



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANT PLANLANAN KRONİK HEPATİT C' Lİ HEMODİYALİZ
HASTALARINDA PEGİLE-İNTERFERON ALFA-2A TEDAVİSİNE HIZLI VE
ERKEN VİROLOJİK YANIT ORANLARI İLE OKÜLT HEPATİT B
ENFEKSİYONUNUN TEDAVİYE ETKİSİ**

Uz. Dr. Murat KESKİN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2009



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANT PLANLANAN KRONİK HEPATİT C' Lİ HEMODİYALİZ
HASTALARINDA PEGİLE-İNTERFERON ALFA-2A TEDAVİSİNE HIZLI VE
ERKEN VİROLOJİK YANIT ORANLARI İLE OKÜLT HEPATİT B
ENFEKSİYONUNUN TEDAVİYE ETKİSİ**

Uz. Dr. Murat KESKİN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanları:
Prof. Dr. Selim GÜREL
Doç. Dr. Alpaslan ERSOY**

BURSA- 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	19
Bulgular	23
Tartışma ve Sonuç	35
Kaynaklar	43
Ekler	57
Teşekkür	58
Özgeçmiş	59

ÖZET

Kronik hepatit C'li hemodiyaliz hastalarında, hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu prevalansı genel popülasyona göre belirgin derecede daha yüksektir. Bu hastalarda HCV enfeksiyonu önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Aynı zamanda hemodiyalize giren kronik hepatit C hastalarında okült hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu riski de artmıştır. Bu çalışmada hemodiyalize giren kronik hepatit C'li hastalarda pegile interferon alfa-2a monoterapisine hızlı ve erken virolojik yanıt oranlarının saptanması ve okült HBV enfeksiyonunun bu hasta grubunda tedaviye etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 11 hemodiyaliz (3 kez/hafta) hastası alındı. Tüm hastalar interferon naiv, anti-HCV pozitif, polimerize zincir reaksiyonu ile HCV RNA'sı pozitif ve karaciğer fibrozis skoru ≥ 2 olan hastalar idi. Tüm hastalara pegile interferon alfa-2a, 135 µg dozunda, subkutan, haftada bir kez uygulandı. İlaveten, tedavi öncesi dönemde, çalışmaya alınan HbsAg'si negatif, anti-Hbs antikoru pozitif olan hastalara okült HBV enfeksiyonunun saptanması için serum HBV DNA testi de yapıldı. Tedavinin 4. ve 12. haftasında hızlı virolojik yanıt (HVY) ve erken virolojik yanıt (EVY) oranları incelendi. Ayrıca okült HBV enfeksiyonu olan hastalarda tedavinin 12. haftasında HBV DNA testi tekrarlandı ve kronik hepatit C tedavisine etkisi incelendi.

Sırasıyla, HVY ve EVY, 5 hastada (% 45.5) ve 10 hastada (%90.9) elde edildi. Tedavi öncesi prediktif faktörler olan kadın cinsiyet, 40 yaş altı olma, serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi, viral yük, karaciğer fibrozis skoru ile HVY arasında ilişki bulunamadı. Hasta sayısı yetersiz olduğu için EVY ile prediktif faktörler arasındaki ilişki incelenmedi. Sadece 1 hastada (%9.1) EVY elde edilemedi ve bu hastada genotip 4 idi. Sırasıyla, tedavinin 4. ve 12. haftasında, 9 (%81.8) hastada ve 5 (%45.5) hastada ilaca bağlı yan etki gelişti. Sadece 1 (%9.1) hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bıraktı. Okült HBV enfeksiyonu saptanması için 6 hastada HBV DNA çalışılabilirdi. Sadece 1 (%

16.7) hastada okült HBV enfeksiyonu saptandı. Bu hastada tedavinin 12. haftasında HBV DNA' sı negatif tespit edildi.

Normal böbrek fonksiyonlu kronik hepatit C hastalarına göre hemodiyaliz hastalarında pegile interferon alfa-2a monoterapisi ile daha yüksek HVY ve EVY elde etmek mümkündür. Özellikle renal transplantasyon öncesi dönemde, bu hastaların yakın klinik ve laboratuvar takibi ile pegile inteferon alfa-2a monoterapisi güvenle kullanılabilir. Okült HBV enfeksiyonun hemodiyalize giren kronik hepatit C'li hastalar arasında daha sık olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu hasta grubunda okült HBV enfeksiyonunun seyri ve kronik hepatit C tedavisine etkisi konusunda daha geniş hasta sayılı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, kronik hepatit C, pegile interferon alfa-2a, hızlı ve erken virolojik yanıt, okült hepatit B virus enfeksiyonu.

SUMMARY

Efficacy On Rapidly And Early Virological Response Rates Of Pegylated Interferon Alpha-2a Treatment In Hemodialysis Patients With Chronic Hepatitis C Who Are Candidate For Renal Transplantation And The Effect Of Occult Hepatitis B Infection To The Treatment

Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infections are appearance significantly more than the normal population to hemodialysis patients with chronic hepatitis C. HCV infection is an important cause of morbidity and mortality among in this patients. At the same time, the risk factor of in hemodialysis patients with chronic HCV infection has been increased for occult hepatitis B virus (HBV) infection. The aim of this study has been evaluated the rapidly virologic response (RVR) and early virologic response (EVR) of pegylated interferon alpha-2a and whether occult HBV infection are impacted for treatment on this patients or not.

