

## Araştırma

# Kronik Hepatit C Tedavisinde İnterferon- $\alpha$ 2A + Ribavirin İle Peginterferon- $\alpha$ 2A + Ribavirin Kombinasyonlarının Karşılaştırılması

Hayati DEMİRASLAN<sup>1</sup>, Bilgehan AYGEN<sup>2</sup>, Orhan YILDIZ<sup>2</sup>, Işın SOYUER<sup>3</sup>, Selma GÖKAHMETOĞLU<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ADIYAMAN

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,

<sup>4</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

### ÖZET

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde pegile interferon alfa (PEG-IFN) ve ribavirin kombinasyonu KHC tedavisinde standart kabul edilmekle birlikte, interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) indüksiyon ve ribavirin kombinasyonunu ile ilgili karşılaştırmalı veriler yeterli değildir. Çalışmanın amacı KHC hastalarında ribavirinle kombine IFN- indüksiyon tedavisi ile PEG-IFN- tedavisini karşılaştırmaktır. Çalışmaya 40 naif hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta 18 hastaya 52 hafta süreyle haftada üç gün IFN- 2a (4 hafta 6 MÜ/gün ve 48 hafta 6 MÜ) uygulandı. İkinci grupta 22 hastaya 52 hafta süreyle PEG-IFN- 2a 180 g/hafta uygulandı. Her iki gruba ayrıca vücut ağırlığına göre ribavirin 1000-1200 mg/gün 52 hafta süreyle verildi. Karaciğer histolojisi ve virolojik yanıt üzerine tedavinin etkileri karşılaştırıldı. İndüksiyon grubunda üç hasta ve PEG-IFN grubunda beş hasta tedavi protokolüne uyumsuzluk ve ilaç yan etkileri gibi nedenlerle çalışmadan çıkarıldı. Hastaların başlangıç demografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş dışında cinsiyet, nekroinflamasyon derecesi, fibrozis, viral yük, ağırlık, vücut kitle indeksi, karaciğer fonksiyon testleri ve hematolojik göstergeler bakımından anlamlı fark yoktu. Hastaların tamamında bulaşın parenteral yoldan olduğunu düşündüren öykü mevcuttu. Viral genotip tayini yapılan 34 hastanın tümünde genotip 1b saptandı. Her iki gruptaki hastaların erken virolojik yanıt, tedavi sonu yanıt, kalıcı virolojik yanıt, yanıtızlık, alevlenme ve nüks oranları benzerdi. Bu oranlar IFN- 2a grubunda sırasıyla %93.8, %80, %73.3, %20, %15.3 ve %8.3 iken PEG-IFN grubunda sırasıyla %90, %82.4, %76.5, %17.6, %17.6 ve %7.1 bulundu. Her iki grupta en sık görülen yan etkiler grip benzeri semptomlar, gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar, dermatolojik semptomlar, solunum sistemi semptomları ve psikiyatrik semptomlar idi. Yan etkilerin görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bu veriler KHC'de yüksek doz indüksiyon tedavisi ile birlikte ribavirin uygulanmasının PEG IFN- $\alpha$  tedavisi kadar etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Hepatit C, interferon alfa 2a, peginterferon alfa 2a, ribavirin

## SUMMARY

### ***A Comparison of Interferon $\alpha$ -2a Plus Ribavirin Combination Therapy with Peginterferon $\alpha$ -2a Plus Ribavirin Combination Therapy for the Treatment of Chronic Hepatitis C***

*Chronic HCV (CHC) infection is an important problem in our country as well as in worldwide. Although peginterferon- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ) plus ribavirin combination therapy is the standard approach for the treatment of CHC, data for the comparison of interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) induction plus ribavirin with standard therapy is not sufficient. The aim of study is to compare PEG-IFN- $\alpha$  2a plus ribavirin combination with IFN- $\alpha$  2a plus ribavirin for treatment of the patients with naive CHC. Forty naive patients with CHC were included to this study. The patients were assigned into two groups. Eighteen patients received IFN- $\alpha$  2a (at a dose of 6 million units (MU) subcutaneously (sc) daily for 4 weeks and then 6 MU three times weekly for 48 weeks) plus ribavirin 1000-1200 mg/day orally for 52 weeks. The other 22 patients received PEG IFN- $\alpha$  2a 180 g sc each week plus ribavirin 1000-1200 mg/day orally for 52 weeks. We evaluated the effects of treatment on virologic parameters and changes in liver histopathology. Three patients in the IFN- $\alpha$  2a group and five patients in the PEG IFN group were excluded from the study due to miscellaneous reasons such as adverse effects of drugs or discordance to treatment protocol. No significant differences were observed at baseline characteristics as gender, body mass index, weight, the degree of necroinflammatory activity fibrosis. HCV viral load, possible transmission routes, liver function tests, hematological parameters and liver histopathology, except age between the two treatment groups. All patients had a history of parenteral exposure as transmission route. Viral genotyping could be studied for 34 patients and genotype 1b was detected for all of them. No significant differences were determined at rates of early virologic response, end of the treatment response, sustained virologic response, non-response, breakthrough and relaps in both groups. These rates were 93.8%, 80%, 73.3%, 20%, 15.3% and 8.3% in induction group and 90%, 82.4%, 76.5%, 17.6%, 17.6% and 7.1% in PEG IFN group, respectively. The most common adverse events in both groups were influenza-like symptoms as well as gastrointestinal, dermatologic and respiratory symptoms, and psychiatric disorders. The frequency of adverse events was similar in the two treatment groups. In conclusion, the data of the present study suggests that IFN- 2a plus ribavirin combination is as effective and safe as PEG IFN- plus ribavirin combination therapy.*

**Keywords:** *Chronic Hepatitis C, interferon alfa 2a, peginterferon alfa 2a, ribavirin.*

## GİRİŞ

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur (1, 2). Günümüzde PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu KHC tedavisinde standart kabul edilmekle birlikte (1, 3), IFN- $\alpha$  2a ve ribavirin kombinasyonunu ile ilgili karşılaştırmalı veriler yeterli değildir. Çalışmanın amacı KHC hastalarında ribavirinle kombine IFN- 2a tedavisi ile PEG-IFN- tedavisini karşılaştırmaktır.

## MATERYAL ve METOT

Bu prospektif randomize çalışma Ocak 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasında KHC tanısı konulan hastalar ile yapıldı.

