

## KRONİK HEPATİT C VİRUS İNFEKSİYONLU OLGULARDA PEGİLE İNTERFERON VE RİBAVİRİN TEDAVİSİNE VİROLOJİK YANITI BELİRLEYEN FAKTÖRLER

### VARIABLES PREDICTING VIROLOGIC RESPONSE TO PEGILATED INTERFERON AND RIBAVIRIN TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Bahadır CEYLAN<sup>1</sup>, Muzaffer FİNCANCI<sup>1</sup>, Cüneyt MÜDERRİSOĞLU<sup>2</sup>, Gülhan EREN<sup>1</sup>, Ferda SOYSAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği; İstanbul

<sup>2</sup> Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği; İstanbul

**Anahtar Sözcükler:** Kronik hepatit C enfeksiyonu, sağaltım, pegile interferon, ribavirin

**Keywords:** Chronic hepatitis B infection, treatment, pegilated interferon, ribavirin

Geliş: 09 Şubat 2010

Kabul: 10 Şubat 2010

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, pegile interferon ve ribavirinle tedavi edilen kronik hepatit C virus (HCV) enfeksiyonlu hastalarda erken virolojik yanıt (EVY) ve kalıcı virolojik yanıtı (KVY) belirleyen tedavi öncesi bağımsız değişkenleri incelemektir. Bu geriye dönük çalışmaya Ocak 2001 ile Ocak 2006 arasında kiloya göre ayarlanmış dozlarda pegile interferon ve ribavirin verilmiş 98 kronik HCV enfeksiyonlu olgu alındı. Olgular ya ilk defa defa tedavi alıyordu ya da daha önceden standart interferon ve ribavirinle tedavi edilmişti. Hepatit C virus genotip 1 ve 4 olan olgulara 48 hafta; HCV genotip 2 ve 3 olan olgulara 24 hafta tedavi verildi. Erken virolojik yanıt 12. haftada serum HCV RNA düzeyinde en az 2 log düşme veya negatifleşme ve KVY tedavi sonrası takipte altıncı ay sonunda HCV RNA' da negatifleşme olarak tanımlanmak üzere virolojik yanıt oranları değişik haftalarda değerlendirildi. Tedavi öncesi yaş, cinsiyet, vücut-kitle indeksi (VKİ), fibroz skoru, histopatolojik aktivite indeksi (HAİ), HCV genotipi, HCV RNA titresini, alkol kullanımı, serum ALT (alanin transaminaz) düzeyleri, pegile interferon ve/veya ribavirin dozunda azaltma olması ve önceden alınan standart interferon ve ribavirin tedavisi sonrası relaps olmasının pegil interferon ve ribavirin tedavisi alan kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda KVY üzerindeki etkisi incelendi. Olguların % 84' ünde (97 kronik HCV enfeksiyonlu hastanın 82'sinde) EVY ve % 59'unda (84 kronik HCV enfeksiyonlu hastanın 34'ünde) KVY elde edildi. Tek yönlü analizde cinsiyetle KVY arasında ilişki bulundu. Çok yönlü lojistik regresyon analiziyle KVY ve EVY'ı etkileyen bağımsız değişken bulunamadı. EVY gösteren olguların KVY oranları (% 72) EVY göstermeyen olgulardan (% 10) daha fazlaydı (p< 0.005). Onikinci haftada elde edilen EVY' ın KVY üzerindeki negatif prediktif değeri % 90 idi. Bulgularımız üçüncü ayda yapılan kantitatif virolojik değerlendirme sonucu ile KVY elde edilmesi olası hastaların belirlenebileceğini göstermektedir.

## SUMMARY

The aims of this study were to assess baseline predictive factors associated with early virologic response (EVR) and sustained virologic response (SVR) in patients with chronic hepatitis C treated with pegilated interferon alpha and ribavirin. This retrospective study included 98 patients with chronic hepatitis C treated with individualized weight-based dosing regimen for pegilated interferon alpha and ribavirin on an out-patient basis between January 2001 and January 2006. The patients had been naive or previously treated with standard interferon and ribavirin. The patients with genotype 1 and 4 were treated for 48 weeks and patients with genotype 2 and 3 were treated for 24 weeks. Virological response rates at different weeks were investigated, with EVR defined as serum HCV RNA undetectable or decrease by  $>/= 2 \log (10)$  after 12 weeks and SVR defined as HCV RNA undetectable at week 24 of follow-up. We investigated the predictive value of baseline age, gender, body-mass index, fibrosis score, histopathologic activity index, HCV genotype, titers of HCV RNA, alcohol abuse, serum ALT levels, pegilated interferon and/or ribavirin dose reduction, relaps after a course of standard interferon and ribavirin on SVR in HCV infected patients treated with pegilated interferon alpha and ribavirin. Early virologic response was achieved in 84 % (in 82 of 97 patients with chronic HCV infection) of and SVR in 59 % (in 34 of 84 patients with chronic HCV infection) patient. In univariate analysis, gender were associated with SVR. From multivariate logistic regression analysis of all patients, we did not found independent predictors for SVR and EVR. The SVR rates

