ARAŞTIRMA/ORIGINAL ARTICLE

Gülhane Tıp Derg 2015;57: 373-377
© Gülhane Askeri Tıp Akademisi 2015
doi: 10.5455/gulhane. 157282

Kronik hepatit C hastalarında antiviral tedaviye yanıtta etkili olabilecek parametrelerin değerlendirilmesi

İlhan Cebeci(*), Alpaslan Tanoglu(**), Fatih Şahiner(***), Melih Özel(**), Kemal Öncü(**), Yusuf Yazgan(**), Ahmet Kemal Gürbüz(**), Levent Demirtürk(**),

ÖZET

Kronik hepatit C enfeksiyonu; karaciğer sirozu ve hepatoselüler kanser (HSK) ile yakın ilişkisi nedeni ile önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Hepatit C tedavisinde kalıcı viral yanıta etki edecek parametrelerin önceden belirlenmesi, gereksiz ve etkisiz tedavi uygulamalarını engelleyerek kişiye göre en uygun ve maliyet etkin tedavi olanağı sağlayacaktır. Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavinin belirlenmiş dönemlerindeki bazı laboratuvar parametrelerini değerlendirerek, tedavi sonunda kalıcı viral yanıt üzerine olası etkilerini incelemeyi amaçladık. Araştırmamız, yaşları 24 ile 67 arasında değişen ve tamamı PEG-interferon + ribavirin ile tedavi edilmiş toplam 34 kronik Hepatit C enfeksiyonlu hastayı kapsamaktadır. Çalışmada, tedaviye yanıtta etkisinin olabileceği tahmin edilen bazı tedavi öncesi parametreler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, karaciğer enzimleri, lipid profili, HCV-RNA yükü, genotip, karaciğer biyopsi incelemeleri) ile kalıcı viral yanıt arasında ilişki araştırıldı. Bulgularımız daha genç, düşük kilolu, düşük histolojik aktivite ve fibrozis derecesine sahip, GGT düzeyleri ve GGT/ALT oranı düşük, HCV-RNA yükü daha az olan ve erken viral yanıt alınabilen hastalarda kalıcı viral yanıt oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda halen ülkemizde ilk basamak HCV tedavisi olan PEG-interferon alfa-2a ve ribavirin ile uygulanan standart kombine tedavide sonuçların ümit verici olduğunu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Kronik hepatit C enfeksiyonu, kalıcı viral yanıt, antiviral tedavi*

SUMMARY

Evaluation of the parameters that can be effective on the response to antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C

Chronic hepatitis C is an important public health problem due its close relationship with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Prediction of positively effective factors to chronic hepatitis C treatment gives the opportunity for the most appropriate, individualized and cost-effective treatment while preventing unnecessary and uneffective treatment interventions. In this study, we aimed to determine the laboratory parameters before treatment and during treatment and their likely effects on sustained viral response. Thirty-four patients with chronic hepatitis C (age between 24 and 67) who received PEG-interferon + ribavirine treatment were included in the study. The relationship between some pretreatment parameters estimated to have influence on response to treatment (age, sex, body mass index, liver enzymes, lipid profile, HCV-RNA load, genotype, liver biopsy results) and sustained viral response were evaluated in this study. Our results suggest that younger patients with lower body weight, lower histologic activity and fibrosis, lower GGT levels and GGT/ALT ratios, lower HCV-RNA loads and those with early viral response have a higher rate of sustained viral response. We also observed in our study that, currently as a first line HCV treatment in our country, success rates of standard combination therapy in HCV treatment are promising.

Key words: *Chronic hepatitis C, sustained viral response, antiviral treatment*

*Gulhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Bilim Dalı.
**GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Servisi.
***Gulhane Askeri Tıp Akademisi Viroloji Bilim Dalı.