### **Çalışma Grubu**

Çalışmaya ELİSA ile anti-HCV pozitifliği olan, PCR

ile HCV RNA pozitifliği saptanan, serum ALT seviyesi tedaviden önce ve en az dört hafta arayla yapılan iki ölçümde normal üst sınırın 1.5 katından fazla olan, tedavinin başlamasından en az altı ay öncesinde yapılan karaciğer biyopsisinde KHC ile uyumlu patolojik bulguları olan, IFN alfa ve ribavirin kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon bulunmayan ve daha önce antiviral tedavi almamış olan hastalar alındı (4). Çalışma için "Bilgilendirilmiş Hasta Onamı" ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi.

### **Tedavi protokolü**

Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba IFN- 2a dört hafta süreyle 6 MÜ/gün ve 48 hafta 6 MÜ haftada üç gün subkutan uygulandı. İkinci gruba PEG-IFN- 2a 180 g/ hafta 52 hafta subkutan uygulandı. Her iki gruba ayrıca vücut ağırlığına göre <75kg ribavirin 1000 mg/gün ve >75kg ribavirin 1200 mg/gün total doz ikiye bölünmüş halde oral olarak 52 hafta süreyle verildi.

## Hastaların takibi

Hastalar ilaca bağlı istenmeyen yan etkiler ve/veya hastalığa bağlı komplikasyonlar gelişmediği sürece ilk bir ay haftada bir, daha sonra ayda bir, tedavi bitiminden itibaren altı aylık takip döneminde ise iki kez tam bir fizik muayene ve çeşitli laboratuvar testleri ile (periferik kan bulguları, biyokimyasal parametreler) değerlendirildi. HCV RNA testi tedavi başlangıcında, tedavinin üçüncü, altıncı ayında, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden altı ay sonra olmak üzere toplam beş kez çalışıldı. HCV RNA düzeyleri EÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Laboratuvarı'nda "ABI Prism 7700 sequence detection system real time PCR-USA kantitatif yöntemi"yle çalışıldı. HCV RNA negatifliği 50 IU/mL'nin altındaki ölçümler kabul edildi. HCV genotipi için hastalardan alınan kanlardan elde edilen serumlar -70°C'de saklandı. Soğuk zincirle Makro Sağlık Ürünleri Laboratuvarı'na (Ankara) kurye ile gönderilen serumlardan ABI 310-USA cihazı kullanılarak dizi analizi yöntemiyle genotip belirlendi.

## Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi

Hastaların sonuçları erken virolojik yanıt, (EVY) tedavi sonu yanıt (TSY), kalıcı virolojik yanıt (KVY), yanıtızlık ve relaps açısından değerlendirildi (1, 4, 5, 6).

Hastaların tedavi öncesi alınan karaciğer biyopsileri modifiye *Knodell* histolojik aktivite indeksine göre değerlendirildi (7). Tedavinin üçüncü ayında HCV RNA'sı başlangıç değerine göre 2 logdan daha fazla azalma olmayan hastaların tedavileri sonlandırıldı. Ayrıca mevcut karaciğer hastalığında kötüleşme olan, interferon veya ribavirin uygulamasına bağlı tedavinin devamını engelleyecek yan etkiler gözlenen, tedaviyi düzenli kullanmayan veya çalışma protokolüne uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## İstatistiksel analizler:

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 (*Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA*) kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{X} \pm SS$ ) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerde zamanlar arasındaki farklılık tekrarlayan varyans analizi ("*Repeated measures*")

*Anova* testi) ile değerlendirildi. Hangi zamanın farklı olduğunu değerlendirmek için "*Bonferroni*" testi ve iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmede "*Student-t*" testi kullanıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (min-maks) olarak tanımlandı. Zamanlar arasındaki farklılığı değerlendirmede "*Friedman*" testi, hangi zamanın farklı olduğunun ayırımında "*Wilcoxon signed ranks*" testi ve iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmede "*Mann-Whitney U*" testi kullanıldı. Sayılabilen veriler yüzde (%) olarak tanımlandı. Gruplar arası farklılığın değerlendirilmesinde "*Chi-square*" ( $\chi^2$ ) testi ( $2 \times 2$  şeklindeki tablolarda beklenen değer beşten küçük ise "*Fisher*" kesin "*Chi-square*" testi) kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde  $\alpha$  yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya daha önce antiviral tedavi almamış olan (naif) 40 hasta alındı. Hastaların başlangıç özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. IFN- $\alpha$  2a grubunda bulunan 18 hastanın 15'i (%83.3) kadın, üçü (%16.7) erkekti. PEG IFN grubundaki 22 hastanın 17'si (%77.3) kadın, beşi (%22.7) erkekti. Enfeksiyon etkeninin hastaların tamamında parenteral yol ile bulaştığını düşündüren öykü mevcuttu. Hastaların 12'sinde (%32.5) kan ve kan ürünleri transfüzyonu, 26'sında (%65) cerrahi girişim, 36'sında (%90) diş tedavisi, toplam 32 kadın hastanın yedisinde (%21.8) uterus küretajı hikayesi vardı. Yirmi yedi (%67.5) hastanın öyküsünde enfeksiyon etkeninin bulaşı için birden fazla yol olabileceği belirlendi. Üç hastanın eşinde anti-HCV pozitifliği saptandı ve bunlardan biri çalışmamızda yer almaktaydı. Hastaların tedavi öncesinde bilinen anti-HCV pozitifliğinin ortanca süresi IFN- $\alpha$  2a grubunda 9.5 ay ve PEG IFN grubunda 3.5 ay idi.

Genotip tayini 34 hastada yapılabilirdi ve bu olguların tamamında genotip 1b enfeksiyonu saptandı. (beş hastada HCV RNA elde edilemediği, bir hastada ise örnek kaybedildiği için genotip tayini yapılamadı)

Tedavi öncesi alınan karaciğer biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda IFN- $\alpha$  2a grubundaki olgularda *Ishak* skoruna göre nekroinflamasyon ortancası 5 (0-8) ve fibrozis evre ortancası 1 (0-5), PEG IFN grubundaki olgularda ise sırasıyla 5.5 (0-9) ve 1 (0-5) bulundu. Gruplar arasında nekroinflamasyon derecesi ve fibrozis evresi açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1.** Hastaların başlangıç özellikleri