(72 %) of patients who had achieved EVR were significantly higher than those (10 %) of patients who had not achieved EVR ( $P < 0.005$ ). The negative predictive value of an early virological response at week 12 on SVR was 90 %. Our results indicate quantitative virological assessment after 3 months may identify patients who are more likely to reach SVR.

## GİRİŞ

Kronik Hepatit C Virus (HCV) infeksiyonunun standart tedavisi pegile interferon ve ribavirinin genotipe göre değişen sürelerde birlikte verilmesidir (1). Bu tedavi ile kalıcı virolojik yanıtın genotip 1 için % 42-60 ve genotip 2-3 için % 80-90 oranlarında olduğu bildirilmiştir (2).

Kronik HCV infeksiyonunda tedaviye kötü yanıtı belirleyen viral faktörlerin HCV genotipinin 1 olması, yüksek viral yük ve yavaş virolojik yanıt; hastaya bağlı faktörlerin ise yüksek vücut ağırlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet, tedavi öncesi karaciğer fibroz skorunun yüksek olması ve tedaviye uyumsuzluk olduğu ileri sürülmüştür (3). Kalıcı virolojik yanıtı etkileyen faktörleri bilmek alınabilecek en iyi tedavi yanıtını elde etmek için standart tedavide değişikliğe gitme şansını verecektir.

Bu çalışmanın amacı, kronik HCV infeksiyonlu olgularda pegile interferon ve ribavirinden oluşan tedaviye tedavinin üçüncü ayı sonu ve tedavi sonrası altıncı ayda virolojik yanıtı belirleyen bağımsız değişkenlerin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kronik Hepatit Polikliniği'nde 2001-2006 tarihleri arasında takip edilen ve kronik HCV infeksiyonu tanısı konularak pegile interferon ve ribavirinden oluşan tedavi verilen erişkin olguların dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi.

İlaçların yan etkileri nedeniyle tedavisi kesilen olgular ve takipten kendi isteğiyle ayrılan olgular çalışmaya alınmadı.

Aktif hepatit B Virus (HBV) ve Hepatit D Virus (HDV) infeksiyonu olanlar, intravenöz uyuşturucu kullanımı, malignite, gebelik ve oto-immun hepatiti olan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların boy, kilo, cinsiyet, tedavi öncesi, tedavinin üçüncü ayı, 12. ayı ve tedavi bittikten altı ay sonra PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile HCV RNA titresini, HCV genotip (Innolipa HCV II kit, Bayer Diagnostics, ABD), tedavi öncesi serum ALT düzeyi, karaciğer biyopsisinde histopatolojik aktivite indeksleri ve fibroz skoru bilgileri dosya bilgilerinden kaydedildi. Vücut-kitle indeksi kilogram cinsinden vücut ağırlığı metre cinsinden boyun karesine bölünerek bulundu.

Hepatit C virus-RNA ölçümü için Versant HCV RNA 3.0 Assay (bDNA, Bayer Corporation Diagnostics, ABD, saptama aralığı 615-7690000 Ü/ml) veya Cobas TaqMan HCV test v 2.0 (saptama aralığı 25-391000000 Ü/ml) kullanıldı.

Olgular başlangıç HCV RNA titresini  $\geq 2$  milyon kopya/ml olanlar ve  $< 2$  milyon kopya/ml olanlar olarak iki gruba ayrıldı.

Serum ALT düzeyi normal sınırın üst sınırını geçen olgular yüksek ALT'li grup olarak tanımlandı.

Olgular saptanan HCV genotipine göre genotip 1 ve 4'e sahip olanlar ve genotip 2 ve 3'e sahip olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Karaciğer biyopsi örneklerinde histopatolojik aktivite indeksi modifiye Knodell skoru kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede 4 parametre (periportal nekroz, portal inflamasyon, fibrozis ve intralobular nekroz) 0'dan 4'e kadar derecelendirildi. Bu skorlama sisteminde toplam skorun 2 veya daha küçük olduğu vakalar normal kabul edilirken; en kötü skorda 16 olarak belirlendi. Fibroz skorunun 4 olması ise siroz olarak kabul edildi. Olgular fibroz skoru 0-1 olan ve 2-3-4 olan olgular olarak iki gruba ayrıldı. Olgular ayrıca fibroz skoru 0-1-2-3 olan ve 4 olan olgular olarak iki gruba daha ayrıldı.