Ayrı Basım İsteği: Alpaslan Tanoğlu
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Servisi.
e-mail: alpaslantanoglu@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: Apr 10, 2014 • Kabul Tarihi: Aug 19, 2014 • Çevrim İçi Basım Tarihi:30 Aralık 2015

Giriş

Hepatit C virüsü (HCV); ölümcül komplikasyonlar doğurabilen, kronikleşme oranı yüksek, henüz koruyucu bir aşı geliştirilememiş olan bulaşıcı bir viral etkendir. Son zamanlarda duyarlı tanı araçlarının kullanıma girmesi, yeni tedavilerin ve tedavi stratejilerilerinin geliştiriliyor olması ve bunun yanında ufukta gözüken yeni ilerlemelerin de işaret ettiği üzere HCV enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi tıbbın hızlı gelişim ve değişim gösteren bir alanıdır. HCV taşıyan hastaların, hayatlarının ileriki yıllarında karşılaşacağı sağlık sorunları ve sağlıklı kişilere bulaştırabilme olasılıkları göz önüne alındığında hastalık bulaşının engellenmesi ve enfekte bireylerin tedavi edilmesi HCV enfeksiyonlarının yönetimindeki temel stratejilerdir (1-3).

HCV'nin enfeksiyöz bir etken olarak tanımlandığı 1989 yılından kısa bir süre sonra HCV enfeksiyonlarının eradikasyonu için interferon alfa tedavisi uygulanmaya başlanmıştır (4). İnterferon alfa monoterapisi ile hastaların sadece %15-20'sinde saptanamayacak düzeyde serum HCV-RNA seviyeleri elde edilebilmiştir. 1990'ların ikinci yarısından itibaren yapılan çalışmalarla, interferon alfa ve ribavirin kombine tedavisi ile daha başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (5,6). Daha sonra 2000'li yılların ortalarında PEG-interferon + ribavirin kombinasyonu kronik HCV tedavisinde kullanıma girmiş ve çok daha yüksek (%42-54) tedavi başarı oranları elde edilmiştir (7,8). Günümüzde kronik hepatit C hastalarının tedavisinde telaprevir ve boceprevir gibi NS3/4A proteaz inhibitörü direkt etkili antiviral ajanların PEG-interferon + ribavirin kombinasyonuna eklendiği üçlü tedavi protokolleri kullanılmaktadır ve bu üçlü kombinasyonlarla kronik HCV tedavisinde başarı oranları %70-80'lere yükselmiştir (9-11).

HCV tedavisinde kullanılan ilaçların muhtemel ciddi yan etkileri ve dikkate değer tedavi maliyetleri nedeni ile gereksiz ilaç uygulanmasının önlenmesi ve maliyet etkin bir protokol izlenmesi büyük önem arz etmektedir. Günümüzde HCV tedavi protokolünün ve süresinin belirlenmesinde dikkate alınması gereken en önemli kriterlerin başında kalıcı viral yanıtta etkili olabilecek tedavi öncesi parametrelerin değerlendirilmesi gelmektedir. Böylece tedavilere bağlı gereksiz komplikasyonlarının engellenmesi ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesi hedeflenmektedir. Örneğin, tedavi süresinin belirlenmesinde yol gösterici olan ve kalıcı viral yanıtın en güçlü yanıt göstergesi olarak kabul edilen tedavi öncesi genotip belirleme bu parametrelerin en önemlilerinden birisidir (12).

Hepatit C tedavisinde kalıcı viral yanıta etki edecek parametrelerin önceden belirlenmesi, gereksiz ve etkisiz tedavi uygulamalarını engelleyerek kişiye göre en uygun ve maliyet etkin tedavi olanağı sağlayacaktır. Çalışmamızda tedavi ön-

cesi ve tedavinin belirlenmiş dönemlerindeki bazı laboratuvar parametrelerini değerlendirerek, tedavi sonunda kalıcı viral yanıta etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta grubu ve çalışma dizaynı