Hastaların özellikleri	IFN- $\alpha$ 2a grubu (n=18)	PEG IFN grubu (n=22)	p
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
<b>Kadın</b>	15 (83.3)	17 (77.3)	0.47
<b>Erkek</b>	3 (16.7)	5 (22.7)	
<b>Yaş (yıl), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	48.6 $\pm$ 8.3	54 $\pm$ 4.2	<b>0.02</b>
<b>Ağırlık (kg), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	76.2 $\pm$ 13.2	70.7 $\pm$ 8.9	0.12
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	28.9 $\pm$ 4.7	27.5 $\pm$ 3.5	0.28
<b>Beyaz küre (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	6.79 $\pm$ 1.59	6.03 $\pm$ 1.30	0.11
<b>Trombosit (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	218.0 $\pm$ 82.8	198.8 $\pm$ 69.8	0.43
<b>Hemoglobin (g/dL), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	14.1 $\pm$ 1.3	14.3 $\pm$ 1.3	0.70
<b>ALT (U/L), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	82.9 $\pm$ 38.1	87.7 $\pm$ 45.4	0.72
<b>HCV RNA (IU/mL)</b>	1.57x10 <sup>6</sup>	1.29 x10 <sup>6</sup>	0.81
<b>Ort (min-maks)</b>	(1.57x10 <sup>6</sup> -1.08x10 <sup>7</sup> )	(79-5.1x10 <sup>7</sup> )	
<b>HCV RNA (IU/mL), n (%)</b>			
<b>&gt; 600.000</b>	14 (77.8)	14 (63.6)	0.49
<b>&lt; 600.000</b>	4 (22.2)	8 (36.4)	
<b>Histopatolojik bulgular Ort (min-maks)</b>			
<b>Nekroinflamasyon</b>	5 (0-8)	5.5 (0-9)	0.56
<b>A</b>	1 (0-3)	1 (0-3)	0.81
<b>B</b>	0 (0-1)	0 (0-1)	0.90
<b>C</b>	1 (0-3)	1 (0-2)	0.88
<b>D</b>	2 (0-3)	2 (0-4)	0.32
<b>Fibrozis/Evre</b>	1 (0-5)	1 (0-5)	0.42
<b>Tedavi öncesi takip süresi (ay), Ort (min-maks)</b>	9.5 (1-62)	3.5 (1-120)	0.45

VKİ: vücut kitle indeksi,  $\bar{X} \pm SS$ : aritmetik ortalama standart sapma, ALT: alanin aminotransferaz, Ort (min-maks): Ortanca (minimum-maksimum), A: Periportal veya periseptal interface hepatit, B: Geniş nekroz, C: Fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap, D: Portal inflamasyon.

Tablo 2'de her iki gruptaki hastalarda tedavinin üçüncü, altıncı, on ikinci aylarında ve tedavisiz izlem dönemlerinde virolojik yanıt oranları görülmektedir. IFN- $\alpha$  2a grubunda tedavinin üçüncü, altıncı, on ikinci ve takip altıncı aylarında sırasıyla

hastaların %81.3, %93.3, %80 ve %73.3'ünde HCV RNA negatif bulundu. PEG IFN grubunda bu oranlar sırasıyla %85, %100, %82.4 ve %76.5 idi. PEG IFN grubunda üçüncü, altıncı, on ikinci ve takip altıncı aydaki virolojik yanıt oranları IFN- $\alpha$  2a grubuna

**Tablo 2.** Gruplar arasında tedavi ve takip dönemlerinde HCV RNA negatiflik oranlarının karşılaştırılması

Tedavi ve takip dönemi	HCV RNA negatifliği, sayı/n (%)		
	IFN- $\alpha$ 2a grubu	PEG IFN grubu	p
Tedavinin 3. ayı	13/16 (81.3)	17/20 (85.0)	0.76
Tedavinin 6. ayı	14/15 (93.3)	18/18 (100.0)	0.63
Tedavinin 12. ayı	12/15 (80.0)	14/17 (82.4)	0.60
Tedavi sonrası 6. ay	11/15 (73.3)	13/17 (76.5)	0.57

göre daha yüksek olmakla beraber aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Tablo 3'te gruplar arasında tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. IFN- $\alpha$  2a grubunda üçüncü ayda HCV RNA kaybı sağlanamamasına rağmen HCV RNA'da 2 log düşüş sağlanan iki hastayla birlikte toplam 15 (%93.8) hastada EVY gerçekleşti. PEG IFN grubunda üçüncü ayda HCV RNA kaybı sağlayamamasına rağmen HCV RNA'da 2 log düşüş sağlayan bir hastayla birlikte toplam 18 (%90) hastada EVY gerçekleşti. EVY sağlanan hastalardan biri altıncı ay sonunda ilaç temin edememesi nedeniyle çalışma dışı kaldı. IFN- $\alpha$  2a grubunda 52 haftalık tedavi sonunda toplam 15 hastadan 12'sinde (%80), PEG IFN grubunda ise 17 hastadan 14'ünde (%82.4) TSY alındı. KVV birinci grupta toplam 15 hastanın 11'inde (%73.3), ikinci grupta ise 17 hastanın 13'ünde (%76.5) elde edildi. IFN- $\alpha$  2a grubunda ve PEG IFN grubunda üçer

(sırasıyla, %20 ve %17.6) hasta yanıtız olarak kabul edildi. IFN- $\alpha$  2a grubunda TSY veren 12 hastanın birinde (%8.3) relaps görülürken, PEG IFN grubunda 14 hastanın birinde (%7.1) relaps görüldü. Birinci grupta üçüncü ay HCV RNA kaybı saptanan 13 hastanın birinde (%7.6) ve altıncı ay HCV RNA kaybı saptanan bir hastada tedavi sonunda HCV RNA yeniden pozitifleşti. İkinci grupta ise üçüncü ay HCV RNA kaybı saptanan 17 hastanın ikisinde (%11.7) ve altıncı ay HCV RNA kaybı saptanan bir hastada tedavi sonunda HCV RNA yeniden pozitifleşti. Alevlenme birinci grupta %15.3 ve ikinci grupta %17.6 oranlarında saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında indüksiyon grubunda EVY, yanıtızlık, alevlenme ve relaps oranları, PEG IFN grubunda TSY ve KVV oranları hafif yüksek olmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3.** Gruplar arasında tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

Tedavi sonuçları	IFN- $\alpha$ 2a grubu sayı/n (%)	PEG IFN grubu sayı/n (%)	P
Erken virolojik yanıt	15/16 (93.8)	18/20 (90.0)	0.56
Tedavi sonu yanıt	12/15 (80.0)	14/17 (82.4)	0.60
Kalıcı virolojik yanıt	11/15 (73.3)	13/17 (76.5)	0.57
Yanıtızlık	3/15 (20.0)	3/17 (17.6)	0.56
Alevlenme	2/13 (15.3)	3/17 (17.6)	0.58
Relaps	1/12 (8.3)	1/14 (7.1)	0.72

Çalışmaya katılan ve kontrol biyopsiyi kabul eden altı (%15) hastaya takip altıncı ayda ikinci kez karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsi bulguları Tablo 4'de yer almaktadır.