Tedavi süresinin % 80'inden fazla süre ile olması gereken dozun % 80'inden fazla dozda pegile interferon alan olgular yeterli süre interferon almış olgular olarak kabul edildi.

Tedavi süresinin % 80'inden fazla süre ile olması gereken dozun % 80'inden fazla dozda ribavirin alan olgular yeterli süre ribavirin almış olgular olarak kabul edildi.

Tedaviye üçüncü ayda virolojik yanıt pegile interferon ve ribavirinden oluşan kombine tedavinin üçüncü ayı sonunda PZR yöntemi ile HCV RNA negatifleşmesi; kalıcı virolojik yanıt ise bu tedavi bittikten altı ay sonra PZR yöntemi ile HCV RNA negatifliğinin devam etmesi olarak tanımlandı.

Tedavinin üçüncü ayı sonunda virolojik yanıtı olan ve olmayan olgular ve ayrıca kalıcı viral yanıtı olan ve olmayan olgular yaş, cinsiyet, VKİ, karaciğer biyopsisinde HAI ve fibroz skoru, HCV genotipi, tedavi öncesi serum HCV RNA titresinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi serum ALT yüksekliği olup olmaması, alkol kullanımı,

tedavi sırasında pegile interferon ve ribavirinin yeterli süre ve dozda verilip verilememesi ve önceden standart interferon ve ribavirin tedavisi alıp almamasına göre karşılaştırıldı. Veriler sürekli değişkenlerde (yaş, K nodell skoru, VKI) ortalama değerler olarak belirtildi. Cinsiyet dağılımı, HCV genotip dağılımı, tedavi öncesi serum HCV RNA titresinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi serum ALT yüksekliği olup olmaması, alkol kullanımı olup olmaması, tedavi sırasında pegile interferon ve ribavirinin yeterli süre ve dozda verilip verilmemesi ve önceden standart interferon ve ribavirin tedavisi alınıp alınmaması ile ilgili veriler olgu sayısı olarak ifade edildi. Fibroz skoru hem ortalama değerler olarak hemde belli fibroz skorlarına sahip olmak açısından olgu sayıları olarak ifade edildi. Karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için  $\chi^2$  testi kullanıldı. Tedavinin üçüncü ayı sonunda virolojik yanıtı olmadığı halde tedaviye devam edilen olgular tedavinin 3. ayı sonunda viral yanıtı olup da tedaviye devam edilen olgularla kalıcı virolojik yanıt açısından  $\chi^2$  testi ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle takip edilen olguların dosyaları incelendiğinde 98 olgunun pegile interferon ve ribavirinden oluşan standart tedaviyi tamamladıkları ve bunların 84'ünün tedavi sonrası altıncı ayda PZR ile

HCV RNA titresinin ölçüldüğü görüldü. Bir olguda tedavinin üçüncü ayı sonunda virolojik değerlendirme yapılmamıştı.

Olgulara pegile interferon olarak pegile interferon alfa-2b'nin 1.5 mikrogram/kg veya pegil interferon alfa-2a'nın 180 mikrogram haftada bir subkutan uygulanmak üzere başlanıldığı görüldü (60 olguda pegile intereron alfa-2b ve 38 olguda pegile interferon alfa-2a). Ribavirin ise vücut ağırlığı 75 kg ve üzerinde olan olgulara 1200 mg/gün; 75 kg'dan az olan olgulara 1000 mg/gün ve genotip 2 ve 3 olan olgulara da 800 mg/gün verilmişti. Olgulardan tedavinin üçüncü ayının sonunda PCR ile HCV RNA titresi 2 log veya daha fazla düşen olgular tedaviye yanıtı kabul edilerek tedavilerine HCV genotip 1 ve 4 olan olgular için toplam 12 ay; HCV genotip 2 ve 3 olan olgular içinse toplam 6 ay devam edildiği; 2 logdan az düşme olan olguların ise yanıtı kabul edildiği ve bir kısmında tedaviye devam edilirken bir kısmında da tedavinin kesildiği görüldü. Onbeş olguda erken virolojik yanıt yokken 82 olguda erken virolojik yanıtın alındığı görüldü. Tedavinin üçüncü ayı sonunda yanıtı kabul edilen 15 olgudan 10'unda tedaviye devam edildiği beş olguda ise tedavinin kesildiği görüldü.