Yerel Etik Kurul onayı (Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara, 1491-552-08/1539-294 sayılı onay) ve her hastadan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra başlanan çalışmaya GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Gastroenteroloji Servisinde tedavi gören, kronik hepatit C enfeksiyonlu toplam 34 olgu dahil edildi. Hastaların tümünde HCV-RNA pozitifliği 6 aydan uzun bir süredir mevcuttu. Üç hasta daha önce tedavi almış olan, fakat nüks görülen hastalardı. Tedaviye başlamadan önce hastaların boy ve ağırlıkları ölçülerek ağırlık/kilo² oranına göre vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastalardan tam kan, sedimantasyon, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT), total bilirübin, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), protrombin zamanı (PTZ), tiroid fonksiyon testleri/otoantikorları ve HCV-RNA testleri için periferik venöz kan örnekleri alındı. Tüm hastalara karaciğer ultrasonografisi ve karaciğer biyopsisi yapıldı. Biyopsiler histolojik fibrozis skorlama sistemi ve modifiye histolojik aktivite indeksine göre değerlendirildi (13). Tedavi kriterlerine uyan genotip 1 hastalara 48 hafta süre ile PEG-interferon alfa-2a 180 µg/hafta ve <75 kg hastalar için Ribavirin 1000 mg/gün veya >75 kg hastalar için 1200 mg/gün; genotip 2 hastalara ise 24 hafta süre ile PEG-interferon alfa-2a 180 µg/hafta ve Ribavirin 800 mg/gün uygulandı. Tedavinin başlamasından sonraki ilk bir ay içerisinde haftada bir kez tam kan sayımı tekrarlandı. Daha sonra tedavi süresince her ay ve tedavinin bitiminde tam kan sayımı ve rutin kan parametreleri değerlendirildi. Tedavinin 12. haftasında, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden 24 hafta sonra HCV-RNA ölçümü yapıldı. HCV-RNA düzeyleri, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji servisi tarafından ticari bir kit (QIAamp Viral RNA Mini kit, QIAGEN, Hilden, Germany) kullanılarak kantitatif real-time PCR yöntemiyle çalışıldı. Böylece hastaların erken viral yanıtları, tedavi sonu yanıtları ve kalıcı viral yanıtları belirlendi. HCV genotipleri ise hastanemiz dışındaki çeşitli üniversite hastaneleri ve özel laboratuvarlarda belirlendi.

Hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri:

Gebelik ve emzirme durumu, ilaçlara karşı bilinen allerji, dekompanse karaciğer hastalığı (bilirübin: >1,5 mg/dl, protrombin zamanı >15 sn – [uluslararası normalleştirilmiş oran (INR):≥1,7], albümin: <3,4 gr/dl, asit, özefagus varis kanaması, hepatik ensefalopati), ciddi hastalık varlığı (koroner, serebrovasküler, nöropsikiyatrik), böbrek yetmezliği, solid organ transplantasyonu hikayesi, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların viral tedaviye yanıt durumuna göre gruplandırılması:

Hızlı viral yanıt: Standart kombine tedavi verilen ve başlangıçta viral yükü düşük olan hastalarda 4. haftanın sonunda HCV-RNA'nın negatif bulunması.

Erken viral yanıt: Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesi veya viral yük miktarının en az 2 log düşmesi.

Tedavi sonu yanıt: Genotipe bağlı olmak üzere 24 veya 48 haftalık tedavilerin sonunda HCV-RNA düzeyi negatif olan hastalar.

Kalıcı viral yanıt: Tedavinin bitiminden 24 hafta (6 ay) sonra HCV-RNA negatif olan hastalar.

İstatistiksel analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra, nicel veriler için normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında Student's t-test ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Tablo I: Kalıcı yanıt varlığına göre hastalarda çeşitli parametrelerin değerlendirilmesi