**Tablo 4.** Tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Ort (min-maks)	IFN- $\alpha$ 2a grubu (n=2)		PEG IFN grubu (n=4)		p	z
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		
<b>Nekroinflamasyon</b>	6 (5-7)	2.5 (1-4)	3.5 (3-9)	3.5 (3-4)	0.65	0.447
<b>A</b>	2 (1-3)	0.5 (0-1)	1 (1-3)	1 (1)	0.31	1.000
<b>B</b>	0	0	0 (0-1)	0	0.31	1.000
<b>C</b>	1.5 (1-2)	0.5 (0-1)	1 (1-2)	1 (1)	0.31	1.000
<b>D</b>	2.5 (2-3)	1.5 (1-2)	1.5 (1-3)	1.5 (1-2)	0.65	0.447
<b>Fibrozis/Evre</b>	0.5 (0-1)	1 (0-2)	3 (0-5)	2 (0-5)	0.41	0.816

Biyopsi yapılan hastaların ikisi IFN- $\alpha$  2a grubunda, dördü PEG IFN grubundaydı. PEG IFN grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası nekroinflamasyon ortanca değeri değişmedi (3.5), ancak fibrozis

evresinin tedavi öncesi ortancası 3 iken tedavi sonrası 2'ye geriledi. İki hastada nekroinflamasyon skoru aynı kalırken, bir hastada skor 9'dan 3'e geriledi ve diğer hastada ise 3'ten 4'e yükseldi.

Fibrozis skoru iki hastada azaldı (5'ten 3'e, 1'den 0'a), bir hastada yükseldi (0'dan 1'e) ve bir hastada değişiklik olmadı. Bu hastalardan nekroinflamasyon skoru değişmeyen ve fibroziste iyileşmesi olan bir hastada EVY elde edildi, ancak KVY sağlanamadı. Diğer hastalarda EVY, TSY ve KVY elde edildi. PEG IFN grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası nekroinflamasyon, nekroinflamasyon alt skorları (A, B, C, D) ve fibrozis evresi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). IFN- $\alpha$  2a grubundaki iki hastanın sonuçları değerlendirildiğinde tedavi öncesi nekroinflamasyon skoru ortancası 6, fibrozis evresi ortancası 0.5 iken, tedavi sonunda sırasıyla 2.5 ve 1 olarak saptandı. Her iki hastanın da nekroinflamasyon skorunda tedavi sonunda iyileşme (7'den 1'e, 5'ten 4'e) görüldü. Fibrozis evresinde ise bir hastanın skorunda düzelmeye (1'den 0'a), diğerinde kötüleşme (0'dan 2'ye) gözlemlendi. Fibrozis evresi

yükselen hastada EVY ve KVY elde edilemedi.

Tablo 5'te tedavi süresince her iki grupta çalışmadan çıkarılan hasta sayıları ve nedenleri verilmiştir. Üç hasta önemli yan etkiler ve uyum sorunu nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Tedavinin ikinci haftasında ortaya çıkan inatçı bulantı, kusma nedeniyle her iki gruptan birer hastanın tedavisi sonlandırıldı. PEG IFN grubunda bir hasta uyumsuzluk nedeniyle tedavinin ikinci ayında, iki hasta kendi istekleriyle tedavinin üçüncü ayından sonra ve bir hasta ilaç temin edilememesi nedeniyle tedavinin altıncı ayından sonra çalışmadan çıkarıldı. İndüksiyon grubundan bir hasta akut bruselloz nedeniyle tedavinin ikinci ayında ve bir hasta tedavinin üçüncü ayından sonra kendi isteğiyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan hasta sayısı indüksiyon grubunda üç (%16.6), PEG IFN grubunda beş (%22.7) olmak üzere toplam sekiz (%20) idi.

**Tablo 5. Hastaların tedavilerinin sonlandırılma nedenleri**

	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay	Toplam sayı (%)
<b>IFN-<math>\alpha</math> 2a grubu (n=18)</b>					3 (16.6)
İlaç yan etkileri	1				1 (5.5)
Akut bruselloz		1			1 (5.5)
Hastanın isteği			1		1 (5.5)
<b>PEG IFN grubu (n=22)</b>					5 (22.7)
İlaç yan etkileri	1				1 (4.5)
Uyumsuzluk		1			1 (4.5)
İlaç temin edememe				1	1 (4.5)
Hastanın isteği			2		2 (9.1)

Tablo 6'da tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler özetlenmiştir. IFN- $\alpha$  2a grubunda beyaz küre veya trombosit düzeylerinde azalmaya bağlı tedaviye ara verme, doz azaltımı veya tedavinin kesilmesi gerekmedi. Buna karşın tedavinin üçüncü ayından sonra hemogloblin değeri 10 g/dL'nin altına düşen dört (%22.2) hasta oldu. Bunlardan birinde tedavinin beşinci ayında hemogloblin düzeyi 8.4 g/dL olduğundan ribavirin tedavisine bir hafta ara verildi. Daha sonra hemogloblin düzeyi 10 g/dL'nin altında seyrettiği için tedavi ribavirin dozu yarıya indirilerek tamamlandı. Diğer dört hastada tedavi ribavirin dozu yarıya indirilerek tamamlandı. PEG IFN grubunda tedavinin ikinci haftası ile altıncı ayı arasında üç (%13.6) hastada hemogloblin değeri 10 g/dL'nin altına düştüğü için ribavirin dozu yarıya indirildi. Doz azaltılması uygulanan hastaların

hepsinde olumlu yanıt alındı ve takiplerde tam doza geçildi.

Hastaların bazılarında tedavi sırasında yan etkiler görüldü. Ateş, miyalji, artralji, baş ağrısı ve halsizlik gibi grip benzeri semptomlar IFN- $\alpha$  2a grubunda daha sıklıkla (sırasıyla, %83.3 ve %77.3). Bu semptomlar genellikle tedavinin ilk günlerinde IFN enjeksiyonundan 4-6 saat sonra başlayıp 6-12 süreyle devam ediyordu. Tedavinin devamında hafifledi ve kayboldu. Enjeksiyon öncesinde oral parasetamol kullanımı ile yapılan premedikasyon bu semptomları hafifletti. İştahsızlık, dispepsi, bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar her iki grupta da benzer sıklıkta görüldü (IFN- $\alpha$  2a grubunda %72.2 ve PEG IFN grubunda %72.7). Alopesi ve kaşıntı gibi dermatolojik semptomlar IFN- $\alpha$  2a grubunda 13 (%72.2) ve PEG IFN