Eleven hemodialysis patients (3 session/ weekly) were included into the study. All of the patients were interferon naive, anti-HCV antibodies positive, polymerase chain reaction HCV RNA positive and liver fibrosis score ≥ 2 . Pegylated interferon alpha-2a, 135 μg , subcutaneous, weekly was applied to all of the patients. Additionally, the patients who had negative HbsAg and anti-HCV positive were tested polymerase chain reaction HBV DNA. In the 4th and 12th week of treatment RVR and EVR were investigated. Separately, HBV DNA test were repeated in the 12th week of treatment in patients with occult HBV infection and influences were investigated on the treatment of chronic hepatitis C.

RVR and EVR were observed in 5 patients (45,5 %) and 10 patients (90,9 %), respectively. At the stage of pretreatment, predictive factors are such female sex, less than 40 years-old, serum alanine aminotransferase (ALT) level, viral load, liver fibrosis score were not associated with RVR. Since the number of patients were insufficient, it was not investigated between EVR and predictive

factors. The only 1 patient (9.1 %) who did not have any EVR had genotype 4. In the 4th and 12th week of treatment, adverse effect was developed on 9 patients (81.9 %) and 5 patients (45.5, %), respectively. The only 1 patient (9.1 %) was taken out of treatment due to adverse effect. It was applied to 6 patients for HBV DNA test and it was detected on only 1 patient (16.7 %). In this patient, it was observed HBV DNA negative in 12th week.

It was obtained with high rate for RVR and EVR on the heamodialysis patients with chronic hepatitis C rather than the normal renal function with chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha-2a monotherapy. Especially, before the stage of renal transplantation, pegylated interferon alpha-2a monotherapy can be used on this patients by close to follow up clinically and laboratuary. It should be considered that occult HBV infections are among in heamodialysis patients with chronic hepatitis C. But course of occult HBV infection and impact of chronic hepatitis C on treatment are needed to be studied with high number of patients by prospectively.

Key words: Heamodialysis, chronic hepatitis C, pegylated interferon alpha-2a, rapidly and early virological response, occult hepatitis B infection.

GİRİŞ

Hepatit C virusu (HCV), tüm dünyada %2- 3 prevalansı ile yaklaşık 170 ile 210 milyon insanı infekte eden, kronik karaciğer hastalığının en önemli sebeplerinden biridir (1,2). Hepatit C sadece yüksek prevalans ve tüm dünya üzerine getirdiği külfetle değil aynı zamanda kronik infeksiyonun neden olduğu siroz, hepatosellüler karsinom ve karaciğer nakli gerektiren son dönem karaciğer hastalığı gibi komplikasyonları ile de önemli bir insan patojenidir (3,4). Hemodiyaliz ve böbrek nakil hastalarında HCV prevalansı genel popülasyona göre belirgin derecede daha yüksektir ve HCV enfeksiyonu son dönem böbrek hastalığı olan hastalar arasında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (5,6). Son yapılan çalışmalarda, HCV enfeksiyonunun renal transplant alıcıları yanı sıra kronik hemodiyaliz hastalarının survisini belirgin şekilde etkilediği gösterilmiştir (7). NIH (National Institutes of Health) Uzlaşma Konferansı' na göre kronik hepatit C'li tüm hastalar antiviral tedavi için potansiyel aday olarak değerlendirilmiştir (8). Kronik HCV enfeksiyonu ile renal transplant sonrası hasta ve greft survisindeki azalmanın birlikteliği nedeniyle nakil öncesinde bu hastaların tedavi edilmesinin klinik önemi daha belirgin hale gelmiştir (9). Kronik HCV'li diyaliz hastalarında tedavi, antiviral tedavinin yan etkileri ve kötü toleransı nedeniyle oldukça zordur (10). Günümüzde normal böbrek fonksiyonu olan kronik HCV enfeksiyonlu hastalar için standart tedavi pegile interferon-alfa (PEG-IFN-alfa) ve ribavirin kombinasyonudur. Bu tedavi tek başına PEG-IFN-alfa veya standard interferon-alfanın tekli ve/veya ribavirin ile birlikte kullanılmasından daha etkilidir (11,12). Ribavirin, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yeterince atılmadığı için vücutta birikir ve doza bağımlı hemolitik anemi yapar. Bu nedenle bu grup hastalarda kontrendike olarak kabul edilir (13, 14). Kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarının tedavisinde PEG-IFN-alfa 2a' nın etkili ve iyi tolere edildiği bulunmuştur (15). Okült hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu Hbs Ag'si negatif olan bireylerde, kan ya da dokularda HBV-DNA' nın pozitif olması durumu olarak tanımlanmıştır (16,17). Yapılan çalışmalarda hemodiyalize giren

kronik hepatit C'li hastalarda değişik oranlarda okült HBV enfeksiyonu bildirilmiştir (18,19).