Tedavinin üçüncü ayı sonunda tedaviye virolojik yanıt veren ve vermeyen olgu gruplarına ilişkin veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. İki olgu grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut-kitle indeksi, karaciğer biyopsisinde HAI ve fibroz skoru, HCV genotipi, tedavi öncesi serum HCV RNA titresinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi serum ALT yüksekliği olup olmaması, alkol kullanımı, tedavi

**Tablo 1.** Tedavinin üçüncü ayı sonunda virolojik yanıtı olan ve olmayan olgulara ilişkin veriler

	Üçüncü ayda virolojik yanıtı olan olgular	Üçüncü ayda virolojik yanıtı olmayan olgular	p
Toplam olgu sayısı	82	15	
Yaş	54.01	52.40	0.753
Vücut-kitle indeksi	27.91	25.99	0.172
Cinsiyet (erkek/kadın)	36 / 46	6 / 9	0.779
Knodell skoru	8.48	8.72	0.825
Fibroz skoru	1.84	1.93	0.750
HCV Genotip (genotip 1 ve 4) / (genotip 2 ve 3)	48 / 6	13 / 0	0.588
Tedavi öncesi PZR ile HCV RNA titresi ( $\geq 2$ milyon kopya/ml / $< 2$ milyon kopya/ml)	57 / 25	7 / 8	0.086
Pegil interferon (yeterli doz ve sürede almış / almamış)	73 / 9	13 / 2	0.677
Ribavirin (yeterli doz ve sürede almış / almamış)	58 / 24	14 / 1	0.106
Serum ALT düzeyi (Normalin üst sınırından fazla / normal sınırlar içinde)	66 / 16	13 / 2	0.730
Alkol kullanımı (var / yok)	16 / 66	2 / 13	0.730
(Önceden standart interferon ve ribavirinden oluşan tedavi almış olgular) / (Önceden tedavi almamış olgular)	17 / 65	4 / 11	0.733

ALT: Alanin aminotransferaz. PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

**Tablo 2.** Tedaviye kalıcı yanıtı olan ve olmayan olgulara ilişkin veriler

	Kalıcı viral yanıtı olan olgular	Kalıcı viral yanıtı olmayan olgular	p
Toplam olgu sayısı	50	34	
Yaş	53.24	53.91	0.349
Vücut-kitle indeksi	27.50	26.33	0.433
Cinsiyet (erkek/kadın)	27 / 23	10 / 24	0.026*
Knodell skoru	8.74	8.49	0.833
Fibroz skoru 0-1 olan / 2-3-4 olan	26 / 24	17 / 17	0.857
Fibroz skoru 0-1-2-3 olan / 4 olan	44 / 6	31 / 3	0.733
HCV Genotip □(genotip 1 ve 4) / (genotip 2 ve 3)□	25 / 5	27 / 0	0.053*
Tedavi öncesi PZR ile HCV RNA titresini ( $\geq$ 2 milyon kopya/ml / < 2 milyon kopya/ml)	33 / 17	25 / 9	0.320
Pegil interferon (yeterli doz ve sürede almış / almamış)	45 / 5	30 / 4	1
Ribavirin (yeterli doz ve sürede almış / almamış)	36 / 14	26 / 8	0.464
Serum ALT düzeyi (Normalin üst sınırından fazla / normal sınırlar içinde)	39 / 11	30 / 4	0.262
Alkol kullanımı (var / yok)	10 / 40	4 / 30	0.81
(Önceden standart interferon ve ribavirinden oluşan tedavi almış olgular) / (Önceden tedavi almamış olgular)	8 / 42	10 / 24	0.141

sırasında pegile interferon ve ribavirinin yeterli süre ve dozda verilip verilememesi ve önceden standart interferon ve ribavirin tedavisi alıp almaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak tedavi öncesi serum HCV RNA titresinin yüksek olup olmaması açısından istatistiksel açıdan anlamlı olmasada anlamlılık sınırına yakın ölçüde bir fark vardı ( $p = 0.086$ ).

