



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Kronik hepatit C enfeksiyonunda tedavi yaklaşımı

Treatment approach in chronic hepatitis C infection

Süheyla Kömür¹, Ferit Kuşçu¹, Aşlıhan Ulu¹, Ayşe Seza İnal¹, Behice Kurtaran¹, Yeşim Taşova¹, Hasan S.Z. Aksu¹

¹Çukurova Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):342-346.

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate retrospectively the results of treatment of patients with chronic hepatitis C in our clinic.

Material and Methods: We evaluated the treatment results of 109 patients who treated with the diagnosis of chronic hepatitis C between the years of 2003-2015 in our clinic.

Results: The 52.3% of the patients were male, the mean age was 52.3, mean ALT value 58.3 IU/ml and average HCV-RNA levels was $3,7 \times 10^6$ IU/ml. Previous treatment history in 47 patients (43%) was available. Eighty-one patients (74.3%) received treatment of pegylated interferon and ribavirin and 28 patients (25.7%) received combination of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir. Early virologic response were obtained in 99 (90.8%) of 109 patients. Sustained virologic response was more higher in patients who achieved early virologic response. Sustained virologic response in group of PegIFN/R was %74.1 and in group of PegIFN/R/T was 76.9%. At least one of complaints as rash, itching, taste disorder and anorectal pain were observed in PegIFN/R/T group. All patients had anemia as the most common hematologic side-effect. Depressive symptoms were observed in 19% of patients.

Conclusion: With available treatment options in our country, patients who can not be achieved to SVR rates are available. There is a need for new antiviral drugs that used in the world for the patients infected with genotype 1 who had unsuccessful treatment.

Key words: Chronic hepatitis C, genotype 1, Sustained virological response

Öz

Amaç: Kliniğimizde kronik hepatit C nedeni ile izlenen hastaların tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2003-2015 yılları arasında kronik hepatit C tanısı ile tedavi gören 109 hastanın tedavi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %52.3'ü erkek, ortalama yaş 52.3, ortalama ALT değeri 58.3 IU/ml ve ortalama HCV-RNA düzeyi $3,7 \times 10^6$ IU/ml idi. Hastaların 47'sinde (%43) önceden tedavi öyküsü mevcuttu. Seksen bir hasta (%74,3) pegileinterferon ve ribavirin (PegIFN/R), 28 (%25.7) hasta ise pegileinterferon, ribavirin ve telaprevir (PegIFN/R/T) kombinasyonu aldı. Erken virolojik yanıt 109 hastanın 99'unda (%90.8) alındı. Erken virolojik yanıt alınan hastalarda erken virolojik yanıt alınmayan hastalara göre kalıcı viral yanıt anlamlı oranda yüksekti. Kalıcı viral yanıt PegIFN/R alanlarda %74.1 ve PegIFN/R/T alanlarda ise %76.9 idi. PegIFN/R/T alan tüm hastalarda döküntü, kaşıntı, tat bozukluğu ve anorektal ağrı yakınmalarından en az biri görüldü. Tüm hastalarda anemi en sık görülen hematolojik yan etkiydi. Hastaların %19'unda depresif yakınmalar izlendi.

Sonuç: Ülkemizdeki tedavi seçenekleri ile kalıcı viral yanıt elde edilemeyen hastalar mevcuttur. Tedavi edemediğimiz genotip 1 ile enfekte hastalar için dünyada kullanılmakta olan ve başarılı sonuçlar veren yeni antivirallere ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, genotip 1, kalıcı virolojik yanıt

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığının tüm dünyada en yaygın

nedenidir¹. Dünya genelinde yaklaşık 160 milyon HCV ile enfekte hasta olduğu bilinmektedir. Son iki dekada kronik hepatit C (KHC) tedavisinde baş döndürücü gelişmeler yaşanmıştır. 2011'e kadar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Süheyla Kömür, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: skomur@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 23.01.2016 Kabul tarihi/Accepted: 05.03.2016

pegileinterferon ve ribavirin standart tedaviyi oluşturmaktayken 2011 yılında direkt etkili antiviral ajanlar onay almıştır. 2014 yılında ise HCV tedavisinde yeni ajanlar ardarda çıkmış, 2014 yılında interferonsuz rejimler Avrupa ülkelerinde kullanılmaya başlamıştır².

