

Genotip 1b ile infekte kronik hepatit C'li hastalarda tedaviye uyum, sık hasta takibi ve ilaç yan etkileriyle mücadelenin kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi

Evaluating the effect of compliance, frequent follow-up and struggle with drug side-effects on sustained viral response in chronic hepatitis C patients infected with genotype 1b

Serkan İPEK, Laika KARABULUT, Bilgivar KAYA, Arif ACAR, Bilal UĞURLUKIŞI, Yaşar YOĞUN

SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

Giriş ve Amaç: Genotip 1b ile infekte kronik hepatit C'li hastalar, tedaviye yanıtı en düşük olan hasta grubunu oluştururlar. Ülkemizde de en sık genotip 1b ile enfeksiyon görülmektedir. Yapılan çalışmalarda genotip 1b ile infekte kronik hepatit C'li hastaların tedavisi sonrası kalıcı viral yanıt oranı %45-55 arasında değişmektedir. Çalışmamızın amacı, genotip 1b ile infekte kronik hepatit C hastalarında tedaviye uyum, sık hasta takibi ve ilaç yan etkileriyle mücadelenin kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya yaş ortalaması $48,48 \pm 10,54$ olan, 17'si kadın 4'ü erkek toplam 21 genotip 1b ile infekte kronik hepatit C hastası alınmıştır. Hastalara 48 haftalık peginterferon alfa-2a ve ribavirin tedavisi uygulanmıştır. İlaçlara bağlı yan etki gelişen hastalar, sıkı takibe alınarak mümkün olduğunca ilaç dozu azaltılmamaya çalışılmıştır. Doz azaltımı gerekse bile bu mümkün olduğunca minimum düzeyde yapılarak her fırsatta tekrar eski doza yükseltilmeye çalışılmıştır. **Bulgular:** Çalışma grubumuzda; erken virolojik yanıt %95,2, tedavi sonu yanıt %85,7, kalıcı viral yanıt %80,9 olarak saptanmıştır. **Sonuç;** kronik hepatit C'de tedaviye yanıtı en düşük olan genotip 1b ile infekte hastalarda tedaviye uyum, sık hasta takibi ve ilaç yan etkileriyle mücadelenin tedaviye yanıtı artıracaklarını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Kronik hepatit C, genotip 1b, tedaviye uyum

Background and Aim: Chronic hepatitis C patients who infected with genotype 1b consist the patient group which has the lowest response to therapy. Infection with genotype 1b is the most prevalent in our country. In several studies, the post-therapeutic sustained viral response rate of the chronic hepatitis C patients, infected with genotype 1b, is 45-55%. Our study was done to evaluate the effect of compliance, frequent follow-up, struggle with drug side effects to sustained viral response in chronic hepatitis C infected with genotype 1b. 21 chronic hepatitis C patients (17 female, 4 male) infected with genotype 1b were taken in this study. **Material and Method:** Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy was given to all patients for 48 weeks. Patients who experienced drug side effect were taken in close follow-up avoiding dose reductions as much as possible. When necessary, dose reductions were done as in minimal levels, then doses were increased to normal levels as soon as possible. **Results:** In our study group, early virological response was 95.2%, end of treatment response was 85.7% and sustained viral response was 80.9%. **Conclusion:** According to our results, we think that compliance, frequency follow-up and struggle with drug side-effects will improve the therapy response in patient infected with genotype 1b which has the lowest response in chronic hepatitis C.

Key words: Chronic hepatitis C, genotype 1b, compliance

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, dünyanın başlıca sağlık sorunlarından biridir (1). HCV, akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem sirozun %40'undan, hepatoselüler karsinomun %60'undan ve karaciğer transplantasyonunun %30'undan sorumludur. Akut enfeksiyonların yaklaşık %85'inin kronikleşmesi, hastalığın ciddiyetinin en önemli göstergelerindedir (2).

