

Kronik Hepatit C Hastalarının Beş Yıllık Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Treatment Results of Patients with Chronic Hepatitis C Followed for Five Years

Sıla Akhan¹, Aynur Aynioğlu¹, Elif Sargın¹, Murat Sayan²

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

²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, PCR Ünitesi, Kocaeli, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada hepatit C virusu (HCV) genotip 1 ile infekte kronik hepatit C (KHC) hastalarındaki son beş yıllık tedavi sonuçlarımızın retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: 2004-2009 yılları arasında KHC tanısı alıp tedavi gören 245 hastanın tedavi sonuçları değerlendirildi. Yan etki ya da diğer nedenlerle hem pegile interferon (PEG IFN) hem de ribavirin dozlarını arka arkaya üç haftadan fazla aksatmamış olan, tedavi süresini tamamlamış, takip randevularına düzenli olarak gelmiş, verileri tam olup çalışmaya dahil edilebilen naif hasta sayısı 98'di. Yapılan karaciğer biyopsisinde kronik karaciğer hastalığı saptanmış ve HCV RNA-pozitif olan hastalara KHC tanısı konularak PEG IFN ve ribavirin tedavisi başlandı. Tedavi sonu yanıt (TSY) alınıp, ancak kalıcı viral yanıt (KVY) elde edilemeyen ve nüks olarak kabul edilen KHC hastalarına, verilen birinci kürde PEG IFN- α 2a aldıysa 2b, 2b aldıysa 2a verilerek ribavirinle birlikte ikinci kür yapıldı.

Bulgular: 98 hastadan 58'ine PEG IFN- α 2a (Grup 1), 31'ine PEG IFN- α 2b (Grup 2) ve 9'una ise yan etki nedeniyle PEG IFN'lerden biriyle başlanıp, diğeriyle devam edilmişti (Grup 3). Erken virolojik yanıt (EVY) açısından Grup 1 ile 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0.12$, $p=0.08$, $p=0.04$), KVY açısından anlamlıydı ($p=0.007$, $p=0.85$, $p<0.001$). Grup 3 ile diğer iki grup arasında ise hem EVY hem de KVY açısından iyileşmeme yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusuydu. İkinci kür sonrasında farklı IFN alan gruplar arasında tedavi yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Genel olarak hangi IFN kullanıldığına bakılmaksızın tedavi başlanan toplam 98 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde, KVY oranı birinci kürle %48 (47/98), ikinci kürle ise %58 (11/19) olarak saptandı.

Sonuçlar: İlk kür sonrasında KVY elde edilemeyen KHC hastalarının yarısından fazlasında ikinci kürden sonra KVY elde edilebilmektedir. Bu nedenle TSY elde edilen hastalarda tedavi süresinin 48 haftadan 72 haftaya uzatılması düşünülebilir.

Klinik Dergisi 2010; 23(2): 39-43.

Anahtar Sözcükler: Pegile interferon- α , ribavirin, kronik hepatit C, hepatit C virusu genotip 1.

Abstract

Objective: In this study, treatment results of patients with chronic hepatitis C (CHC) infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1 followed for five years were evaluated retrospectively.

Methods: Between January 2004 and January 2010, 245 patients treated for CHC were evaluated. Of these, 98 treatment naive patients, who did not skip both pegylated interferon (PEG IFN) and ribavirin doses for more than three consecutive weeks, due to side effects or other reasons, who completed the treatment course, attended regular follow up appointments and with complete follow up data, were included. HCV RNA-positive patients with chronic liver disease established by liver biopsy were diagnosed as CHC, and started on PEG IFN and ribavirin. Patients, whose end of treatment responses (ETR) were obtained without a sustained virological response (SVR), received a second course of treatment with PEG IFN- α 2b plus ribavirin if they had been treated with PEG IFN- α 2a previously, or *vice versa*.