Ülkemizde 2 yıl önce kullanıma giren telaprevir ve boseprevir klasik tedaviden fayda görmemiş hastalarda ümit ışığı olmuştur³. Son yıllarda ortaya çıkan interferonsuz seçenekler ülkemizde henüz kullanımda değildir. Bu yazıda kliniğimizde 2003 yılından bu yana tedavi edilen KHC hastalarının tedavilerinin irdelenmesi ve yeni tedavileri bekleyen hastaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2015 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda KHC tanısı ile tedavi edilen hastaların tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya tedavi protokolü boyunca takipte olan ve tedavi bittikten sonra en az bir yıl kontrolleri yapılan non-sirotik 109 erişkin genotip 1 KHC hastası dahil edildi. Hasta bilgilerine poliklinik dosyalarından ulaşıldı. Hastaların demografik verileri, AST,ALT, HCV-RNA, karaciğer biyopsi sonucu, tedavi süreleri, tedavide kullandığı ilaçlar ve yan etkiler kaydedildi. Hastalar tedavi yanıtına göre sınıflandırıldı. Tedavi yanıtını değerlendirirken aşağıdaki tanımlamalar kullanıldı⁴;

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesidir.

Erken virolojik yanıt (EVY): Tedavinin 12. haftasında HCV RNA düzeyinde en az iki logaritmalık azalma olması veya HCV RNA'nın kaybolmasıdır.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY): Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatif olmasıdır.

Relaps (nüks): Tedavi sonunda virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (Chicago IL, USA) ile yapıldı. Kesikli ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, yerine göre, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, sayı ve yüzdelik dilim olarak verildi. Gruplar arasındaki

karşılaştırmalar, parametrik test varsayımlarının karşılandığı durumlarda Student t-test ile yapılırken; varsayımların karşılanmadığı durumlarda Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ya da Fishertesti kullanıldı. İstatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 57'si (%52.3) erkek toplam 109 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve tedavi öncesi laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Karaciğer biyopsisi 60 (%55) hastaya yapıldı. Medyan karaciğer fibrozis skoru 2 (1-6), medyan histolojik aktivite indeksi (HAİ) 9 (3-15) idi.

Hastalar aldıkları tedavi rejimlerine göre gruplandırıldı. Seksen bir hasta (%74.3) PegIFN/R, 28 (%25.7) hasta ise PegIFN/R/T kombinasyonu aldı. Tablo 2'de verilen tedaviler ve tedavi yanıtları gösterilmiştir. KVY açısından iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HVY 78 hastada bakıldı. HVY elde edilen 28 hastanın 23'ünde (%82) KVY vardı. Ancak HVY elde edilemeyen 50 hastanın da 38'inde (%76) KVY saptandı. HVY ile KVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.89$). EVY elde edilen 98 hastanın 79'unda (%80.6) KVY alındı. EVY elde edilenlerde KVY oranı anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,0001$).

KVY elde edilen ve elde edilemeyen hastalar yaş, ALT, AST, HCV-RNA, fibrozis, HAİ açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). Ortalama platelet sayısı KVY elde edilen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,011$).

Hastaların 47'sinde (%43) önceden tedavi öyküsü mevcuttu. PegIFN/R/T alan hastaların hepsi, PegIFN/R alan hastaların 19(%23.4)'u önceden tedavi görmüştü. Tedavi deneyimli 44 hastadan 30 (%68.2)'unda KVY var iken önceden tedavi almayan 62 hastadan 50'sinde (%80.6) KVY vardı. Tedavi deneyimli hastalarda KVY oranı daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,142$). Hastalardaki yan etkiler kaydedildi. PegIFN/R alan grupta her hastada en az bir yan etki gözlenmişti. Bu gruptaki yan etkiler tablo 4'te gösterilmiştir. PegIFN/R/T alan grupta ise kaşıntı, döküntü ve anorektal ağrı en sık yakınmalardı. Tüm hastalar beraber

değerlendirildiğinde anemi %65, trombositopeni %19'unda depresif semptomlar izlendi. %35 ve lökopeni %34 oranında görüldü. Hastaların

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	Hasta (n=109)
Yaş*	52.3±11.7 (19-78)
Cinsiyet (E/K)	57/52
AST (IU/L)	50±27.9
ALT (IU/L)	58.3±37.3
HCV-RNA (IU/ml)	3,7x10 ⁶ ±1.2x10 ⁷ (3x10 ³ -1,2x10 ⁹)