HCV'nin 6 genotip ve 80'den fazla alt tipinin olduğu bilinmektedir (3). Genotip 1, 2 ve 3 tüm dünyada yaygın bir şekilde görülmektedir. Ülkemizde en sık görüleni, tedaviye yanıtı diğerlerine

göre daha düşük düzeyde olan genotip 1b'dir (4). Kronik hepatit C'de pegile interferon (PEG-IFN) ve ribavirinden oluşan kombinasyon tedavisi uygulanmaktadır. Bu tedavi sırasında hematolojik bozukluklar sık görülmektedir. Doz azaltımı veya tedavinin kesilmesi bu yan etkileri kolaylıkla düzeltse de, bu yola başvurmak kombinasyon tedavisinin etkinliğini azaltır. Ribavirine bağlı gelişen anemi, tedaviyi kesme ve doz azaltımının ana sebebidir. PEG-IFN'ye bağlı olarak ise nötropeni ve trombositopeni gelişebilir (5). Nötropeni, PEG-IFN dozunun azaltılmasına sebep olan en sık faktördür (6). Kronik hepatit C'de tedaviye yanıtı olum-

*Bu çalışma 4-7 Kasım 2006'da İstanbul'da düzenlenen 23. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

suz etkilediği düşünülen başka bazı faktörler de vardır. Bunlar; genotip 1, erkek cinsiyet, 45 yaşın üzerinde olmak, yüksek viral yük, ileri evre fibrozis, alkolizm, immunsupresif durumlar ve obezite olarak sayılabilir (1).

Bu çalışmada, tedaviye yanıt oranı en düşük olan ve ülkemizde de en yaygın bulunan genotip 1b ile infekte kronik hepatit C'li hastalarda, tedaviye uyum, ilaç yan etkileriyle mücadele ve sık hasta takibinin kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu, Aralık 2003 ile Aralık 2004 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran, daha önce hiç tedavi almamış genotip 1b ile infekte kronik hepatit C'li hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; yüksek alaninaminotransferaz (ALT) düzeyleri (>normalin üst sınırının 1.3 katı), kronik hepatit ile uyumlu karaciğer biopsisi, $1500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde nötrofil sayısı, $90 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'nin üzerinde trombosit sayısı, kadınlar için 12g/dl ve erkekler için 13g/dl 'nin üzerinde hemoglobin düzeyleri, normal sınırlar içinde serum tiroid stimüle eden faktör ve tiroksin düzeyleri, normal sınırlar içinde serum bilirubin ve kreatinin düzeyleridir. Tedavi açısından çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise; dekompanse karaciğer hastalığı, ciddi kardiyak ve kronik akciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar (tedavi edilmiş tirodit hariç), alkol ve madde bağımlılığı, kontrol altına alınmamış depresyon veya psikoz, gebe kadınlar veya sonraki 18 ay içinde gebe kalmayı düşünen kadınlar, eşleri sonraki 18 ay içinde gebe kalmayı düşünen erkeklerdir. Hastaların tümüne tedavi öncesi karaciğer biopsisi yapılmıştır. Biopsiler Knodell sınıflamasına göre değerlendirilmiştir.

Hastaların tümüne 48 hafta boyunca haftada bir kez $180\mu\text{g}$ PEG-IFN alfa-2a ve günlük ribavirin $1000\text{-}1200\text{ mg}$ ($<75\text{ kg}$ ise 1000mg , $\geq 75\text{ kg}$ ise 1200 mg) verilmiştir. İlaçlara bağlı hematolojik yan etkiler (ribavirine bağlı anemi, PEG-IFN'ye bağlı nötropeni ve trombositopeni) gelişebileceği için yakın kontrol amacıyla hastaların takibi poliklinik yerine 4. İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılmıştır. Hastalar randevu almaksızın direkt başvurabilmişlerdir. İlaçlara bağlı hematolojik yan etki gelişen hastalar, gerekirse haftalık kontrollere çağrılarak mümkün olduğunca doz azaltımına

gidilmemeye çalışılmıştır. Hemoglobin seviyesi 10 gr/dl 'nin altına düştüğünde ribavirin dozunun yarıya indirilmesi, 8.5 gr/dl 'nin altına düştüğünde ise ribavirinin tamamen kesilmesi önerilmesine rağmen, çalışmamızda $\text{Hb} < 10\text{ gr/dl}$ olduğunda ribavirin dozu önce 200mg azaltılıp, 1 hafta sonraki kontrole göre gerekirse daha fazla doz indirimi yapılarak olabildiğince ilaç dozu yüksek tutulmaya çalışılmıştır. Hatta hemoglobin düzeyi düşmüş olsa bile sabit bir düzeyde seyrederse, ribavirin dozunun kademeli olarak artırılması denenmiştir. Bir önceki hemoglobin değerlerine göre çok hızlı düşüş göstermeyen durumlarda doz azaltımı yapılmamıştır. Ayrıca nötrofil sayısı $750/\text{mm}^3$ 'ün altına düşüncü PEG-IFN doz azaltımı önerilmesine rağmen, mümkün olduğunca nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ olana kadar beklenilmiş ve doz azaltımına gidilmemiştir.