Results: Of the 98 patients, 58 received PEG IFN- α 2a (Group 1) and 31 received PEG IFN- α 2b (Group 2) initially. Nine patients began with one type of PEG IFN and continued with the other type due to intolerance (Group 3). By the end of 3 months, no statistically significant difference was noted between Groups 1 and 2 regarding early virological response (EVR) ($p=0.12$, $p=0.08$, $p=0.04$). There was a statistically significant difference between these groups regarding SVR ($p=0.007$, $p=0.85$, $p<0.001$). Compared to the first two groups, the Group 3 results were significantly different for both EVR and SVR, indicating treatment failure. No statistically significant difference was noted between groups after the second course of treatment. Regardless of the type of IFN used initially, the SVR rate was 48% (47/98) for the first course and 58% (11/19) for the second course of treatment.

Conclusions: A SVR may be obtained after a second course of treatment in almost 50% of the CHC patients without a SVR after the first course. Therefore, extension of the treatment from 48 weeks to 72 weeks may be considered in patients in whom an ETR was obtained. *Klinik Dergisi 2010; 23(2): 39-43.*

Key Words: Pegylated interferon- α , ribavirin, chronic hepatitis C, hepatitis C virus genotype 1.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Sıla Akhan, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Tel./Phone: +90 262 303 75 63 Faks/Fax: +90 262 359 12 12 E-posta/E-mail: cetinakhan@yahoo.com.tr

doi:10.5152/kd.2010.13

Giriş

Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu prevalansı açısından dünyadaki dağılıma bakıldığında, Türkiye %1-1.9 arasındaki dilimde yer almaktadır. Ülkemizde 12 şehir merkezinden ve 58 kırsal yerleşim yerinden 1095 sağlıklı kişi, anti-HCV pozitifliği yönünden incelendiğinde, genel prevalans %2.1 bulunmuş; 40'lı yaşlardan sonra artmaya başlayan yaşa özgü prevalansın, 50-59 yaş grubunda %4.2, 60-69 yaş grubunda %3.4 ve 70-79 yaş grubunda %7.1'e çıktığı belirlenmiştir (1,2).

Kronik hepatit C (KHC) tedavisi konusunda pegile interferon (PEG IFN)- α ve ribavirin kombinasyonu üzerinde bir konsensusa ulaşılmıştır. Bu tedavi rejimine karşın en dirençli genotip olan HCV genotip 1 için halen kalıcı viral yanıt (KVV) oranı yaklaşık %50 dolaylarındadır (3). Bu çalışmada HCV genotip 1 ile infekte KHC hastalarındaki son beş yıllık tedavi sonuçlarımızın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

2004-2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniğinde KHC tanısı alıp, tedavi gören hastaların tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. KHC tanısı, en az altı aydır bilinen anti-HCV pozitifliği olan ve HCV RNA-pozitif olması temel alınarak yapılan karaciğer biyopsisinde kronik karaciğer hastalığı saptanarak konulmuştu. Çalışmaya yalnız HCV genotip 1 ile infekte hastalar alındı. Hastalarda tedavi öncesi ALT, AST, alkalen fosfataz, γ -glutamil transferaz, üre, kreatinin, bilirübinler, albümin/globülin oranı, trombositler, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, HBsAg, anti-HBs, anti-HDV, anti-HIV ve otoantikörler bakıldı. Koinfeksiyonu olanlar, dekompanse siroz tanısı alanlar ve otoimmün hepatitler çalışmaya alınmadı. Yan etki ya da diğer nedenlerle hem PEG IFN- α hem de ribavirin dozlarını arka arkaya üç haftadan fazla aksatmamış olan, tedavi süresini tamamlamış, takiplerine gelmiş, verileri tam olan naif hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara, Sağlık Uygulama Tebliği'nin izin verdiği ölçüde PEG IFN- α ve ribavirin tedavisi başlanması temel alındı.

PEG IFN- α 2a (180 μ g/hafta) veya PEG IFN- α 2b (1.5 μ g/kg/hafta) subkütan haftada bir kez 48 hafta boyunca uygulandı. Ayrıca oral ribavirin (800-1200 mg/gün) verildi. Tedavi yanıtları HCV RNA düzeylerine göre nitelendi. Tedavinin ilk üç ayında HCV RNA en az 2 log düşme gösterirse veya negatifleşirse, bu yanıt erken virolojik yanıt (EVY); tedavi süresi sonunda HCV RNA'nın negatif olması, tedavi sonu yanıt (TSY); tedavi sonlandıktan sonraki altıncı ayda HCV RNA hâlâ negatifse, bu durum kalıcı viral yanıt (KVV) olarak değerlendirildi. TSY elde edilip, KVV elde edilemeyen hastalar, nüks kabul edildi. Bu hastalarda, birinci kürde PEG IFN- α 2a verildiyse 2b, 2b verildiyse 2a ile ikinci bir kür yapıldı. İkinci kürü tamamlamayanlar çalışma dışında bırakıldı.