Dosya bilgileri incelendiğinde kronik HCV enfeksiyonu için yeterli süre tedavi alan 98 olgudan 84'ünün tedavi sonrası en az altıncı aya kadar takip edildiği ve tedavi sonrası altıncı ayda PCR ile HCV RNA titresinin ölçüldüğü görüldü. Tedaviye kalıcı yanıtı olan ve olmayan olgulara ilişkin veriler Tablo 2'de özetlenmiştir. İki olgu grubu arasında yaş, vücut-kitle indeksi, karaciğer biyopsisinde HAİ ve fibroz skoru, HCV genotipi, tedavi öncesi serum HCV RNA titresinin yüksek olup olmaması, tedavi öncesi serum ALT yüksekliği olup olmaması, alkol kullanımı, tedavi sırasında pegile interferon ve ribavirinin yeterli süre ve dozda verilip verilememesi ve önceden standart interferon ve ribavirin tedavisi alıp almaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tedaviye kalıcı yanıt veren olgu grubunda vermeyene göre erkek cinsiyet daha sıktı ( $p = 0.026$ ).

Lojistik regresyon analizinde pegile interferon ve ribavirinden oluşan tedaviye kalıcı virolojik yanıtı belirleyen bağımsız değişken bulunamadı.

Çalışmanın diğer ayağında tedavinin üçüncü ayı sonunda HCV RNA titresinde 2 log'dan az düşme görüldüğü halde tedaviye devam edilen olgular ile en az 2 log düşme görülen ve tedaviye devam edilen olgular kalıcı virolojik yanıt açısından karşılaştırıldı. Doksan sekiz olgudan birinde üçüncü ay sonu virolojik değerlendirme yapılmadığı için, beş olguda EVY alınmadığından tedavi sonlandırıldığı için ve 14 olguda da KVV değerlendirmesi henüz yapılmadığı için bu olgular değerlendirmeye alınmadı. Sonuç olarak hem EVY hem de KVV değerlendirmesinin birlikte yapıldığı ve tedavinin kesilmeyip devam edildiği olguların toplam sayısının sayısının 78 olduğu görüldü. Bu 78 olgudan 68'inde erken virolojik yanıt elde edilerek tedaviye devam edildiği ve bunların da 49'unda tedavi sonu KVV elde edilirken 19'unda KVV elde edilemediği görüldü. Yetmişsekiz olgudan EVY elde edilemediği halde tedaviye devam edilen 10 olgudan ise sadece birinde tedavi sonu KVV alınabildiği görüldü. Erken virolojik yanıt alınan olgularda yanıtız olanlara göre kalıcı viral yanıtın daha sık olduğu bulundu ( $p < 0.005$ ) (Tablo 3). Tedavinin 3. ayı sonunda tedaviye virolojik yanıtın kalıcı viral yanıtı belirlemede % 98 duyarlılık, % 32 özgüllük, % 72 pozitif tahmin ettirici değer ve % 90 negatif tahmin ettirici değere sahip olduğu görüldü (Tablo 4).

**Tablo 3.** Tedavinin üçüncü ayında tedaviye yanıtlı ve yanıtız olgularda tedaviye devam edildiğinde tedavi sonu başarı oranları ile ilişkili olgu sayıları

	Kalıcı viral yanıtlı olgu sayıları	Kalıcı viral yanıtı olmayan olgu sayıları	p
Tedavinin 3. ayı sonunda tedaviye virolojik yanıtlı olgu sayıları	49	19	< 0.005
Tedavinin 3. ayı sonunda tedaviye virolojik yanıtız olgu sayıları	1	9	

**Tablo 4.** Tedavinin 3. ayı sonunda tedaviye virolojik yanıtın kalıcı viral yanıtı belirlemedeki etkisi

Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif tahmin ettirici değer (%)	Negatif tahmin ettirici değer (%)
98	32	72	90

## TARTIŞMA

Kronik HCV infeksiyonu nedeniyle pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisi alan olgularda KVV üzerine etki eden değişkenlere ilişkin bazı çalışmalara ait veriler Tablo 5'de özetlenmiştir.

Literatürde HCV genotip 1 ve 4 ile infekte olguların pegile interferon ve ribavirinden oluşan tedaviye genotip 2 ve 3 ile infekte olgulara göre daha kötü yanıt verdiği bildirilmektedir (4). Bazı çalışmalarda HCV genotipinin pegileinterferon ve ribavirinden oluşan tedaviye kalıcı viral yanıtı belirleyen bağımsız değişken olduğu öne sürülürken (5-9), bir çalışmada (19) da bağımsız değişken olmadığı öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anlamlılık sınırına yakın ölçüde ( $p = 0.053$ ) genotip 1 ve 4 ile infekte olguların genotip 2 ve 3 ile infekte olgulara göre pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisine yanıtlarının daha kötü olduğu bulundu. Ancak lojistik regresyon analizinde HCV genotipinin kalıcı viral yanıtı etkileyen bir bağımsız değişken olmadığı sonucuna ulaşıldı.