		Kalıcı Viral Yanıt		p değeri
		Var (+) Ort±SD [medyan]	Yok (-) Ort±SD [medyan]	
st	Yaş	46,05±12,54	57,28±12,32	0,014
st	Ağırlık (kg)	74,30±8,55	76,50±6,44	0,422
st	VKİ	25,75±3,04	26,21±2,04	0,623
st	Lökosit (×10³/µl)	6,72±1,83	6,26±0,91	0,346
st	Hemoglobin (g/dL)	13,64±1,22	13,50±1,17	0,753
st	Trombosit (×10³/µl)	220600±61829,4	212857,14±66413,4	0,730
st	LDL (mg/dL)	88,95±25,89	115,28±36,90	0,031
st	GGT (U/L)	35,10±22,77	93,57±45,48	0,001
mw	GGT/ALT	0,51±0,39 [0,36]	1,43±1,07 [1,21]	0,003
st	AST/ALT	0,65±0,15	0,61±0,12	0,388
mw	HCV-RNA (kopya/ml)	1612525,0 ± 2004099,7 [875000]	4811071,4 ± 2358921,0 [5650000]	0,001
st	Histolojik Aktivite	5,85±1,87	11,07±4,70	0,001
mw	Histolojik Fibrozis	2,20±1,32 [2]	4,57±1,50 [5]	0,001

Kısaltmalar: *st* (Student's t test), *mw* (Mann Whitney U Test), *wi* (Wilcoxon İşaret Testi), Ort (ortalama), SD (standart deviasyon), VKİ (vücut kitle indeksi),

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık ise p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan 34 hastanın yaş aralığı ortalaması 50,67±13,48 olarak bulundu. Hastaların %58,8'inde (20/34) kalıcı viral yanıt görülürken, kalan %41,2'sinde (14/34) tedaviye yanıt alınamamıştır. Tedavi öncesi parametrelerden; hastaların yaş ortalamaları, HCV-RNA düzeyleri, GGT/ALT oranı, LDL ve GGT düzeyleri, histolojik fibrozis skorları ve düşük histolojik aktivite indeksleri ile kalıcı viral yanıt elde edilmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo I). Bununla beraber kalıcı viral yanıt sağlanmış hastaların; kilo ortalamaları, vücut kitle indeksleri, cinsiyetleri, lökosit, hemoglobin ve trombosit düzeyleri ve AST/ALT oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo I).

Erken viral yanıt görülme oranı, kalıcı viral yanıt sağlanabilen ve sağlanamayan hastalarda sırasıyla %90 ve %57,1 olarak bulundu (p<0.05). Tedavi sonu viral yanıt görülme oranı ise kalıcı viral yanıt sağlanabilen ve sağlanamayan hastalarda sırasıyla %100 ve %57,1 olarak bulundu (p<0.01). Kalıcı viral yanıt varlığı ile önceden tedavi varlığı, HCV genotipi ve hepatosteatoz dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05) (Tablo II).

Tablo II: Kalıcı yanıt varlığına göre çeşitli parametrelerin karşılaştırılması

		Kalıcı Viral Yanıt		p
		Var (+) n (%)	Yok (-) n (%)	değeri
□	Cinsiyet			
	Kadın	14 (%66,7)	7 (%33,3)	0,238
	Erkek	6 (%46,2)	7 (%53,8)	
*	Önceden Tedavi			
	Var	2 (%10,0)	1 (%7,1)	1,000
	Yok	18 (%90,0)	13 (%92,9)	
*	Genotip			
	genotip 1B	18 (%90,0)	14 (%100)	0,501
	genotip 2	2 (%10,0)	0 (%0)	
□	Steatoz			
	Yok	14 (%70,0)	7 (%50,0)	
	GR1	5 (%25,0)	4 (%28,6)	0,292
	GR2	1 (%5,0)	3 (%21,4)	
*	Erken Viral Yanıt	18 (%90,0)	8 (%57,1)	0,042
*	Tedavi Sonu Yanıt	20 (%100)	8 (%57,1)	0,002

□: Ki-kare Testi, *:Fisher's Exact Test,

Kalıcı viral yanıt sağlanabilen ve sağlanamayan hastalar karşılaştırıldığında tedavi öncesi AST ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05). Tedavi sonrası AST ve ALT düzeyleri karşılaştırıldığında ise kalıcı viral yanıt görülenler hastaların AST ve ALT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulundu (p<0.01). AST ve ALT düzeylerinde tedavi sonrası görülen düşüş kalıcı viral yanıt görülen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p<0.01), kalıcı viral yanıt görülmeyen olgularda istatistiki olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0.05).