HCV RNA izolasyonu, "real time" (gerçek zamanlı) PCR ve genotip tayini: Hastadan alınan kan santrifüjle 800-1600xg 20 dakika çevrilerak serumu ayrıldıktan sonra, polipropilen tüpe aktarıldı ve -70°C'de 72 saate kadar çalışılmak üzere saklandı. Viral genomun 5' ucundaki transkripsiyon olmayan bölgenin primerleri kullanılarak ters transkripsiyon PCR ile HCV RNA kantitasyonu ve genotip için de tipe spesifik primerler kullanılarak genotip tayini gerçekleştirildi. Serum HCV RNA

düzeyleri için "COBAS AMPLICOR HCV Monitor 2.0" (Roche Diagnostics) kullanıldı (4).

İstatistiksel yöntem: Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS v. 15.0 programı kullanıldı. Ölçülebilir değerler, ortalamaya \pm SD olarak ifade edildi. RNA düzeylerinin yaşa ve cinsiyete göre karşılaştırılmasında, lojistik regresyon analizi; demografik verilerin analizinde, tek yönlü varyans analizi ve *post hoc* Tukey testi; tedavi başarısını karşılaştırırken de χ^2 , Fisher'in kesin χ^2 ve Yates χ^2 testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

KHC nedeniyle tedavi başlanan 98 hastanın 58'inde PEG IFN- α 2a (Grup 1), 31'inde PEG IFN- α 2b (Grup 2) ve 9'unda ise yan etki nedeniyle birinden diğerine geçilmek suretiyle iki PEG IFN- α 'dan biri kullanılmıştı (Grup 3). Yaş ortalamaları Grup 1'de 53.04, Grup 2'de 48.73 ve Grup 3'te 57.17 idi.

Üç hasta grubunda elde edilen 48 haftalık tedavi yanıtlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 1'de, HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması ise Şekil 1'de gösterilmiştir.

Üçüncü aydaki EVY, Grup 1'de %81, Grup 2'de %71 ve Grup 3'te ise %44 iken Grup 1 ile 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.12$, $p=0.08$, $p=0.04$). Grup 3 ile diğer iki grup arasında ise EVY açısından iyileşmeme yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusuydu.

Tedavinin altıncı ayında HCV RNA'nın negatifleşmesi açısından bakıldığında, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.18$, $p=0.73$, $p=1.00$).

HCV RNA'nın 12. aydaki negatifleşmesine bakıldığında, TSY oranı, Grup 1'de %86, Grup 2'de ve Grup 3'te ise %72 olarak saptandı ve TSY açısından Grup 1 ile diğer iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.033$, $p=0.59$, $p=0.07$).

HCV RNA, tedavi sonlandıktan sonraki altıncı ayda KVV oranları değerlendirildiğinde ise, Grup 1'de %50, Grup 2'de %43 ve Grup 3'te %33 olmak üzere, Grup 1 ile Grup 2 için, aradaki fark Grup 1 lehine belirginleşmişti ($p=0.007$, $p=0.85$, $p < 0.001$). Ancak Grup 3 ile diğer iki grup arasında KVV açısından iyileşmeme yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark söz konusuydu.

Toplam 98 hastanın tedavi sonuçları değerlendirildiğinde, KVV oranı %48 (47/98) olarak bulundu.