**Tablo 6.** Her iki tedavi grubunda gözlenen yan etkiler

Yan etkiler	IFN- $\alpha$ 2a grubu (n=18)	PEG IFN grubu (n=22)	p
	Sayı (%)		
Grip benzeri semptomlar	15 (83.3)	17 (77.3)	0.70
Gastrointestinal semptomlar	13 (72.2)	16 (72.7)	0.62
Dermatolojik semptomlar	13 (72.2)	12 (54.5)	0.33
Psikiyatrik semptomlar	9 (50.0)	11 (50.0)	0.62
Nörolojik semptomlar	7 (38.9)	2 (9.1)	0.05
Solunum sistemi semptomları	6 (33.3)	7 (31.8)	0.59
Kardiyovasküler semptomlar	5 (27.8)	4 (18.2)	0.70
Otoimmün gösterge pozitifliği	8 (44.4)	5 (22.7)	0.18
Hipotiroidi	4 (22.2)	3 (13.6)	0.68
Hipertiroidi	3 (16.7)	5 (22.7)	0.79
Hematolojik yan etkiler	4 (22.2)	3 (13.6)	0.38
Hemoglobin $\leq$ 10 g/dL	4 (22.2)	3 (13.6)	0.38
Hemoglobin $\leq$ 8.5 g/dL	1 (5.6)	0	0.26
Trombosit $\leq$ 50.000/ mm <sup>3</sup>	0	0	
Nötrofil $\leq$ 750/mm <sup>3</sup>	0	0	

grubunda 12 (%54.5) hastada görüldü. Anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk gibi psikiyatrik semptomlara her iki grupta aynı oranda rastlandı (%50). Nörolojik semptomlar IFN- $\alpha$  2a grubunda %38.9, PEG IFN grubunda %9.1 idi ve IFN- $\alpha$  2a grubunda altı hastada (%33.3) baş dönmesi gelişirken, PEG IFN grubunda bu yan etkiye rastlanmadı (p=0.005). Solunum sistemi semptomları IFN- $\alpha$  2a grubunda %33.3 ve PEG IFN grubunda %31.2 oranlarındayken, kardiyovasküler semptomlar sırasıyla %27.8 ve %18.2 oranlarında saptandı. Tedavi kesildikten altı ay sonra yan etkilerde iyileşme görüldü. Tedavi sonunda ve tedavi sonrası altıncı ayda yapılan laboratuvar değerlendirmelerinde IFN- $\alpha$  2a grubunda sekiz (%44.4), PEG IFN grubunda beş (%22.7) olguda anti tiroid antikor (ATA) ve/veya anti nükleer antikor (ANA) pozitiflikleri tespit edildi. IFN- $\alpha$  2a grubunda dört (% 22.2) hastada hipotiroidi ve üç (% 16.7) hastada hipertiroidi gelişti. Hipotiroidi gelişen hastalardan klinik semptomları olan üç hastaya tiroid hormon replasman tedavisi verilerek IFN tedavilerine devam edildi. PEG IFN grubunda ise üç (%13.6) hastada subklinik hipotiroidi ve beş (%22.7) hastada subklinik hipertiroidi gelişti. Tiroid fonksiyon bozukluğuna yönelik tedavi başlanmadı ve IFN tedavisine devam edildi. Bu hastalar takip altıncı ayda tekrar değerlendirildiklerinde tiroid hormon sonuçlarının normal olduğu görüldü. Tedavi boyunca

IFN- $\alpha$  2a grubunda dört (%22.2) ve PEG IFN grubunda üç (%13.6) olmak üzere yedi (%17.5) hastada hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında ölçüldü. IFN- $\alpha$  2a grubundaki bir hastada hemoglobin düzeyi 8.5 g/dL'nin de altındaydı. Beyaz küre ve trombosit düzeylerinde tedaviyi etkileyecek değişiklik saptanmadı. İki grup arasında tedavi süresince hastalarda tespit edilen istenmeyen belirti ve bulgular açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (p >0.05).

## TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkileyen HCV enfeksiyonunun yol açtığı KHC günümüzde önemli bir sağlık sorunudur (8, 9). HCV enfeksiyonunun bulaşmasında tam kan veya kan ürünleri transfüzyonu ve doku-organ transplantasyonu en iyi tanımlanmış risk faktörleridir (10). Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu ilaç kullanımındır. Bu ülkelerde güvenli olmayan tıbbi uygulamaların genel HCV bulaşına katkısını belirlemek zordur. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda ise steril enjektör kullanımının yetersiz olması enfeksiyon etkeninin bulaşması açısından en önemli sorundur (8, 11). Yaptığımız çalışmada hastaların tamamında bir kez; %67.5'inde birden fazla parenteral bulaş öyküsü vardı.

Türkiye'deki HCV suşlarının çoğunluğunu (%66.7-100) genotip 1b oluşturmaktadır. Bunu genotip 1a (%3.4-33.7) ve 4 (%3.7) izlemektedir (12). Tedavi süreleri genotiplere göre değişmektedir. PEG IFN + ribavirin tedavisinin genotip 2-3 ile enfekte hastalarda 24 hafta, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda ise 48 hafta olması önerilmektedir (13). Çalışmamızda genotip tayini yapılan tüm hastaların genotip 1b ile enfekte olduğu saptandı.

KHC enfeksiyonu tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonudur ve HCV RNA'nın serumdan kaybolması temel alınmaktadır. Tedaviye rağmen yine de relapslar görülebilmekte ve karaciğer dokusundan HCV RNA'nın kaybolması yok denecek kadar az olmaktadır (14). Bundan dolayı KHC hastaları için kronik hepatitten siroza ilerlemeyi ve karaciğerdeki inflamasyonu geciktirmek, karaciğer kanseri gelişme riskini, karaciğer transplantasyonu gereksinimi ile ekstrahepatik belirtileri azaltmak ve diğer kişilere bulaşı önlemek gibi sekonder tedavi hedefleri ortaya konmuştur.