Tedavi öncesi, tedavinin 12. ve 48. haftasında ve tedavi bitiminden 6 ay sonra HCV RNA düzeyleri bakılmıştır. HCV RNA, Cobas Amplicor Roche sistemi ile çalışılmıştır. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA (-) olan ya da 2 log'dan fazla düşüş gösteren hastaların tedavisi 48 haftaya tamamlanmıştır. HCV RNA (+) ve 2 log'dan az düşüş gösterenler ise erken viral yanıt negatif olarak değerlendirilip tedavileri kesilmiştir. 48. hafta sonunda normal ALT düzeyleri ve HCV RNA (-) olması, tedavi sonu cevap olarak değerlendirilmiştir. 72. haftada da ALT'nin normal ve HCV RNA'nın (-) olması kalıcı viral yanıt olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz, Fisher'in χ^2 (ki kare) testi ve Wilcoxon testi kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza 17'si kadın, 4'ü erkek toplam 21 naiv kronik hepatit C hastası alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması $48,48 \pm 10,54$ (28-65) olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan 21 hastanın değerlendirmesinde; sadece 1 hastanın HCV RNA'sı tedavinin 12. haftasında yüksek saptanıp tedavisi kesilmiştir. Kalan 20 hastada HCV RNA (-) bulunarak, erken virolojik yanıt %95,2 olarak saptanmıştır. Hastaların 18'inde 48. haftanın sonunda HCV RNA (-) bulunarak, tedavi sonu yanıt %85,7 olarak saptanmıştır. Tedavi sonu yanıt alınan hastaların 72. haftadaki kontrollerinde, yalnızca bir hastada HCV RNA'nın pozitifleştiği görülmüş-

tür. Kalan 17 hastada HCV RNA (-) ve ALT düzeyleri normal olarak saptanmış ve kalıcı viral yanıt %80,9 olarak bulunmuştur.

PEG-IFN ve ribavirin tedavisi hemoglobin, hematokrit, nötrofil, trombosit gibi hematolojik parametrelerde değişikliklere sebep olmuştur. Hemoglobin, hematokrit, nötrofil ve trombosit değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,006$; $p=0,035$) (Tablo 1).

Hematolojik bozukluklardan anemi hastaların %71,4'ünde, nötropeni %42,8'inde tedavinin belli dönemlerinde görülmüştür. Hastalarda belirgin bir trombositopeni gelişmemiştir. Hematolojik bozukluklar dışında ilaçlara bağlı oluşan yan etkiler değerlendirildiğinde hastalarda en sık görülen yakınma halsizliktir (%95,2). Sıklık sırasına göre diğer yan etkiler; artralji (%85,7), miyalji (%76,1), iştahsızlık (%66,6), ateş (%61,9), uykusuzluk (%57,1), baş ağrısı (%57,1), anksiyete (%57,1), saç dökülmesi (%52,3), bulantı (%42,8), kilo kaybı (%38) ve uyku artışıdır (%9,5).

TARTIŞMA

İnterferon tedavisinin uygulanmaya başlaması sonrasında, kronik hepatit C'de antiviral tedavinin etkinliği artmış olsa da, mevcut tedavilere yanıt alınmaması hala yaygın olarak karşılaşılan bir durumdur (7).

Kronik hepatit C'nin kombinasyon tedavisi sırasında hematolojik bozukluklar sıktır. Doz azaltımı veya tedavinin kesilmesi bu yan etkileri kolaylıkla düzeltse de, bu yola başvurmak kombinasyon tedavisinin etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu durum özellikle ribavirin uyardığı aneminin tedavisi için geçerlidir. Yeni kanıtlar, viral klirensin temel belirtecinin ribavirini optimal dozda kullanmak olduğunu göstermiştir. Anemi, tedaviyi kesme ve doz azaltımının ana sebebidir. Hastanın hayat kalitesini bozar ve yorgunluğun temel sebebi olabilir (5).