PEG IFN- α 2a ile 21 hastada (%36), 2b ile ise 9 hastada (%29) TSY elde edilmesine karşın KVV oluşmadı. Nüks kabul ettiğimiz bu hastaların 19'u, ikinci kürlerini tamamladı. Hasta, ilk kürde PEG IFN- α 2a aldıysa 2b, 2b aldıysa 2a verilmesi temel alındı. Bu hastaların 9'u PEG IFN- α 2a, 6'sı PEG IFN- α

Tablo 1. Üç Hasta Grubunda Elde Edilen 48 Haftalık Tedavi Yanıtlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Gruplar	3. Ay	6. Ay	12. Ay	Tedavi Sonrası 6. Ay
Grup 1 (n=58)	$p=0.12$	$p=0.18$	$p=0.033^*$	$p=0.007^*$
Grup 2 (n=31)	$p=0.08$	$p=0.73$	$p=0.59$	$p=0.85$
Grup 3 (n=9)	$p=0.04^†$	$p=1.00$	$p=0.07$	$p < 0.001^†$

*İyileşme yönünde anlamlı fark

†İyileşmeme yönünde anlamlı fark

2b ve 4'ü her ikisini dönüşümlü olarak kullanmıştı. Bu son grupta ikinci kür, ilk aldığı PEG IFN- α çeşidiyle yapıldı.

Nüks eden olgularda ikinci kürle elde edilen tedavi yanıtlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 2'de; HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması ise Şekil 2'de gösterilmiştir.

İkinci kürün tedavi yanıtları açısından üçüncü aydaki EVY ($p=1.00$, $p=1.00$, $p=0.53$), altıncı aydaki HCV RNA negatifleşmesi ($p=0.61$, $p=1.00$, $p=0.57$), 12. aydaki ($p=0.41$, $p=1.00$, $p=1.00$) TSY ve tedavi sonrası 6. aydaki ($p>1.00$) KVV açısından farklı IFN alan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Birinci kürdekinden farklı olarak, TSY elde edilen hastalarda ($n=11$), tedavisiz izlendikleri 6 ay boyunca nüks olmadı ve toplam %58 (11/19)'lik bir KVV oranı elde edildi.

Hastaların HCV RNA düzeyleri 1000-110 000 000 İÜ/ml arasında değişmekteydi. Başlangıçtaki HCV RNA düzeyi, 98 hastanın %64'ünde 600 000 İÜ/ml'den yüksek; %36'sında ise 600 000 İÜ/ml'den düşüktü. İlk grupta tedavi sonrası altıncı aydaki HCV RNA negatifleşme oranı %46 iken; ikinci grupta %49 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.99$).

İrdeleme

KHC tedavisinde IFN kullanımı, 1986'da Hoofnagle ve arkadaşları (5) tarafından ALT düzeylerini normale getirdiğinin gösterilmesiyle gündeme gelmiştir. O dönemde henüz HCV tanımlanmadığından KHC non-A non-B hepatit olarak bilinmekteydi. Daha sonra rekombinan IFN'nin, PCR ile araştırılan HCV RNA'yı negatifleştirdiği de gösterilince IFN, KHC tedavisinde kullanım alanına girmiştir. KVV oranları, standard IFN'nin verilmesiyle 6 ayda %6, 12 ayda %16 iken; IFN + ribavirin verilmesiyle 6 ayda %34, 12 ayda %42 şeklinde olmak üzere yıllar içinde belirgin bir artış göstermiştir. 2001'de PEG IFN dönemi başlayınca, KVV oranı, PEG IFN 12 ay tek başına verildiğinde %39, ribavirinle birlikte verildiğinde ise %54-56'lara ulaşmıştır. Böylelikle günümüzde kronik hepatit B tedavisinde bir şifadan söz etmenin güçlüğüne karşılık, KHC infeksiyonunda iki hastadan birinde kalıcı yanıt elde etmek mümkün hale gelmiştir (6,7).