Tartışma

HCV'li olgularda tedaviye yanıtın en iyi göstergesi, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra HCV-RNA'nın negatif bulunmasıdır (14). APASL (Asian Pacific Association for The Study of the Liver) 2007 konsensus raporunda yaş, cinsiyet, HCV genotipi, viral yük ve fibrozis derecesinin tedaviye yanıtı etkilediği belirtilmiştir (15). Bu konsensus raporunu destekler şekilde EASL (European Association for the Study of the Liver) ve AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) Hepatit C tedavi kılavuzlarında HCV genotipi, karaciğerdeki fibrozis derecesi ve viral yükün yanı sıra 40 yaşın altında olmanın ve cinsiyetin kalıcı viral yanıt ile bağımsız olarak olumlu yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir (16,17). Tüm bu tedavi kılavuzlarını destekler nitelikte kadın cinsiyetin zayıf da olsa kalıcı viral yanıtla ilişkili olduğunu ve erkeklere göre daha fazla kalıcı viral yanıt elde edildiğini bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır (18). Bizim çalışmamızda kalıcı viral yanıt elde edilenler ile edilmeyenlerin yaşları kıyaslandığında (sırasıyla ortalama 46,05±12,54 ve 57,28±12,32 yıl) genç hastalarda daha iyi sonuç elde edildiği gözlendi ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (p=0,014). Literatürde 40 yaşın altında olanlarda yanıt oranı daha iyi iken bizim çalışmamızda bu yaş sınırı biraz daha yüksek çıktı. Ancak bizim hastalarımızın yaş ortalamasının yüksek olduğu da dikkate alınmalıdır. Çalışmamızda kadın hastalarda kalıcı viral yanıt elde etme oranı %66,7 olmakla birlikte erkekler ile olan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,238). Bu sonucun olgu sayımızın az olmasıyla ilişkili olduğu kanısındayız.

Tablo III: Kalıcı yanıt varlığına göre çeşitli biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

	Kalıcı Viral Yanıt		
	Var (+) Ort±SD [medyan]	Yok (-) Ort±SD [medyan]	p değeri
Tedavi Öncesi (TÖ) (U/L)	53,60±25,21 [58]	57,64±38,14 [46,5]	0,834 mw
Tedavi Sonrası (TS) (U/L)	25,00±5,47 [24]	55,00±44,34 [37]	0,001 mw
TÖ-TS p değeri	0,001 wi	0,469 wi	
Tedavi Öncesi (U/L)	85,70±43,05 [91,5]	94,93±64,68 [66]	0,847 mw
Tedavi Sonrası (U/L)	27,25±12,70 [25]	82,93±59,42 [66]	0,001 mw
TÖ-TS p değeri	0,001 wi	0,115 wi	

Kısaltmalar: *st* (Student's t test), *mw* (Mann Whitney U Test), *wi* (Wilcoxon İşaret Testi), Ort (ortalama), SD (standart deviasyon), VKİ (vücut kitle indeksi),

APASL, EASL raporlarında ve literatürdeki çeşitli çalışmalarda obezite, diyabetes mellitus veya alkol kullanımına bağlı hepatosteatozlu hastaların, steatozu olmayan hastalara göre interferona daha düşük oranda yanıt verdiklerini gösterilmiştir (15,16,19). Çalışmamızda steatozu olmayan 21 hastanın %66'sında (14/21), grade-1 steatozlu hastaların %55,5'inde (5/9) ve grade-2 steatozlu hastaların %25,0'inde (1/4) kalıcı viral yanıt elde edildi. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,292). Hepatit C tedavi kılavuzlarında,

düşük vücut ağırlığının kombine tedavi ile önceden kalıcı viral yanıt elde etme için prediktif bir değeri olabileceği değerlendirilmektedir (15,16,20,21). Hastalarımızın ağırlıkları ve VKİ'leri incelendiği zaman kalıcı viral yanıt elde edilen ve edilmeyen hastaların ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında (sırasıyla 74,30±8,55 ve 76,50±6,44 kg) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0,422). Ayrıca VKİ açısından da iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (p= 0,623). Bu verilerimiz kilo fazlalığının (VKİ >27 kg/m²) kalıcı viral yanıt ile negatif bir ilişkisinin olmadığını bildiren literatür verileri ile uyumludur (22).