Kronik HCV infeksiyonunda standart interferon tedavisinin kullanıldığı önceki dönemlerde tedavi öncesi viral yükün fazla olmasının tedaviye kalıcı yanıt üzerinde olumsuz yönde önemli etkiye sahip olduğu ve uzun etkili pegile interferonun kullanıldığı günümüzde bu etkinin azaldığı öne sürülmektedir (4). Bazı çalışmalarda tedavi öncesi düşük viral yükün pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisine kalıcı viral yanıtı etkileyen bağımsız değişken olduğu öne sürülürken (5, 7, 10) bazı çalışmalarda da bağımsız değişken olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (9, 11, 12). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi HCV RNA titresi  $\geq 2$  milyon kopya/ml olan olgularla  $< 2$  milyon kopya/ml olan olgular arasında pegile interferon

ve ribavirin kombine tedavisine kalıcı viral yanıt açısından fark bulunamadı.

Hemen hemen tüm yayınlarda karaciğer biyopsisinde fibroz skoru yüksek olan olgularda antiviral tedaviye yanıtın da daha az olduğu bildirilmektedir (4). Pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisiyle sirozlu olgularda % 40 olguda kalıcı yanıt alındığı ve bu oranın sirozu olmayanlardaki yanıt oranından düşük olduğu öne sürülmektedir (4). Bazı çalışmalarda fibroz skorunun pegile interferon ribavirin kombine tedavisini etkileyen bağımsız değişkenlerden olduğu öne sürülürken (5, 11, 12), bir çalışmada (8) da bağımsız değişken olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisine kalıcı viral yanıt veren ve vermeyen olgu grupları arasında karaciğer biyopsisindeki fibroz skoru açısından anlamlı fark bulunamadı.

Yapılan çalışmalarda VKİ ve karaciğer biyopsisinde hepatositlerdeki yağ oranının tedavi yanıtını etkilediği öne sürülmektedir (4). Egzersiz ve diyetle yürütülen zayıflama programlarının karaciğer hücrelerindeki yağ oranını ve karaciğer fibrozunu azalttığı gösterilmiş ve bunun sonucu olarak tedaviye yanıt oranlarında düzelme olması gerektiği iddia edilmiştir (4). Yapılan çalışmalarda karaciğer yağlanması dolaylı bir göstergesi olan VKİ yüksekliğinin kalıcı viral yanıt oranlarını azalttığı ancak kalıcı viral yanıtı belirleyen bağımsız değişken olmadığı bulunmuştur (8, 10, 12). Doğrudan karaciğer histolojisini göz önüne alan iki çalışmada karaciğer yağlanması kalıcı viral yanıtı belirleyen bağımsız değişken olduğu gösterilirken (8, 12), bir çalışmada (11) da kalıcı viral yanıtı etkilemediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisine kalıcı viral yanıt veren ve vermeyen olgu grupları arasında VKİ açısından anlamlı fark bulunama-

**Tablo 5.** Kronik HCV infeksiyonu nedeniyle pegileinterferon ve ribavirin kombine tedavisi alan olgularda KVV üzerine etki eden değişkenlere ilişkin literatürdeki bazı çalışmalara ait veriler

Literatür no	KVV oranı	EVY'nin KVV üzerindeki negatif prediktif değeri	KVV'yi etkileyen bağımsız değişkenler	KVV'yi etkileyen değişkenler	KVV'a etkisi olmayan değişkenler
11	% 55.9		*Fibroz skoru 0-1 *Tedavi sonu biyokimyasal cevap varlığı	*Naiv hasta olmak *Erken virolojik yanıt *Fibroz skoru 0-1 *Tedavi sonu biyokimyasal yanıt	*Cinsiyet *Yaş>50 *VKİ>27 *HAİ<8 *Karaciğer yağlanması olmaması *HCV RNA< 1000 000İÜ/ml *ALT>2 kat yüksekliği *İnterferon ve ribavirin dozunda azaltmaya gidilmiş olması
10	% 60		Viral yükün düşük olması	*Kadın olmak VKİ' nin düşük olması *Viral yükün düşük olması *Genotip 2.3 olmak	
5	% 94		*Genotip 2.3 *Düşük viral yük *Fibroz skorunun düşük		
6			*Hızlı virolojik yanıt *Erken virolojik yanıt *Genotip	*HCV RNA *HCV genotip *Hızlı virolojik yanıt *Erken virolojik yanıt	
7		30 000 İÜ/ml' nin üzerinde viral yükte kalıcı viral yanıt yok	*Genotip 2. 3 *GGT' nin düşük olması *ALT yüksekliği *Viral yükün düşük olması		
12	% 51		*Karaciğer yağlanması olmaması *Fibroz skoru < 3 olması	*Naiv hasta olmak *VKİ < 25 olmak *HAİ < 9 olması *Fibroz skoru < 3 olması *Karaciğer yağlanması olmaması	*Tedavi öncesi viral yük < 800 000 İÜ/ml *Yaş < 40 *ALT < 2 kat *Kadın olmak *İnterferon ve ribavirin dozunda azaltmaya gidilmiş olması
8	% 41.1		*Karaciğer yağlanmasının az olması *HCV genotip 3 olmak	*Karaciğer yağlanmasının az olması *HCV genotip 3 *Yaşın az olması *VKİ' nin düşük olması *HAİ' nin küçük olması *Fibroz skorunun az olması	
9			HCV genotip	*HCV genotip *Viral yük > 800 000 İÜ/ml *AST/ALT > 1	*Yaş *Cinsiyet *Bulaşma yolu *Naiv/Önceki standart interferon tedavisi ile relaps