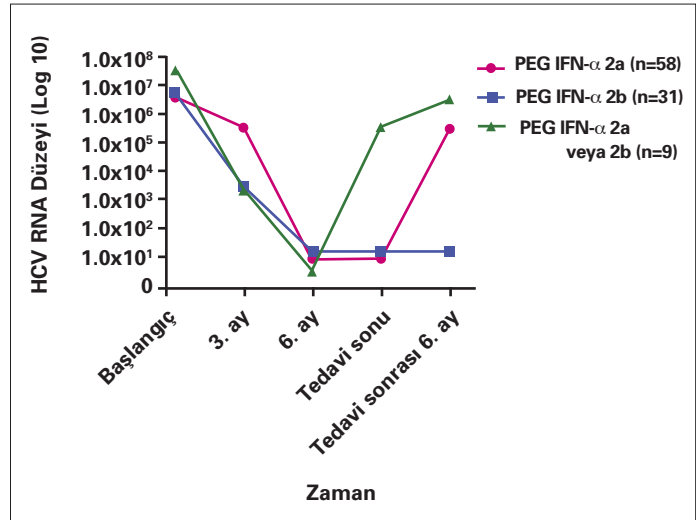
Klinik kullanımda olan farklı farmakokinetik özelliklere sahip iki çeşit PEG IFN vardır. PEG IFN'ler, standard IFN'lere göre klinik etkinliği yaklaşık %10 oranında artırmaktadır. PEG IFN- α 2a, yapısında 40 kDa polietilen glikol (PEG) zincirini, IFN- α 2a molekülündeki lizin rezidülerine stabil amid bağlarıyla kovalan olarak bağlı bir biçimde barındırır. Dolaşımda intakt bir molekül olarak bulunur. Buna bağlı olarak dağılım hacmi çok sınırlıdır. Yarılanma ömrü uzundur ve vücut ağırlığından bağımsız olarak haftada bir kez kullanılır. PEG IFN- α 2b ise yapısındaki lineer 12 kDa PEG zincirini, IFN- α 2b molekülündeki histidin-34'e stabil olmayan üretan bağıyla kovalan bağlanmış olarak barındırır. İlaç vücuda injekte edildikten sonra aktif PEG IFN- α 2b halini alır. PEG IFN- α 2b'nin, nispeten daha kısa bir yarılanma ömrü vardır ve dozun vücut ağırlığına göre ayarlanması gerekir (8,9).

KHC tedavisinde ribavirinle kombine olarak kullanılan PEG IFN'lerin hastalarımızdaki başarı oranlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Her iki IFN arasında EVY ve altıncı aydaki HCV RNA negatifleşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, TSY ve KVV değerlendirildiğinde PEG IFN- α 2a'nın etkinliğinin daha yüksek olduğu bulun-

muştur (Tablo 1 ve Şekil 1). İki interferonun etkinliğini bire bir karşılaştıran randomize kontrollü çalışma arandığında, IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) çalışması, hasta sayısının yüksekliğiyle ($n=3070$) önemli bilgiler vermektedir. Naif HCV genotip 1 ile infekte hastalarda çok merkezli ve randomize olarak üç kolda yürütülmüş olan bu çalışmada ribavirinle birlikte verilen PEG IFN- α 2a ve 2b (1.5 μ g/kg/hafta verilen kol) tedavileri arasında KVV açısından fark (%40.9/%39.8) bulunmamıştır (10). Beş yıllık verilerimizin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmamızda ise IDEAL çalışmasına göre hasta sayımız çok daha azdır ve PEG IFN- α 2a kullanmış olan hasta sayısı, 2b alan hastalara göre daha fazladır.

IDEAL çalışmasında nüks oranları PEG IFN- α 2a ve 2b için sırasıyla %31.5 ve %23.5 olarak saptanmıştır (10). Bu bizim çalışmamız için de geçerlidir (%36'ya %29). Günümüzde nüks karşısında aynı tedavinin tekrar verilmesi dışında bir seçenek ne yazık ki bulunmamaktadır. İlk kürde TSY elde edilip, HCV RNA negatifleşmiş, ancak KVV açısından izlendiği tedavisiz dönemde tekrar HCV RNA'sı pozitifleşenler, ikinci kürden yarar görmesi daha olası olan hastalardır (11). Tedavide yapılabilecek tek değişiklik, ilkin PEG IFN- α 2a verildiyse, ikinci kürde 2b ya da tam tersi şeklinde olmaktadır. Sonuçlarımız ikinci kürde oldukça yüz güldürücü olmuştur. Burada belirleyici noktanın, ikinci kürün, ilk kürden yarar görerek birinci yılın sonuna HCV RNA-negatif olarak ulaşmış hastalara verilmesi olduğunu düşünüyoruz.