APASL, EASL, AASLD kılavuzlarında ve literatürdeki çeşitli çalışmalarda düşük histolojik aktivite ve düşük fibrozis derecesi olanlarda kalıcı viral yanıt görülme oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15-17,22,23). Çalışmamızda, fibrozis derecesi düşük olanlarda kalıcı viral yanıtı elde edilme oranının daha yüksek olduğunu bulduk (p= 0,001). Ancak çalışmamızda düşük histolojik aktiviteye sahip olan hastalarda daha yüksek oranda kalıcı viral yanıt elde edildiği görüldü (HAİ ortalama 5,85) (p= 0,001). Daha önceden, AST düzeyleri ile kalıcı viral yanıt arasında zayıf bir ilişki olduğu bildirilmiştir (24). Hastalarımızda AST düzeyleri ile kalıcı viral yanıt arasında bir ilişki bulamadık (p= 0,834). Ancak, kalıcı viral yanıt görülen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası AST değerleri incelendiğinde, tedavi sonrasında anlamlı bir şekilde düşme olduğu gözlendi (p= 0,001). Bu kombine tedavinin karaciğer dokusuna olumlu etkisinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Kalıcı viral yanıt elde edilemeyen hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmedi (p= 0,469). Öte yandan, hastalarımızda ALT düzeyleri ile kalıcı viral yanıt arasında anlamlı bir ilişki bulamadık (p=0,847). Akuta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre PEG-IFN + ribavirin tedavisi ve LDL kolesterolün erken viral yanıt ve tedavi sonu yanıtta bağımsız ve önemli bir prediktif değer olduğu belirtilmiştir (25). Çalışmamızda kalıcı viral yanıt görülen hastalarda LDL seviyesi ortalama 88,95 mg/dl bulundu. Ancak diğer yayınların aksine, kalıcı viral yanıt elde edilemeyen hastaların ortalama LDL düzeyleri daha yüksek bulundu (ortalama 115 mg/dl). Bu iki grup karşılaştırıldığında gruplar arası farkın anlamlı olduğu ortaya çıktı (p = 0,031). Öte yandan, Mihm ve arkadaşları düşük GGT/ALT seviyelerinin kalıcı viral yanıtın önemli bir prediktörü olduğunu bildirmişlerdir (26). Çalışmamızda kalıcı viral yanıt görülenlerde GGT düzeylerinde ve GGT/ALT oranında anlamlı derecede düşüklük tespit edildi (p<0,05 ve p = 0,003).