IFN- monoterapileri ile başarı oranı %5-15 iken, IFN- ve ribavirin kombinasyonlarının kullanımı ile bu oran %40'lara ulaşmıştır (15). KHC'li hastalarda PEG IFN- 2a veya PEG IFN- 2b ile ribavirin kombinasyonunun etkisi çok merkezli randomize klinik çalışmalarla araştırılmıştır. *Manns* ve ark.'nın (16) çalışmalarında KHC'li olgularda PEG IFN- 2b (1.5 g/kg, haftada tek doz) + ribavirin (800 mg/gün) kombinasyonu 48 hafta süreyle uygulanmış ve KVY oranı %54 bulunmuştur. Genotip 1 ile enfekte olgularda KVY oranı %42 saptanmıştır. İndüksiyon tedavisi ile ilgili yapılan bir çalışmada genotip 1 ile enfekte ve daha önce tedavi almamış hastalar üç gruba randomize edilmiş ve birinci gruptaki 130 hastaya 10 MÜ IFN- $\alpha$  2b iki hafta günlük, izleyen 12 hafta gün aşırı, ikinci gruptaki 124 hastaya 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b 14 hafta günlük ve üçüncü gruptaki 119 hastaya 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b 14 hafta süreyle gün aşırı uygulanmıştır. Takiben tüm hastalara 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b 24 hafta boyunca günde bir kez verilmiştir. Ayrıca kiloya ayarlı ribavirin tüm çalışma boyunca IFN- $\alpha$  tedavisine eklenmiş, genotip 1 enfeksiyonlu hastalarda yüksek doz IFN- $\alpha$  indüksiyon + ribavirin tedavisi, düşük doz IFN- $\alpha$  indüksiyon + ribavirin tedavilerine göre üstün bulunmuştur (17). Diğer yandan, *Bjoro* ve ark.'nın (18) genotip ayırımı yapmaksızın 129 hastaya ribavirinle birlikte 6 MÜ IFN- $\alpha$  2b dört hafta süreyle günlük, takiben 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b 22 hafta süreyle haftada üç gün uygulaması ile 127 hastaya ribavirinle birlikte 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b 26 hafta süreyle haftada üç gün uygulamasını karşılaştırdıkları

çalışmalarında indüksiyon kolunda KVY'nin artmadığı (KVY oranları sırasıyla, %54 ve %47) görülmüştür. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hem uygulanan tedavi süreleri kısa hem de genotip ayırımı yapılmamıştır. Aygen ve ark. (19) tarafından yapılan ve 38 hastanın değerlendirildiği çalışmada bir gruba dört hafta günlük IFN- $\alpha$  2b 5 MÜ, takiben haftada üç gün 5 MÜ toplam 48 hafta, diğer gruba ise haftada üç gün 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b + ribavirin 1000-1200 mg/gün kombinasyonu 12 ay süreyle verilmiştir. IFN- $\alpha$  indüksiyon monoterapisi ile IFN- $\alpha$  + ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda KVY oranları sırasıyla %35.3 ve %46.2 bulunmuştur. Gruplar arasında KVY oranları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. İndüksiyon tedavisinin etkinliğini araştırmak için yapılan çok merkezli, randomize, kontrollü 125 hastanın değerlendirildiği çalışmada bir gruba ribavirin 1000-1200 mg/gün ile dört hafta süreyle günlük 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b, sonraki dört haftada günlük 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b, takiben 40 hafta 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün uygulanırken, diğer gruba ise aynı doz ve sürelerde IFN'ye ek olarak plasebo verilmiştir. KVY oranları sırasıyla %39 ve %17 olarak saptanmıştır. IFN- $\alpha$  indüksiyon + ribavirin tedavisinin IFN- $\alpha$  indüksiyon monoterapisine göre üstün olduğu görülmüştür (20). *Van Vlierberghe* ve ark.'nın (21) yaptığı bir diğer çalışmada genotip 1 ile enfekte 209 hastaya ribavirinle kombine sekiz hafta süreyle günlük 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b uygulanırken, diğer gruptaki 197 hastaya ise sekiz hafta süreyle haftada üç gün 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b ve takiben her iki gruba da 40 hafta süreyle haftada üç gün 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b uygulanmıştır. EVY indüksiyon alanlarda daha yüksek (sırasıyla %66 ve %47) oranda görülmesine rağmen, indüksiyon tedavisinin TSY (sırasıyla %53 ve %50) ve KVY'yi (sırasıyla %41 ve %33) artırmadığı, relapsı azaltmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde *Tassopoulos* ve ark.'nın (22) 301 naif hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında bir gruba sekiz hafta 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün, takiben 40 hafta 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün ve diğer gruba sekiz hafta süreyle günlük 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b, takiben 16 hafta süreyle günlük 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b ve izleyen 24 hafta süresince de 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün verilmiştir. Tüm hastalar aynı zamanda 1200 mg/gün ribavirin tedavisini de 48 hafta süreyle almışlardır. KVY oranları sırasıyla %38.8 ve %27.9 bulunmuştur. İndüksiyon grubunda KVY oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Başlangıçta viral yükün düşük olması ve genotip 1 dışı enfeksiyon olmasıyla yüksek KVY oranları arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. İndüksiyon tedavisi alan hastalarda



KVY'yi başarma olasılığının standart IFN alanlara göre 1.7 kat daha yüksek olduğu ve 48 hafta tedavi ile başarının daha da artacağı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda indüksiyon grubunda EVY, TSY ve KVY oranları sırasıyla %93.8, %80 ve %73.3 bulundu. Tedavinin üçüncü, altıncı, on ikinci ve takip altıncı aylarında sırasıyla hastaların %81.3, %93.3, %80 ve %73.3'ünde HCV RNA negatif saptandı. Ayrıca bu grupta yanıtızlık, alevlenme ve relaps oranları sırasıyla %20, %15.3 ve %8.3 bulundu.

*Bruno* ve ark.'nın (23) ribavirinle kombine PEG IFN- $\alpha$  indüksiyonu ile yüksek doz standart IFN- $\alpha$  tedavilerinin karşılaştırdıkları 311 hasta katılımlı çalışmalarında bir gruba sekiz hafta PEG IFN- $\alpha$  2b 80-100  $\mu$ g (<65 kg olanlara 80  $\mu$ g ve >65 kg olanlara 100  $\mu$ g) haftada bir kez, takiben 40 hafta PEG IFN- $\alpha$  2b 50  $\mu$ g haftada bir kez, diğer gruba 48 hafta 6 MÜ IFN- $\alpha$  2b gün aşırı uygulanmıştır. Tüm hastalar aynı zamanda 48 hafta süreyle 1000-1200 mg/gün ribavirin tedavisi almışlardır. Yüksek doz IFN'ye göre PEG IFN indüksiyon tedavisi daha etkili (KVY oranları sırasıyla, %41.1 ve %29.3) bulunmuş ve daha iyi tolere (tedavi kesilme oranları sırasıyla, %19 ve %31) edilmiştir. *Tsubota* ve ark.'nın (3) genotip 1 ve yüksek viral yükü olan 48 naif hastada yaptığı çalışmada bir gruba iki hafta 6 MÜ IFN- $\alpha$  2b günlük, takiben 46 hafta 6 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün uygulanırken, diğer gruba 48 hafta PEG IFN- $\alpha$  2b 1.5  $\mu$ g/kg haftada bir kez uygulanmıştır. Tüm hastalara aynı zamanda 48 hafta süreyle 1000-1200 mg/gün ribavirin verilmiştir. İndüksiyon grubunda KVY oranı %40 ve PEG IFN grubunda %43 bulunmuş ve her iki grup arasında KVY oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürdeki PEG IFN veya IFN indüksiyon çalışmalarında IFN tedavisinin iki, dört, sekiz hafta gibi farklı sürelerde ve dozlarda uygulandığı dikkati çekmektedir. Çalışmamızda HCV enfeksiyonu tedavisinde IFN'nin viral kinetiğine uygun olarak dört hafta indüksiyon uygulaması seçilmiştir. İndüksiyon tedavisi için gerek doz gerek süre açısından standart bir uygulama söz konusu değildir. Dolayısıyla indüksiyon tedavisi verilen hastalarımızda elde edilen virolojik yanıt oranlarını diğer çalışmalarla kıyaslamak uygun gözükmemektedir. Çalışmamızda PEG IFN grubunda EVY, TSY ve KVY oranları sırasıyla %90, %82.4 ve %76.5 bulundu. Bu grupta tedavinin üçüncü, altıncı, on ikinci ve takip altıncı aylarında sırasıyla hastaların %85, %100, %82.4 ve %76.5'ünde HCV RNA negatifliği gerçekleşti. Ayrıca bu grupta yanıtızlık, alevlenme ve relaps oranları sırasıyla %17.6, %17.6 ve %7.1 olarak bulundu. Çalışmamızda EVY, TSY, KVY,