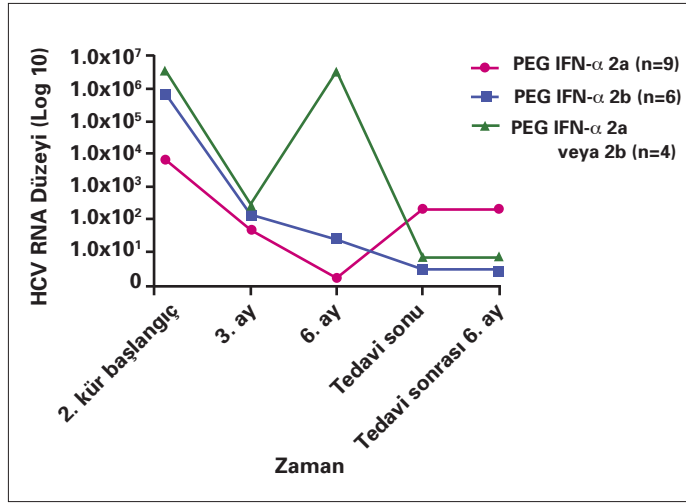
Tedavi yanıtını etkileyen faktörlerin başında yer alan genotipin yanı sıra, başka birçok faktör de (başlangıç HCV RNA'nın



Şekil 1. Üç hasta grubunda elde edilen tedavi yanıtlarının HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması.

Tablo 2. Nüks Eden Olgularda İkinci Kürle Elde Edilen Tedavi Yanıtlarının İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması

Pegile Interferon- α	3. Ay	6. Ay	12. Ay	Tedavi Sonrası 6. Ay
PEG IFN- α 2a (n=9)	$p=1.00$	$p=0.61$	$p=0.41$	$p>1.00$
PEG IFN- α 2b (n=6)	$p=1.00$	$p=1.00$	$p=1.00$	$p>1.00$
PEG IFN- α 2a/2b (n=4)	$p=0.53$	$p=0.57$	$p=1.00$	$p>1.00$



Şekil 2. Nüks eden olgularda ikinci kürle elde edilen tedavi yanıtlarının HCV RNA düzeylerine göre karşılaştırılması.

<600 000 İÜ/ml olması, yaş ortalamalarının yüksek olmaması, hastalarda biyopsi yapılmış ve siroz olmadıklarının biliniyor olması vb.) etkili olabilir. Çalışmamızda başlangıç HCV RNA sayısının 600 000 İÜ/ml'den düşük ya da yüksek olmasının KVV oranları üzerinde bir etkisi bulunmamıştır.

Çeşitli çalışmalarda yeniden tedaviyle farklı başarı oranları bildirilmektedir (12-16). Jensen ve arkadaşları (17), PEG IFN-α 2b tedavisine yanıtız kalan hastaları, ribavirine farklı dozlarda ekledikleri PEG IFN-α 2a ile yeniden 48 ve 72 hafta süreyle tedavi etmişlerdir. Öncelikle 360 µg/hafta dozuyla 12 hafta indüksiyon yapıp, 180 µg/hafta olarak devam ettikleri, tedavi süresini 48 ve 72 hafta sürdürdükleri iki grup ve 180 µg/hafta olarak 48 ve 72 hafta süreyle tedavi ettikleri iki grup daha olmak üzere toplam dört kollu olarak yürüttükleri çalışmalarında, yeniden tedavi edilen hastalarda tedavi süresinin 48 haftadan 72 haftaya uzatılmasının daha efektif sonuçlar getireceğini saptamışlardır. Bununla birlikte çalışmalarında elde ettikleri KVV oranları oldukça düşüktür (360 µg/hafta ve 72 hafta %16; 360 µg/hafta ve 48 hafta %7; 180 µg/hafta ve 72 hafta %14; 180 µg/hafta ve 48 hafta %9). Ancak burada önemli bir nokta, çalışmaya en az 12 hafta PEG IFN-α 2b ve ribavirinle tedavi edilmiş hastaların dahil edilmiş olmasıdır. Yanıtız dediğimiz grup, EVY bile elde edilmemiş olan hastaları da içermektedir. Bugün için biliyoruz ki tedaviye en başından beri yanıt vermeyenler en dirençli grubu oluşturur. Yeniden tedaviden en çok yarar görecekt olan hastalar, birinci kürünü 48 hafta olarak tamamlamış ve tedavi sonunda HCV RNA-negatif olan, ancak KVV oluşturamayıp tedaviden sonraki ilk 6 ayda nüks edenlerdir. Çalışmamızda yeniden tedavi verdiğimiz hastalar, yanıtız grup olmayıp, nüks edenler olduğu için, yeniden tedavide başarı oranımız çok daha yüksektir. Mathew ve arkadaşları (11) da yeniden tedavi ettikleri HCV genotip 1 ile infekte hastalardan primer yanıtızlarda elde ettikleri %8 KVV oranına karşılık, nüks edenlerde %34 oranına ulaşmışlardır.