*Ortalama ± SS, Ortanca(Alt Değer-Üst Değer (AD-UD)) olarak gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları

Tedavi rejimi	n (%)	HVY* (+) n (%)	EVY (+) n (%)	KVY (+) n (%)
Pegileinterferon alfa+ribavirin	81 (74.4)	3 (6)	73 (90.1)	60 (74.1)
Pegileinterferon alfa+ribavirin +telaprevir	28 (25.6)	27 (96.4)	26 (92.9)	20 (76.9)
Toplam	109	30 (38.5)	99 (90.8)	80 (73)

*Hızlı yanıt veren 78 hastada bakıldı

Tablo 3. Kalıcı yanıt vermeyi (KVY) etkileyen faktörler

	KVY OLAN	KVY OLMAYAN	p
Yaş (Ort±SD)	51.1±11.5	55.5±10.7	0.89
AST (Ort±SD)	50.2±28.2	48.7±22.9	0.814
ALT (Ort±SD)	58.7±40.1	57.0±26.0	0.836
Fibrozis (Medyan,min-max)	2(1-4)	2(1-6)	0.260
HAI (Ort±SD)	8.7±2.3	9.8±2.5	0.110
Platelet (Ort±SD)	224416±72507	179809±50021	0.011
HCV RNA (Ort±SD)	2654539±3840239	7215692±2417149	0.104

Tablo 4. Pegileinterferon-ribavirin alan hastalardaki yakınmalar

Yakınmalar	n (%)
Halsizlik	72 (88)
İştahsızlık	63 (78)
Kilo kaybı	61 (75)
Miyalji	47 (58)
Uykusuzluk	39 (48)
Artralji	37 (46)
Saç dökülmesi	35 (43)
Ateş	33 (41)
Baş ağrısı	29 (36)

TARTIŞMA

KHC enfeksiyonu tedavisinde 1990'lı yılların başından itibaren önemli ilerlemeler olmuştur. IFN- α monoterapileri ile başarı oranı %5-15 iken, PegIFN/R kombinasyonlarının kullanımıyla bu oran %40'lara ulaşmıştır^{5,6}. PegIFN/R tedavisinin uygulanmaya başlanması sonrasında, KHC'de antiviral tedavinin etkinliği artmış olsa da mevcut

tedavilere yanıt alınamaması hala yaygın olarak karşılaşılan bir durumdur. Hadziyannis ve arkadaşlarının çalışmasında, 48 hafta PEG-IFN- α 2a ve ribavirin uygulanan genotip 1'li hastalarda tedavi sonu yanıt oranları %69 iken, KVY oranları % 52 olarak saptanmıştır⁷. Fried ve arkadaşlarının çalışmasında ise yine aynı tedaviyi alan genotip 1 hastalarda tedavi sonu yanıt %69, KVY %56 saptanmıştır⁸. PegIFN/R kombinasyonu KVY Manns'ın çalışmasında %42, Sjögren'in çalışmasında

ise %44 olarak bulunmuştur^{9,10}. Daha pek çok çalışmaya bakıldığında genotip 1 ile enfekte hastalarda KVV oranlarının % 45-55 arasında değiştiği görülmektedir. KHC hastalarında ülkemizde PegIFN/R ile KVV %41,2 ile %64,4 arasında değişmektedir^{11,12}. Çalışmamıza alınan hastaların tümü genotip 1 ile enfekteydi. KVV oranı PegIFN/R ile %74,1, PegIFN/R/T ile %76,9 olarak bulundu. Hastalarımızdaki KVV oranı literatürdeki çalışmalara kıyasla daha yüksek olmasına rağmen, hasta sayımızın az olması diğer çalışmalarla karşılaştırmayı engelleyen önemli bir sınırlamadır. Ayrıca sirozlu hasta olmaması ve otoimmün hastalığı veya koenfeksiyonu olan hastaların dışlanması, tedaviye uyumu tam olan hastaların çalışmaya alınmasının da yüksek KVV oranına sebep olabileceği düşünüldü.