yanıtızlık, alevlenme ve relaps oranlarında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.56$ ,  $p=0.60$ ,  $p=0.57$ ,  $p=0.56$ ,  $p=0.58$  ve  $p=0.72$ ). Literatürde genotip 1 ile enfekte hastalarda 48 hafta süreyle PEG IFN + ribavirin tedavisinin % 42-46 arasında KVY sağladığı bildirilmektedir (13). Çalışmamızda PEG IFN + ribavirin tedavisiyle KVY oranı yüksek bulunmasına rağmen, hasta sayımızın az olması diğer çalışmalarla karşılaştırmayı engelleyen önemli bir sınırlamadır.

Yapılan bir meta-analizde daha önce tedavi almamış 1013 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer biyopsileri değerlendirilmiş. KVY sağlayan olgularda başlangıç fibrozisindeki düzelmenin KVY sağlayamayan olgulara göre 1.9 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Karaciğer histolojisi üzerine PEG IFN'un yararlı etkilerinin virolojik yanıt ile çok yakın ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (24). Tedavi sonunda karaciğer biyopsisi yapılan hastaların ikisi indüksiyon grubunda, dördü PEG IFN grubundaydı. Hasta sayımızın az olması hem tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaya hem de tedavi sonunda iki tedavi grubu arasında karşılaştırmaya engel olmuştur.

IFN tedavisi verilen hastalarda yan etkiler siktir. Hastaların çoğunda ateş, kızgınlık, kas ağrıları gibi grip benzeri semptomlar ortaya çıkar. Bu semptomlar çoğunlukla IFN enjeksiyonundan 4-6 saat sonra başlayıp 6-12 saat sürer ve tedavi devam ettiği sürece zamanla azalır veya kaybolur, ancak bazen tedavinin kesilmesine bile sebep olabilir. IFN kullanımı ile ilişkili bulantı, kusma, ishal, irritabilite, konsantrasyon kaybı, depresyon, saç dökülmesi, vertigo, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi geç gelişen veya grip benzeri semptomlar gibi erken gelişen istenmeyen etkiler doza bağımlıdır ve geri dönüşümlüdür (13). Yapılan bir çalışmada IFN tedavisini 48 hafta alanlarda 24 hafta alanlara göre yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakma oranı daha fazla (sırasıyla, %16 ve %4) görülmüştür (25). Çalışmamızda her iki gruptan birer olgu (%5.5 ve %4.5) tedavinin ikinci haftasında gelişen inatçı bulantı, kusma nedeniyle çalışma dışı kaldı. İki büyük çalışmanın verileri ribavirin ile kombine edilen IFN veya PEG IFN'nin yan etkiler açısından benzer olduğunu göstermesine rağmen, 311 hasta içeren başka bir çalışmada PEG IFN grubunda IFN- $\alpha$  grubuna göre daha az yan etkiye rastlandığı bildirilmektedir (16, 23, 26). Çalışmamızda da her iki gruptaki hastalarda en sık grip benzeri semptomlar görüldü. İndüksiyon grubunda bu oran %83.3 ve PEG IFN grubunda ise %77.3 idi. Bu semptomlar indüksiyon grubunda daha fazla

görülmesine rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. *Zeuzem* ve ark'nın (26) çalışmalarında PEG IFN- $\alpha$  2a ve IFN- $\alpha$  tedavisi uygulanan KHC'li olgularda en sık saptanan ciddi yan etkilerin psikiyatrik bozukluklar olduğunu ve özellikle depresyonun (sırasıyla, %16 ve %23) sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Aygen ve ark'nın (19) yaptığı çalışmada anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk gibi psikiyatrik semptomlar IFN- $\alpha$  indüksiyon grubunda, IFN- $\alpha$  + ribavirin kombinasyonu grubuna göre daha fazla oranda izlenmiştir (sırasıyla, %42.1 ve %15.8). Bu durum indüksiyon grubunda yüksek dozda IFN- $\alpha$  2b kullanımına bağlanmıştır. Çalışmamızda her iki grupta da olguların yarısında psikiyatrik semptomlar görüldü, ancak tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar ağır bulgular gelişmedi. Benzer şekilde kulak çınlaması, vertigo gibi nörolojik semptomlar indüksiyon grubunda daha sık idi (%38.9 ve %9.1,  $p=0.05$ ).

IFN tedavileri ile otoimmün tiroidit başta olmak üzere birçok otoimmün reaksiyon görülmektedir (13). HCV enfeksiyonlu olgularda ANA %10-30, düz kas antikorları (ASMA) %30-65, karaciğer böbrek mikrozomal antikorları (anti-LKM) %5 ve ATA %42 oranlarında pozitif saptanabilir (27). Çalışmamızda indüksiyon grubunda sekiz (%44.4), PEG IFN grubunda beş (%22.7) olguda ATA ve/veya ANA pozitifliği tespit edildi. Yapılan bir çalışmada HBV veya HCV enfeksiyonu nedeniyle IFN- $\alpha$  tedavisi verilen 182 olgu tiroid disfonksiyonu açısından değerlendirilmiş ve %15.2 oranında tiroid disfonksiyonu görülmüştür. Hastaların yarısına hipertiroidi, diğer yarısına ise hipotiroidi tanısı konmuştur (28). Yaptığımız çalışmada indüksiyon grubunda dört (%22.2) hastada hipotiroidi ve üç (%16.7) hastada hipertiroidi gelişti. Bu grupta klinik semptomları olan üç hastaya tiroid hormon replasman tedavisi verildi ve IFN tedavilerine devam edildi. Hipotiroidisi olan olguların üçünde başlangıçta hipertiroidi mevcuttu ve takiplerinde hipotiroidi gelişti. PEG IFN grubunda ise üç hastada subklinik hipotiroidi ve beş hastada subklinik hipertiroidi gelişti. Tedavi değişikliği yapılmadı. Bu hastaların takip altıncı ayda tiroid fonksiyon testleri sonuçlarının normal olduğu görüldü.