Yapılan birçok çalışmada HCV genotip 2 ve 3 subtipi ile infekte hastalarda daha başarılı tedavi sonuçları elde edildiği, genotip 1a,1b ve 4'de daha az oranlarda yanıt alındığı gösterilmiştir (27,28). Tedavi öncesi viral yük ne olursa olsun, HCV genotipinin kalıcı viral yanıt için en güçlü prediktif değere sahip olduğu bildirilmektedir (29). Hastalarımızın 32'si genotip 1, 2'si genotip 2 idi. Genotip 1 hastaların 18'inde (%56) kalıcı viral yanıt elde edildi ve bu sonuçlarımız genotip üzerine yapılan pek çok çalışma ile benzerlik göstermektedir. Genotip 2 hastaların 2'sinde de (% 100) kalıcı viral yanıt elde edildi. Literatürde, yüksek viral yükün (>400.000-600.000 IU/ml) kalıcı viral yanıt oranını azalttığı belirtilmektedir (19,27). İnterferon bazlı tedaviler ile düşük serum viral yükü (<800.000 IU/ml) olan hastalarda anlamlı derecede daha fazla kalıcı viral yanıt sağlandığı da bildirilmiştir. Ancak, tedaviye yanıtı önceden tahmin ettirebilecek kesin bir HCV-RNA düzeyi yoktur (30). Bizim çalışmamızda, kalıcı viral yanıt elde edilen hastalar incelendiğinde, viral yüklerinin daha düşük olduğu (medyan değerinin 875.000 IU/ml), başarı elde edilemeyen hastaların viral yüklerinin ise daha yüksek (medyan 5.650.000 IU/ml) olduğu gözlendi. Viral yükün kalıcı viral yanıta etkisi araştırıldığında ise düşük viral yüklü hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla kalıcı viral yanıt elde edildiği gözlendi (p = 0,001).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) kılavuzuna göre tedavinin 12. haftasında HCV-RNA negatifleşmesi veya HCV-RNA miktarında 2 log düşme sağlanması, erken viral yanıt olarak bildirilmektedir. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'daki bu değişiklik kalıcı viral yanıt açısından prediktif değeri en yüksek değişkendir (%98) (19,27). Çalışmamızda 34 hastanın 26'sında erken viral yanıt gözlendi (%76). Erken viral yanıt gözlenen 26 hastanın 18'inde kalıcı viral yanıt gözlenirken 8'inde başarı elde edilemedi. Erken viral yanıt elde edilenlerde kalıcı viral yanıt elde edilme olasılığını daha yüksek bulduk. Bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p = 0,042).

Hastalar tedavi sonu yanıt açısından değerlendirildiğinde, 34 hastanın 28'inde tedavi sonunda HCV-RNA negatif olarak tespit edildi. Bu hastaların ancak 20'sinde kalıcı viral yanıt elde edilebildi (% 71). Tedavi sonu yanıtı olan fakat kalıcı viral yanıt elde edilemeyen 8 hastanın 7'sinde erken viral yanıt alınmıştı. Tedavi sonu yanıt ile kalıcı viral yanıt arasındaki ilişki incelendiğinde tedavi sonu yanıt elde edilenlerde anlamlı bir şekilde kalıcı viral yanıt elde edildiği gözlendi (p = 0,002).

Çalışmamızın bazı eksik yönleri mevcuttur. Hasta sayımızın az olması, ağırlıklı olarak genotip 1 hastaların olması ve takip süresinin çok uzun olmayışı eksik yönler olarak sayılabilir. Bu eksik yönlere rağmen uluslararası Hepatit C tedavi kılavuzları ile uyumlu olan ve istatistiksel olarak anlamlı olan sonuçlarımız çalışmamızın değerini ortaya koymaktadır.

Günümüzde halihazırda ülkemizde ilk kez tanı konulan kronik HCV enfeksiyonlu hastalara pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu uygulanmaktadır. HCV nüksü olanlarda ise tedaviye bu kombinasyona ilave olarak proteaz inhibitörleri eklenmektedir. Sonuç olarak, pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu ile yaptığımız çalışmamızda elde ettiğimiz verilere dayanarak; 46 yaşın altında, düşük kilolu hastalarda kalıcı viral yanıt elde etme olasılığının daha yüksek olduğunu, düşük histolojik aktivite ve fibrozis derecesi ile kalıcı viral yanıt arasında ters bir orantı olduğunu ve bu nedenle hastalığın ciddiyetini belirlemek için karaciğer biyopsisi yapılmasının yararlı olabileceğini, GGT ve GGT/ALT değerlerindeki düşüklüğün kalıcı viral yanıt için prediktif değeri olan bir belirteç olarak kullanılabileceğini, HCV-RNA miktarı ne kadar düşük ise kalıcı viral yanıt elde etme ihtimali o kadar yüksek olacağını, erken viral yanıtın, kalıcı viral yanıtta güvenilirliği yüksek, prediktif değere sahip bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Marinho RT, Vitor S, Velosa J. Benefits of curing hepatitis C infection J Gastrointestin Liver Dis. 2014;23:85-90.
2. Saludes V, González V, Planas R, Matas L, Ausina V, Martró E. Tools for the diagnosis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis staging. World J Gastroenterol. 2014;20:3431-42
3. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. Asian J Transfus Sci. 2014;8:19-25
4. Houghton M. The long and winding road leading to the