Toplamda virolojik yanıtta en fazla etki, erken dö-

nemde tedaviye bağlılığa dayanır. Tedaviye ilk 12 haftadaki uyumun, gerek erken gerekse kalıcı viral yanıt açısından özellikle önemli olduğu bilinmektedir. Tedavinin 12. haftasında erken virolojik yanıt olmayanlarda tedavinin bırakılması önerildiğinden, en azından ilk 12 haftada ribavirin optimal dozunun verilmesi için her türlü gayret gösterilmelidir (8).

Lindahl ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; genotip 1 ve yüksek viral yükü olan 10 hastaya PEG-IFN- α 2a ve yüksek doz ribavirin verilmiştir. Ribavirin hedef plazma konsantrasyonu 15 μ mol/L olarak seçilip, hastalara 1600-4000 mg/gün ribavirin verilmiştir. Yan etkiler, diğer tedavilere göre derin anemi başta olmak üzere daha sık ve ciddi olmuştur. Çok az hastada doz azaltımına gidilip, ihtiyaç halinde hastalara kan tansüzyonu, eritropoetin ve demir desteği uygulanarak, 9 hastada kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir. Virolojik yanıtın ribavirin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (9).

Bu çalışma örneğinde de görüldüğü gibi, ribavirin dozunun artırılması, tedavisi en zor hasta grubunda bile çok yüksek virolojik yanıt oranları sağlayabildiğine göre, doz azaltılması da aynı şekilde tedaviye yanıtı olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, tedaviye uyumda en çok problem yaşanan anemiyle mücadelede, ribavirin dozunu azaltmak ya da tamamen kesmek başarı oranını düşürecektir. Gerek ilaç prospektüsünde gerekse başka pek çok kaynakta, tedavi sırasında hemoglobin seviyesi 10 gr/dl'nin altına düştüğünde ribavirin dozunun yarıya indirilmesi, 8,5 gr/dl'nin altına düştüğünde ribavirin tamamen kesilmesi önerilmektedir (5, 6, 10, 11). Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da en büyük problem anemi olmuştur. Bu nedenle ribavirin dozlarında zaman zaman değişiklikler yapmak zorunda kalınmıştır. Ancak önerildiği gibi Hb <10 gr/dl olduğunda ribavirin dozunun yarıya indirilmektense önce 200mg azaltıp, 1 hafta sonraki kontrole göre gerekirse daha fazla doz indirimi yapılarak olabildiğince ilaç dozu yüksek tutulmaya çalışılmıştır. Hatta hemoglobin düzeyi düşmüş

Tablo 1. PEG-IFN ve Ribavirin tedavisine bağlı hematolojik parametrelerde oluşan değişiklikler

	Başlangıç (ort ± SS)	48. Hafta (ort ± SS)	Fark
Hemoglobin	13,52 ± 1,87	10,24 ± 1,50	Z= -3,290 p=0,001*
Hematokrit	39,05 ± 4,96	30,61 ± 3,94	Z= -3,317 p=0,001*
Nötrofil	2941,43 ± 956,05	1898 ± 1127,84	Z= -2,765 p=0,006*
Trombosit	202,95 ± 51,35	163,88 ± 66,14	Z= -2,107 p=0,035*

olsa bile sabit bir düzeyde seyrederse, ribavirin dozunun kademeli olarak artırılması denenmiştir. Bir önceki hemoglobin değerlerine göre çok hızlı düşüş göstermeyen durumlarda doz azaltımı yapılmamıştır. Ancak hemoglobin değerlerinde çok hızlı düşüş olursa doz azaltımına gidilmiştir. Çalışmamızda, hastaların 15'inde (%71,4) anemi gelişmesine rağmen, 13 hastada (%61,9) ribavirin doz azaltımı uygulanmıştır. Bu doz azaltımları da olabildiğince düşük düzeyde tutulmuştur.