miştir. Karaciğer biyopsisinde hepatositlerdeki yağ oranı yerine bunun dolaylı bir göstergesi olan VKİ' nin göz önüne alınmış olması çalışmamızın eksik yönlerinden biridir.

Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında alkol kullanımının olmasının tedaviye yanıt üzerine olumsuz etkide bulunduğu gösterilmiştir (4). Bizim olgularımız içinde tedavi sırasında alkol kullanımı yoktu. Çalışmamızda pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisine kalıcı viral yanıt veren ve vermeyen olgu grupları arasında tedavi öncesi alkol kullanımı açısından anlamlı fark yoktu. Ancak bu çalışmada olgulara sadece tedavi öncesi alkol kullanımı olup olmadığı sorulmuş kullanılan alkolün miktarı, sıklığı ve süresi sorgulanmamıştır. Bu nedenle,

tedavi öncesi alkol kullanımı olan olgularımız içinde çok az miktar ve sürelerden çok aşırı miktar ve sürelerle kadar alkol kullanımı olması olasıdır. Çalışmamızda ortaya çıkan tedavi öncesi alkol kullanımının tedaviye kalıcı yanıtı etkilemediği şeklindeki sonucun bu duruma bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kronik HCV infeksiyonunda her dekatta kalıcı viral yanıt oranlarında % 10 azalma olduğu bildirilmiştir (4). Ancak çalışmalarda yaşın kalıcı viral yanıt oranlarını etkileyen bağımsız değişken olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (8, 9, 11, 12). Bizim çalışmamızda da pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisine kalıcı viral yanıt veren ve vermeyen olgu grupları arasında yaş açısından fark bulunamamıştır.

Daha önce hiç tedavi almayan olguların standart interferon ve ribavirin alıp nüks eden olgulara göre daha fazla kalıcı yanıt gösterdiği ancak hiç tedavi almamış olmanın kalıcı viral yanıt için bağımsız değişken olmadığı gösterilmiştir (11, 12). Bizim çalışmamızda pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisine kalıcı viral yanıt veren ve vermeyen olgu grupları arasında önceden standart interferon ve ribavirin alıp nüks etmiş ve hiç tedavi almamış hastalar açısından anlamlı fark yoktu.

Bir çalışmada (10), kadın cinsiyetin kalıcı viral yanıt oranını artırdığı ortaya konmuş, ancak bu çalışmada dahil olmak üzere diğer tüm çalışmalarda cinsiyetin kalıcı viral yanıtı belirleyen bağımsız değişken olmadığı gösterilmiştir (9-12). Bizim çalışmamızda erkek olgularda kadın olgulara göre pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisine kalıcı yanıt olasılığının daha fazla olduğu bulunmakla birlikte ( $p = 0.026$ ) cinsiyetin kalıcı viral yanıtı belirleyen bağımsız değişken olmadığı bulundu.