Literatürde nötropenin PEG IFN tedavisi alan hastalarda IFN tedavisi alan hastalara göre daha sık görüldüğü ve bu nedenle doz azaltılmasının PEG IFN tedavisi alan (%18-20) hastalarda IFN tedavisi (%5-8) alanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (13). Ribavirin alan hastalarda hemolitik anemi en önemli sorundur. On yedi çalışmanın meta-analizinde ribavirin tedavisi

alanlarda anemi riskinin ribavirin almayanlara göre genel olarak %9 arttığı bildirilmiştir. Bu riskin %22-29 kadar yüksek olabileceğine de dikkat çekilmiştir (29). Çalışmamızda indüksiyon grubunda beyaz küre veya trombosit düzeylerinde azalmaya bağlı tedaviye ara verme, doz azaltımı veya tedavinin kesilmesi gerekmedi. Literatürde anemi gelişen olgularda %19-22 oranında ribavirin, %1-3 oranında ise IFN- $\alpha$  için doz modifikasyonu gerektiği bildirilmiştir (30). Çalışmamızda indüksiyon grubundan dört (%22.2) olgu ve PEG IFN grubunda üç (%13.6) olguda anemi nedeniyle doz azaltımı yapıldı. Çalışmamızda toplam 40 hastanın yedisinde (%17.5) anemi nedeniyle doz modifikasyonu gereksinimi olması ribavirin azımsanmayacak ölçüde anemiye neden olduğunu ve dolayısıyla hemoglobinin düzeyinin tedavi süresince çok dikkatli takip edilmesi gerekliliğini vurgulamak açısından önemlidir. Bu çalışmada KHC'de 6 MÜ IFN- $\alpha$  ile yapılan indüksiyon tedavisinin PEG IFN- $\alpha$  tedavisi kadar güvenli olduğu ve kabul edilebilir yan etkilere neden olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada KHC'de yüksek doz IFN indüksiyon + ribavirin tedavisinin PEG IFN + ribavirin tedavisi kadar etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Buna karşın PEG IFN grubunda TSY ve KVV oranları anlamlı olmasa da indüksiyon grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışma grubumuz küçük olsa da sonuç olarak PEG IFN tedavisinin haftada bir uygulanabilme üstünlüğü, hasta uyumu ve literatür verileri dikkate alındığında KHC tedavisinde PEG IFN + ribavirin kombinasyonunun seçilmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious disease. 6th ed.* Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.1950-81.
2. Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (eds). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 2. baskı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 1377-400.
3. Tsubota A, Arase Y, Someya T, et al. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naive patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2005; 75: 27-34.
4. 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: 1147-71.
5. Pearlman BL. *Hepatitis C treatment update*. *Am J Med* 2004; 117: 344-52.
  6. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. *Viral Hepatitis C*. *Lancet* 2003; 362: 2095-100.
  7. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
  8. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
  9. Sünbül M. *HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (eds) *Viral hepatit 2007*. Birinci baskı, *Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını*. İstanbul 2006, ss 208-19.
  10. Aygen B. *Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlar*. Doğanay M, Ünal S, (eds). *Hastane Enfeksiyonları Kitabı*. 1. baskı, *Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara* 2003, ss 855-74.
  11. Lo Re V 3rd, Kostman JR. *Management of chronic hepatitis C*. *Postgrad Med J* 2005; 81: 376-82.
  12. Durmaz R. *HCV mutasyonları*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (eds). *Viral hepatit 2005*. Birinci baskı. *Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını*, İstanbul 2005, ss 170-4.
  13. Dienstag JL, McHutchison JG. *American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C*. *Gastroenterology* 2006; 130: 231-64.
  14. Walsh K, Alexander GJ. *Update on chronic viral hepatitis*. *Postgrad Med J* 2001; 77: 498-505.
  15. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. *A randomized, double-blind trial pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C*. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
  16. 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 randomized trial*. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
  17. Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, et al. *Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C*. *Hepatology* 2001; 34: 1006-11.
  18. Bjoro K, Bell H, Hellum KB, et al. *Effect of combined interferon- $\alpha$  induction therapy and ribavirin on chronic hepatitis C virus infection: a randomized multicentre study*. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 226-32.
  19. Aygen B, Yıldız O, Bostancı F, et al. *Kronik C hepatitinin tedavisinde interferon-alfa-2b indüksiyon tedavisiyle interferon-alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisinin karşılaştırılması*. *Flora* 2004; 9 (3): 189-99.
  20. Şentürk H, Ersöz G, Özaras R, et al. *Interferon-alpha 2b induction treatment with or without ribavirin in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized, controlled trial*. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1124-9.
  21. Van Vlierberghe H, Leroux-Roels G, Adler M, et al. *Daily induction combination treatment with alpha 2b interferon and ribavirin or standard combination treatment in naive chronic hepatitis C patients. A multicentre randomized controlled trial*. *J Viral Hepat* 2003; 10: 460-6.
  22. Tassopoulos NC, Ketikoglou I, Tsantoulas D, et al. *A randomized trial to assess the efficacy of interferon-alpha daily in combination with ribavirin in the treatment of naive patients with chronic hepatitis C*. *J Viral Hepat* 2003; 10: 383-9.
  23. Bruno S, Camma C, Di Marco V, et al. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial*. *J Hepatol* 2004; 41: 474-81.
  24. Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al. *Effect of peginterferon alfa 2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data*. *Hepatology* 2004; 39: 333-42.
  25. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. *Peginterferon-alfa 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.
  26. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. *Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
  27. Dore MP, Fattovich G, Sepulveda AR, Realdi G. *Cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection*. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 897-907.
  28. Sünbül M, Şahbat E, Akkuş M, et al. *İnterferon-alfa tedavisi alan kronik viral hepatitli hastalarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi*. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9(2): 67-71.
  29. Chang CH, Chen KY, Lai MY, Chan KA. *Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1623-32.
  30. 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.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hayati DEMİRASLAN  
Adıyaman Devlet Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Kliniği  
ADİYAMAN  
e-mail: tigin68@hotmail.com