Hutchison ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada tedaviye uyumun yanıt üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan hastalar, analiz için iki gruba ayrılmıştır. 1)80/80/80 alt grubu: tedaviye uyumu %80 olan hastalar (yani total IFN dozunun \geq %80'ini, ribavirin dozunun \geq %80'ini, tedavi süresinin \geq %80'ini tamamlayan). 2)<80/<80/80 alt grubu: doz indirimi yapılan hastalar (ilaçlardan biri ya da ikisini < %80 alan, tedavi süresinin \geq %80'ini tamamlayan). Tedaviye uyumun, özellikle tedavisi en zor hasta grubu olan genotip 1 ile infekte hastalarda, kalıcı viral yanıt belirgin olarak artırdığı saptanmıştır. Bu durum, genotip 2 veya 3 ile infekte hastalarda belirgin olarak gözlenmemiştir. Erken doz indirimi ve kalıcı yanıt oranlarının düşmesi arasında bir yakınlaşma gözlenmiş olup, bu yakınlaşmanın tedavinin geç aşamalarında doz indirimi gerekmiş olan hastalarda daha az belirgin olduğu görülmüştür (12). Çalışmamızda hastaların 20'sinde (%95,2) ilaç doz ve süresi %80'in üzerinde tutulmuştur. Yalnızca 1 hastada (%4,8) ilaç dozu %80'in altında kalmıştır ve bu hastada tedaviye yanıt alınamamıştır.

İnterferon tedavisi, nötrofil sayısında azalmaya sebep olabilir. Hemoglobin seviyesine benzer bir biçimde, nötrofil sayısı tedavinin ilk iki haftasında hızla düşer. Tedavi süresince stabil kalır. Tedavinin kesilmesi sonrası hızla bazal seviyesine geri döner (5). Nötropeni ve infeksiyonun ilişkili olması nedeniyle, PEG-IFN preparatlarının prospektüslerinde ve başka pek çok kaynakta nötrofil sayısı 750/mm³'ün altına düştüğünde doz indirimi, 500'ün altına düştüğünde tedavinin kesilmesi önerilmektedir (5, 10). Nötropeni, PEG-IFN dozunun azaltılmasına sebep olan en sık faktördür (6). PEG-IFN dozundaki azalma da kalıcı viral yanıt oranını azaltabilmekte olmasına rağmen, bu durum ribavirine göre daha az netlikte gözlenmiştir (5).

Çalışmamızda, pek çok hastada nötrofil sayılarında da düşüş saptanmıştır. Nötrofil sayısı

750/mm³'ün altına düşünce PEG-IFN doz azaltımı önerilmesine rağmen, mümkün olduğunca nötrofil sayısı 500/mm³ olana kadar beklenilmiştir. Nadiren doz azaltımı uygulanmıştır. Buna rağmen hiçbir hastada nötrofil sayısının 500/mm³'ün altına düşmediği ve kendiliğinden yükseldiği görülmüştür. Çalışmamızda hastaların 9'unda (%42,8) nötropeni gelişmesine rağmen yalnızca 3 hastada (%14,2) PEG IFN doz azaltımı uygulanmıştır. Doz azaltımı, olabildiğince düşük miktarda ve kısa süreli uygulanıp tekrar eski doza geri dönülmüştür.

İnterferon tedavisi alan hastalarda, trombosit sayısında da düşme gözlenebilir. Birlikte ribavirin kullanımı, reaktif trombositoz yoluyla IFN'lerin trombositopenik etkisini nötralize edebilir. PEG-IFN'lerle trombosit sayısı dereceli olarak 8 hafta boyunca azalır ve sonraki haftalarda stabilize olur. Tedavinin kesilmesi sonrası 4 hafta içinde bazal seviyesine döner. Trombositopeni sonucu kanama komplikasyonları nadirdir (5). IFN tedavisine bağlı trombositopeni geliştiğinde, eğer trombosit sayısı 50.000/ μ L'nin altına düşmüşse doz azaltımı, 30.000/ μ L'nin altına düşmüşse tedavinin kesilmesi önerilmektedir (6). Çalışmamızda trombosit sayılarında da azalmalar olmasına rağmen, hiçbir hastada 50.000/ μ L'nin altına düşmemiş ve doz azaltımına gidilmemiştir.