Awad ve arkadaşları (18)'nin meta-analizi 12 randomize klinik çalışmayı ve 5008 hastayı içermektedir. Bu meta-analizde ribavirinle birlikte uygulanan PEG IFN-α 2a ve 2b kombinasyonu ile elde edilen KVV oranları sırasıyla %47 ve

%41 olarak bulunmuş; aradaki farkın PEG IFN-α 2a lehine istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir ($p=0.004$).

Sonuç olarak, KVV temel alındığında, KHC hastalarındaki tedavi başarısı, PEG IFN-α 2a ile 2b'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak TSY elde edilip KVV oluşturamayan gruba baktığımızda, PEG IFN-α 2a ile, 2b'ye göre daha yüksek oranda nüks görülmektedir. TSY elde edilip nüks gösteren hastalar da ikinci kürden yarar görmekte ve hastaların yarısından fazlasında KVV elde edilebilmektedir. Bu sonuçlar, ileride yapılacak çalışmalarla desteklenirse, TSY elde edilen hastalarda tedavi süresinin 48 hafta yerine 72 hafta olması düşünülebilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klimik Derg.* 2009; 22(2): 38-43.
2. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi - yayınların irdelenmesi. *In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. Viral Hepatit 2007.* Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
3. Akhan SC. Hepatit C virusu *In: Willke Topçu A, Söyletler G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008: 1911-29.
4. Akhan SC, Kalender B, Ruzgar M. The response to pegylated interferon-alpha 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Infection.* 2008; 36(4): 341-4.
5. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1986; 315(25): 1575-8.
6. Sokal EM, Bourgeois A, Stéphenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010; 52(6): 827-31.
7. Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol.* 2010; 52(6): 832-8.
8. Foster, Graham R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-[alpha]-2a and peginterferon-[alpha]-2b. *Drugs.* 2010; 70(2): 147-65.
9. Sasase N, Kim SR, Kudo M, et al. Outcome and early viral dynamics with viral mutation in PEG-IFN/RBV therapy for chronic hepatitis in patients with high viral loads of serum HCV RNA genotype 1b. *Intervirology.* 2010; 53(1): 49-54.
10. McHutchison J, Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2008; 15(7): 475-81.
11. Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity T. Sustained viral response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. *Dig Dis Sci.* 2006; 51(11): 1956-61.
12. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009; 361(6): 580-93.
13. Cheruvattath R, Rosati MJ, Gautam M, Vargas HE, Rakela J, Balan V. Pegylated interferon and ribavirin failures: is retreatment an option? *Dig Dis Sci.* 2007; 52(3): 732-6.
14. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 2453-62.

15. Gurusamy KS, Tsochatzis E, Xirouchakis E, Burroughs AK, Davidson BR. Antiviral therapy for recurrent liver graft infection with hepatitis C virus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD006803.
16. Ceylan B, Fincancı M, Müderrisoğlu C, Eren G, Soysal F. Kronik HCV enfeksiyonlu olgularda HBV/HCV koinfeksiyonlu olguların pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedaviye erken virolojik yanıt açısından karşılaştırılması. *Klimik Derg.* 2008; 21(3): 97-100.
17. Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, *et al.* Retreatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon alpha 2b: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150(8): 528-40.
18. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology.* 2010; 51(4): 1176-84.