Bazı çalışmalarda tedavi öncesinde serum ALT düzeylerinin normal üst sınırının iki katından fazla olması durumunun pegile interferon ve ribavirin tedavisine kalıcı viral yanıtı etkilemediği gösterilmişken (11, 12) bir çalışma (7) da bunun kalıcı viral yanıtı belirleyen bağımsız değişkenlerden olduğu ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda serum ALT düzeyi normalin üst sınırını geçen olgularda kalıcı viral yanıt oranının serum ALT düzeyi normal olan olgulardan farksız olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonucun çalışmamızda serum ALT düzeyi yüksekliğinin derecelendirilmemesine ve bu nedenle hafif ALT yüksekliği olanlarla şiddetli serum ALT yüksekliği olanların serum ALT'si yüksek olgular olarak aynı guruba sokulmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

İki çalışmada (11, 12) tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle pegile interferon ve/veya ribavirin do-

zunda azaltmaya gidilmesinin kalıcı virolojik yanıt oranlarını değiştirmedeği görülmüştür. Bizim çalışmamızda ortaya çıkan bulgularda bu sonuçlarla uyumludur.

Pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisinin üçüncü ayı sonundaki virolojik yanıt alınmasının kalıcı viral yanıt üzerinde % 94 negatif tahmin ettirici değeri olduğu görülmüştür (5). Bir çalışmada da ROC (Receiver-Operator-Characteristic Curves) analizinde pegile interferon ve ribavirin tedavisine kalıcı yanıt alınamayan olgularda tedavinin üçüncü ayı sonunda HCV RNA titresinin (başka bir deyişle, tedaviye yanıtızlık için HCV RNA cut-off değerinin)  $> 30\,000$  İÜ/ml olduğu bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda pegile interferon ve ribavirin tedavisinin üçüncü ayı sonunda viral yanıt alınmasının kalıcı viral yanıt üzerindeki negatif tahmin ettirici değeri % 90 bulunmuştur.

Bu çalışmanın bulguları pegile interferon ve ribavirinle tedavi edilen kronik HCV enfeksiyonlu olgularda tedavi öncesi yaş, cinsiyet, VKİ, HAİ, fibroz skoru, HCV genotipi, HCV RNA titresi, ALT düzeyi, alkol kullanımı, tedavi sırasında pegile interferon ve/veya ribavirin dozlarında azaltmaya gidilip gidilmemesi ve daha önceden standart interferon ve ribavirin almış veya ilk defa tedavi alacak olmanın tedavinin üçüncü ayı ve tedavi sonu altıncı aydaki virolojik yanıt oranlarını etkilemediğini; erkek olgularda KVV oranları fazla olmakla birlikte cinsiyetin KVV'ı etkileyen bağımsız bir değişken olmadığını ve EVY'lı olgularda KVV oranlarının önemli ölçüde yüksek olduğunu düşündürmüştür. Kronik HCV enfeksiyonunda üçüncü ay sonundaki yanıtın kalıcı viral yanıtı tahmin etmek ve dolayısıyla da tedaviye devam edip etmemek açısından klinisyen için en önemli yol gösterici olduğu düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. **Anonymous.** National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C. *Hepatology* **2002**; 36 (1): 3-20.
2. **Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al.** Peginterferon alpha 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **2002**; 347: 975-982.
3. **Zeuzem S.** Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who respond less well? *Ann Intern Med* **2004**; 40: 993-999.
4. **Heathcote J, Main J.** Treatment of chronic hepatitis C. In: Thomas C, Lemon S, Zuckerman AJ, eds. *Viral Hepatitis*. Massachusetts, Blackwell Publishing Ltd, **2005**: 526-539.
5. **Lee SS, Bain VG, Peltekian K, et al.** Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) and ribavirin in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* **2006**; 23 (3): 397-408.
6. **Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC.** Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* **2007**; 22 (6): 832-6.
7. **Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, et al.** Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* **2003**; 37 (3): 600-9.
8. **Soresi M, Tripi S, Franco V, et al.** Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int* **2006**; 26 (9): 1119-25.

9. **Xie Y, Xu DZ, Lu ZM, et al.** Predictive factors for sustained response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C: a randomized, open, and multi-center controlled trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 4 (2): 213-8.
10. **Husa P, Slesinger P, Stroblova H, Svobodnik A.** The effect of patient's body weight, gender and baseline viral load on the efficacy of hepatitis C therapy. *Vnitř Lek* 2006; 52 (6): 590-5.
11. **Gheorghe L, Lacob S, Sporea L, Grigorescu M, et al.** Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of pegIFN alpha-2b and ribavirin in real-life healthcare setting. *J Gastrointestin Liver Dis* 16 (1): 23-9.
12. **Gheorghe L, Grigorescu M, Lacob S, et al.** Effectiveness and tolerability of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in Romania patients with chronic hepatitis C: from clinical trials to clinical practice. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14 (2): 109-15.

## İLETİŞİM

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
İSTANBUL  
e-posta: bceylan2004@yahoo.com