Genotip 1 ile infekte kronik hepatit C hasta gruplarında daha önce yapılmış bazı büyük çalışmalara örnek vermek gerekirse; Hadziyannis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 48 hafta PEG-IFN- α 2a ve ribavirin uygulanan genotip 1'li hastalarda tedavi sonu yanıt oranları %69'ken, kalıcı viral yanıt oranları %52 saptanmıştır (11). Fried ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yine aynı tedaviyi alan genotip 1 hastalarda tedavi sonu yanıt oranları %69 iken, kalıcı viral yanıt oranları %56 saptanmıştır (13). Genotip 1 ile infekte olan kronik hepatit C'lilerde PEG-IFN- α 2b ve ribavirin tedavisinde alınan sonuçlara örnek vermek gerekirse; Manns ve arkadaşları bu hasta grubunda tedavi sonu yanıt oranını belirtmemiş olup, kalıcı viral yanıt oranını %42 bulmuşlardır (2). Sjogren ve arkadaşları, tedavi sonu yanıt oranını %56, kalıcı viral yanıt oranını %44 olarak bulmuşlardır (15). Daha pek çok çalışmaya bakıldığında genotip 1 ile infekte hastalarda kalıcı viral yanıt oranlarının ortalama %45-55 arasında değiştiği görülmektedir.

Çalışmamızda erken virolojik yanıt oranı %95,2, tedavi sonu yanıt oranı %85,7, kalıcı viral yanıt oranı ise %80,9 saptanmıştır. Alınan yüksek yanıt oranları, daha önce de öneminden bahsedilen

tedaviye uyum ve ilaç yan etkileriyle mücadeleye bağlanabilir. Mümkün olduğunca hastalara ilaçlar tam doz verilmeye çalışılmıştır. Bahsedilen bütün bu uygulamaları yapmak için, sık hasta takibi gerekmektedir. Bu amaçla hastaların kontrol ve takipleri, poliklinik yerine 4. İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılmıştır. İlaçlara bağlı yan etki gelişen hastalar, istedikleri zaman randevu almaksızın kliniğimize gelerek bizimle görüşebilmişlerdir. Hatta gerek hastane gerekse özel telefonlardan bizlere ulaşabilmişlerdir. Hematolojik yan etki gelişen hastalar gerektiğinde haftalık kan sayımı takibine alınmıştır. Özellikle ilk üç ay hasta takiplerinin çok daha sıkı yapılma zorunluluğu doğmuştur. Çünkü ilaçlara bağlı oluşan anemi, nötropeni ve trombositopeninin özellikle bu dönemde daha belirgin ve ciddi olduğu görülmüş-

tür. Daha önce yapılmış çalışmalar ışığında, tedavinin ilk üç ayındaki hasta uyumunun kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisinin tedavinin ilerleyen dönemlerine göre daha önemli olduğu düşünüldüğünden ve özellikle bu dönemde ilaçlara bağlı yan etkiler daha sık görüldüğünden, ilk üç ay çoğu hasta haftalık kontrollere çağırılmıştır. Sonuçta hastaların tamama yakınında ilaç doz ve süreleri %80'in üzerinde tamamlanmıştır.

Yapılan çalışmamızda elde edilen bulgular doğrultusunda; ilaç yan etkilerinden çekinip ilacı kesmektense veya dozu yarıya indirmektense, mümkün olduğunca minimal doz azaltımı yapılarak sıkı takiple, eğer kan değerleri stabil seyrederse dozu yükseltmeyi deneyip, mümkün olan en yüksek dozda ilaç verilmesinin daha etkili olacağı sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR:

1. Sherlock S, Dooley J. Hepatitis C Virus. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th edition 2002; 305-316.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
3. Nakano I, Fukuda Y, Katano Y, et al. Interferon responsiveness in patients infected with hepatitis C virus 1b differs depending on viral subtype. *Gut* 2001; 49: 263-7.
4. Türkoğlu S. Hepatit C virüsü: Viroloji ve seroloji. *Viral Hepatit* 2003. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği* 2003; 186-98.
5. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects on antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 71(3): 17-21.
6. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 917-9.
7. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, et al. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(3): 639-44.
8. Mulhall BP, Younossi Z. Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterology* 2005; 39: 23-7.
9. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, et al. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 275-9.
10. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: 237-44.
11. Hadziyannis SJ, Morgan TR, Diago M, et al. Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Annals Internal of Medicine* 2004; 140: 346-55.
12. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-9.
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347: 975-82.
14. M Sjogren and others. Sustained virologic response rates from a randomized trial of HCV genotype-1 subjects treated with either consensus IFN and ribavirin or pegylated interferon alfa-2b and ribavirin. Abstract 851. 56th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. November 11-15, 2005. San Francisco, CA.