Bir takım faktörlerin tedavi yanıtını etkilediği gösterilmiştir. Bunlar arasında viral faktörler (özellikle genotip ve viral yük), bazı genetik konak faktörleri (cinsiyet, HLA tipi, sitokin polimorfizmleri) ve yaş, siroz varlığı, ırk, yüksek serum ferritin düzeyleri, obezite gibi diğer faktörler yer almaktadır^{8,9,13}. HCV genotiplerinin, antiviral tedaviye yanıtta ana belirleyici faktörlerden olduğu bilinmektedir. Bilindiği gibi genotip 1 ile enfekte olanlar, tedavisi en zor hasta grubunu oluştururlar. Çalışmamızdaki tüm hastalar genotip 1 ile enfekteydi. KVV alınan ve alınmayan hastalar arasında yaş, AST-ALT değeri, fibrozis, HAI ve ortalama HCV-RNA düzeyi açısından fark saptanmadı. KVV alınan hastalarda ortalama trombosit sayısı anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0,011$). Düşük trombosit sayısının KVV'ı olumsuz etkilediğini bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur^{11,14}.

KHC tedavisinde HVY ve EVY, KVV'ı olumlu etkileyen faktörlerdendir. Romero-Gomez'in yaptığı 1550 KHC hastasını içeren metaanalizde ALT yüksekliği, düşük HCV-RNA seviyeleri, 40 yaşından küçük olmak ve siroz olmaması HVY ve EVY'ı belirleyici faktörler olarak bulunmuştur¹⁵. Viral kinetik çalışmalarında; EVY'ın olduğu vakalarda KVV gelişiminin gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu, özellikle EVY alınmayan vakalarda KVV gelişiminin çok düşük olduğu gösterilmiştir. PEG-IFN- α 2a ve ribavirin kombinasyonu ile EVY alınan hastaların %65'inde KVV elde edilirken, EVY oluşmayanların %97'sinde KVV elde edilememiştir¹⁶. Benzer sonuçlar PEG-IFN- α 2b ve ribavirin uygulanan hastalarda da görülmüş, EVY

alınanların %72'sinde KVV elde edilirken, EVY görülmeyen hiçbir hastada KVV oluşmamıştır¹⁷. Çalışmamızda HVY ile KVV arasında anlamlı ilişki saptanmazken EVY elde edilen hastalarda ise KVV oranı istatistiksel anlamlı olarak daha anlamlı yüksekti ($p=0.0001$). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde EVY'ın KVV için öngörü sağlayan önemli bir faktör olduğu görüldü.

KHC tedavisinde kullanılan interferon ve ribavirin bağı yan etkiler gözardı edilemeyecek önemli bir unsurdur. Grip benzeri klinikten psikiyatrik bozukluklara kadar ulaşan bu istenmeyen yan etki yelpazesi içinde özellikle hematolojik yan etkiler sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Hematolojik yan etkiler interferona bağlı kemik iliği baskılanması sonucunda nötropeni, trombositopeni ve ribavirinin eritrosit üzerine direkt toksik etkisi sonucunda anemi gelişimi ile ortaya çıkar. Telaprevirin de anemiyi artırdığı bilinmektedir. Tedavi sürecinde aneminin % 20-25, nötropenin kullanılan interferon seçimine bağlı değişme göstererek % 18-20 ve trombositopeninin % 3-6 oranında görüldüğü bildirilmiştir^{6,7,8}. Çalışmamızda tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde anemi %65, trombositopeni %35 ve lökopeni %34 oranında görüldü. PegIFN/R alan hastalarda literatüre benzer şekilde halsizlik, iştahsızlık ve miyalji, kilo kaybı en sık yakınmalardı. PegIFN/R/T kombinasyonunun etkinliği standart tedaviye göre daha iyi olsa da, daha fazla yan etki ile karşılaşılmaktadır¹². Bizim hastalarımızda da kaşıntı, döküntü ve anorektal yakınma PegIFN/R/T kombinasyonunda en sık görülen yan etkilerdi. Aygen ve arkadaşlarının PegIFN/R/T alan hastalardan oluşan çalışmasında da yorgunluk, kaşıntı ve döküntü en sık bildirilen yan etkilerdi³. Gökteş ve arkadaşları telaprevir içeren tedavide en sık görülen yan etkileri cilt döküntüsü, kaşıntı, bulantı ve anorektal semptomlar olarak bildirmişlerdir¹⁸.