identification of the hepatitis C virusJournal of Hepatology 2009; 51;939–48

5. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Eng J Med 1998; 339: 1485-92.
6. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised tiral 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.
7. Lieveld FI, van Vlerken LG, Siersema PD, van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. Ann Hepatol. 2013;12:380-91.
8. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. Ann Intern Med. 2013;158:114-23.
9. Pearlman BL. Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care. Lancet Infect Dis. 2012 ;12:717-28.
10. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, et al. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. J Infect Dis. 2013;208:1000-7.
11. Delemos AS, Chung RT. Hepatitis C treatment: an incipient therapeutic revolution. Trends Mol Med. 2014 Mar 10. pii: S1471-4914(14)00023-9.
12. Ilyas JA, Vierling JM. An overview of emerging therapies for the treatment of chronic hepatitis C. Med Clin North Am. 2014;98:17-38.
13. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1: 431-435.
14. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. Clin Pharmacol Ther. 2014;95:78-88.
15. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:615-33.
16. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014;60:392-420.
17. A SPECIAL MEETING REVIEW EDITION: Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From AASLD 2012: The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver DiseasesNovember 9-13, 2012 • Boston, MassachusettsSpecial Reporting on:• Timing and Magnitude of Ribavirin Dose Reduction Do Not Impact SVR Rates with Boceprevir Plus Peginterferon α and Ribavirin• A 12-Week Interferon-Free Treatment Regimen with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333, and Ribavirin Achieves High SVR12 Rates• High Rate of SVR with the All-Oral Combination of Daclatasvir Plus Sofosbuvir with or without Ribavirin• An Interferon-Free, Ribavirin-Free 12-Week Regimen of Daclatasvir, Asunaprevir, and BMS-791325 Achieved High SVR4 RatesPLUS Meeting Abstract Summaries With Expert Commentary by: Fred Poordad, MDUniversity of San Antonio Health Science CenterSan Antonio, Texas. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013;9:1-20.
18. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: standard-of-care treatment. Adv Pharmacol. 2013;67:169-21.
19. Casey LC, Lee WM. Hepatitis C virus therapy update 2013. Curr Opin Gastroenterol. 2013;29:243-9.
20. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al.. PEG-interferon alfa -2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. N. Engl. J. Med. 2002;347:975-82.
21. Pawlotsky JM. Treatment of chronic hepatitis C: current and future. Curr Top Microbiol Immunol. 2013;369:321-42.
22. Gheorghe L, Iacob S, Sporea I, et al. Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of Peg-IFN alpha 2b and Ribavirin in real-life healthcare setting. J Gastrointestin Liver Dis. March 2007;16:23-9.
23. Jay H. Hoofnagle, M.D., and Leonard B. Seeff, M.D. PEG-interferon and Ribavirin for chronic hepatitis C. The N. Engl. J. Med. 2006;355:2444-51.
24. Gavier B, Martinez- Gonzalez MA, et al. Viremia after one month of interferon therapy predicts treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 1997;113:1647-53.
25. Akuta N, Suzuki F. Predictor of viral kinetics to PEG-interferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. Journal of Medical Virology 2007;79: 1686-1695
26. Mihm S, Hartmann H, Fayyazi A, Ramadori G. Preferential virological response to interferon alpha 2a in patients with chronic hepatitis C infected by virus genotype 3a and exhibiting a low GGT/ALT ratio. Dig Dis Sci 1996;41:1256-1264.
27. Tran TT. A review of standard and newer treatment strategies in hepatitis C. Am J Manag Care. 2012;18(14 Suppl):S340-9
28. Bourlière M, Wendt A, Fontaine H, Hézode C, Pol S, Bronowicki JP. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients with cirrhosis. Liver Int. 2013;33:46-55.
29. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, et al. PEG-interferon alfa-2a (40 KD) (pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. J Hepatol 2002;36:3.
30. National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus Development Conference panel statement: management of Hepatitis C. Hepatology 1997;26:2s-10s.