T, Koçar İH (editörler). Hepatobilyer Hastalıklar. Ankara: GATA Basımevi, 2002: 120-9.
2. Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1297-333.
3. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. J Hepatol 2000; 32 (Suppl 1): 98-112.
4. Birengel S. Akut viral hepatit C. T Klin Gastroenterohepatol 2001; 12: 129-33.
5. İdilman R. Kronik hepatit C enfeksiyonu. T Klin Gastroenterohepatol 2001; 12: 134-6.
6. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris, 26-28 February 1999, consensus statement. J Hepatol 1999; 30: 956-61.
7. Befeler AS, Di Bisceglie AD. Hepatitis B. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 617-32.
8. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345: 41-52.
9. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma teknikleri ve analiz yöntemleri. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlük Matbaası, 2001: 236-65.
10. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomized trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426-32.
11. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339:1485-92.
12. John G, McHutchison MD, Stuart C, et al, for The Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339: 1485-92.
13. Leblebicioğlu H, Sünbül M, Aydın K ve ark. Kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarında interferon tedavisine yanıtın değerlendirilmesi. Flora 2001; 6: 159-63.
14. Türkoğlu S. HCV enfeksiyonu: Viroloji ve seroloji. Kılıçturgay G, Badur S (editörler). Viral Hepatit 2001. 1. Baskı. İstanbul: Deniz Ofset, 2001: 182-92.
15. Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N ve ark. Hepatit C virusu (HCV) ile infekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı. Flora 1996; 1: 92-5.
16. Barbaro G, Lorenzo GD, Belloni G, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin in combination for patients with chronic hepatitis C who failed to respond to, or relapsed after, interferon alpha therapy: A randomized trial. Am J Med 1999; 107: 112-8.
17. Camma C, Bruno S, Schepis F, et al. Retreatment with interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon monotherapy: A meta-analysis of individual patient data. Gut 2002; 51: 864-9.
18. Brillanti S, Levantesi F, Masi L, Foli M, Bolondi L. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon on responsive chronic hepatitis C. Hepatology 2000; 32: 630-4.
19. Aksoy N, Akyüz F, Karaca Ç ve ark. Primer cevapsız kronik C hepatitinde üçlü kombinasyonun etkinliğinin değerlendirilmesi. 19. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, PB7/24. 1-6 Ekim 2002 Antalya.
20. Donakoğlu A, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y ve ark. Naive kronik C hepatitinde üçlü kombinasyon: İnterferon + ribavirin + amantadin. 19. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, PB7/29. 1-6 Ekim 2002 Antalya.
21. Michael W, Fried MD, Mitchell L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-82.
22. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigene-positive chronic hepatitis B: A meta analysis. Ann Intern Med 1993; 119: 312-23.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Mustafa SÜN BÜL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Mikrobiyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
55139, SAMSUN
e-mail: msunbul@omu.edu.tr