KHC tedavisinde esnasında görülebilen nöropsikiyatrik yan etkiler de hematolojik yan etkiler gibi tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir. Bu etkilerin başında majör depresyon, intihar girişimi ve psikoz gelmektedir. İnterferon tedavisinin uyanklık durumunda azalma, hareketlerde yavaşlama, hafıza bozukluğu, yüksek dozlarda deliryum gelişimine neden olabileceği bilinmektedir¹⁹. Hastalarımızın %19'unda tedavi esnasında depresif yakınmalar görülmüştü ancak hafif bir klinik tablo olduğundan dolayı tedaviyi kesmeyi gerektirecek bir durum gözlenmedi. Bu hastalar daha yakın takip edildi. İpek

ve arkadaşları KHC hastalarında yakın takip ile tedaviye uyumun artırılıp yan etkileri kontrol etmenin kolaylaşacağını bildirmişlerdir²⁰.

Günümüzde KHC'de tedavi deneyimsiz, deneyimli ve sirozlu hastalar için oldukça başarılı sonuçlar veren birçok farklı ilaç kombinasyonu mevcuttur²¹. Ancak bu ilaçların ülkemizde henüz geri ödeme almaması özellikle tedavi deneyimli hastalarda zaman kaybına yol açmaktadır. Sonuç olarak ülkemizde geri ödemesi olan KHC tedavi seçenekleri dört hastadan birinde başarısızlıkla sonuçlanmaktadır ve ciddi yan etkilere sahiptir. Tedavisi güç genotip 1 ile enfekte hastalarda dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan, yüz güldürücü sonuçları kanıtlanan yeni antivirallere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:107-15.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol.* 2015;63:199-236.
3. Aygen B, Yıldız O, Akhan S, Çelen MK, Ural O, Koruk S et al. Retreatment of chronic hepatitis C infection with telaprevir: preliminary results in turkey. *Balkan Med J.* 2015;32:266-72.
4. Ghany MC, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2009;49:1335-74.
5. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2000;343:1666-72.
6. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Schiffman MC, Gordon SC, Hoefs JC et al. A randomized, double-blind trial pegylated interferon alfa-2a to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001;34:395-403.
7. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P 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.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marines G, Goncales FL et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Schiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment for chronic hepatitis C. a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
10. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123:1061-9.
11. Akıncı E, Kayaaslan BÜ, Başbuğ A, Eren SS, Öngürü P, Bodur H. Genotip 1b kronik hepatit c hastalarında kalıcı virolojik yanıtın değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi.* 2013;19:80-4.
12. Ersöz G. Hepatit C tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics.* 2010;3:96-10.
13. Elefsiniotis IS, Pavlidis C, Ketikoglou I, Koutsounas S, Scarmeas N, Pantazis KD et al. Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin. *Eur J Int Med.* 2008;19:266-270.
14. Özden K, Özkurt Z, Erol S, Parlak M. Peg-IFN ve ribavirin tedavisi alan kronik hepatit C hastalarında kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörler. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 12-15 Nisan 2012: Antalya. Kongre Kitabı, s:191.
15. Romero-Gomez M, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez -Rodriguez CM et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005;128:636-41.
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marines G, Goncales FL et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
17. Davis GL, Won JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis c. *Hepatology.* 2003;38:645-52.
18. Gökteş S, Mor G, Mıstık R, Kazak E, Kebapçı N, Heper Y et al. Bir üniversite hastanesinde kronik hepatit C'de telaprevir ve boceprevir içeren üçlü tedavi deneyimi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fak Dergisi.* 2015;41:47-52.
19. Sünbül M. Kronik Hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. *Viral Hepatit 2005 (Eds F Tabak, İ Balık, E Tekeli):181-98. İstanbul, Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2005.*
20. İpek S, Karabulut L, Kaya B, Acar A, Uğurluküşi B, Yoğun Y. Genotip 1 ile enfekte kronik hepatit C'li hastalarda tedaviye uyum, sık hasta takibi ve ilaç yan etkileriyle mücadelenin kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. *Akad Gastroenterol Derg* 2007;6:110-4.
21. Hepatit C Tedavi Kılavuzu 2015. http://www.vhsd.org/files/file/HCV-Tedavi_C4%6B1lavuzu-30Temmuz-2015_A.pdf. (Accessed at 2.2.2016)



Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi
Cukurova Medical Journal