Bu çalışmada renal transplant planlanan hemodiyalize giren kronik hepatit C' li hastaların PEG-IFN-alfa 2a tedavisine hızlı ve erken virolojik yanıt oranları ve bu hasta grubunda okült HBV enfeksiyonunun sıklığı ile bu enfeksiyonun tedaviye etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

I. 1. Genel Popülasyonda Hepatit C Virus Enfeksiyonu

I. 1. 1. Virolojik ve Moleküler Özellikler

1960' larda hepatit B virusunun (HBV) tanınmasından sonra zaman içinde non-A, non-B hepatiti olarak adlandırılan, açıklanamayan posttransfüzyonel hepatit vakaları ortaya çıkmıştır. 1988 yılında non-A non-B hepatitli insan kanları ile enfekte edilen şempanzelerin plazmalarından klonlanarak HCV' nin varlığı ilk kez ortaya konmuştur (20).

HCV, 9500 nükleotid içeren genomu olan bir çekirdek ve glikoproteinler (envelope=E, E1 ve E2) ile sarılmış bir lipidden meydana gelen zarflı, küçük, tek sarmallı bir RNA virusudur. HCV komponentleri strüktürel (core, E1 ve E2) ile nonstrüktürel (NS; P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) olarak ayrılır. Nonstrüktürel genler, HCV'nin replikasyonundan sorumlu bir polimerazı içeren çeşitli enzimleri kodlar. HCV izolatları sıralı homoloji üzerinden gelişen farklı genotipe sınıflandırılır (20- 23). Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virusun genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunları grup ve altgruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul edilen sınıflandırmaya göre genotiplerin ana tipleri rakamlar ile (1, 2, 3,...gibi), alttipleri ise küçük Latin harfleri (a, b, c,...gibi) ile anılmaktadır. Bugün bazı araştırmacılara göre 6 bazı araştırmacılara göre 11 ana HCV tipi bulunmaktadır. Bunların çeşitli

alttiplerle birlikte yaklaşık 70'e ulaştığı bildirilmektedir. Esas olarak 1, 2 ve 3 no'lu genotipin tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğü, 1b' nin Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ve Güneydoğu Asya'da ana genotipi oluşturduğu saptanmıştır. Türkiye' de de tip 1b enfeksiyonu daha sık görülmektedir. Ülkemizde ayrıca tip 2a, 3a ve tip 4 enfeksiyonlarına rastlanmıştır (24- 27). İnterferon tedavisine uzun süreli yanıt elde edilen hastalar genotipleri açısından incelendiğinde, genotip 2 ve 3 ile enfekte olmuş hastalarda, 1b ve 1a ile enfekte olanlara göre HCV RNA'nın serum, karaciğer hatta mononükleer lökositlerden eradikasyonu belirgin bir şekilde daha fazla olmaktadır (28). HCV'nin genetik sıralaması, yüksek hızlı, spontan mutasyonlarla karakterizedir. Bu birkaç nükleotidlik fark dışında birbirine benzeyen özellikler taşıyan mutantlara türümsü (quasispecies) denilir. Bunlar virusun insan immün sisteminden kaçışının ve etkili aşı gelişmesindeki başarısızlığın ana nedenidir (29, 30).

I. 1. 2. HCV Enfeksiyonunda Laboratuvar Testleri

HCV genomunun 1988 yılında klonlanmasının hemen ardından, tek bir nonstrüktürel HCV proteinine (C100-3) karşı antikorunu saptayan birinci kuşak enzim immunoassay (EIA) testleri geliştirilmiştir (31). Sırasıyla, HCV core proteini yanı sıra çok sayıda nonstrüktürel HCV proteinlerine karşı antikorların saptanmasıyla ikinci ve üçüncü kuşak immünoblot ve EIA testleri ortaya çıkmıştır. Birinci kuşak EIA testlerinin kullanımı terk edilmiş olup, birçok ülkede üçüncü kuşak EIA testleri kullanılmaktadır (32). Son kuşak HCV ölçüm testlerinin sensitivitesinin artması ile kan ürünleri ile HCV bulaş riski ve enfeksiyonun alınması ile anti-HCV antikorlarının gelişmesi arasındaki serolojik pencere denilen 66- 82 günlük zaman da belirgin olarak azalmıştır (33,34).

Nükleik asit testleri (NAT), HCV-RNA'yı kalitatif veya kantitatif olarak saptayan testlerdir. Kalitatif ölçüm testleri, konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), real-time PCR veya transkripsiyon-aracılı genişletme (TMA) kullanılarak hedef büyütme esasına dayalı ölçümlerdir. Mevcut tüm ticari ölçüm

yöntemleri 50 IU ml^{-1} veya daha az HCV RNA'yı saptayabilir ve tüm HCV genotiplerini saptamada eşit duyarlılığa sahiptir (35). Kalitatif konvansiyonel PCR-bazlı ölçümler ile onların yarı otomatik versiyonlarının HCV RNA saptama alt limitleri 50 IU ml^{-1} , real-time PCR' in $10-30 \text{ IU ml}^{-1}$ ve TMA-bazlı ölçümlerin alt limiti ise 10 IU ml^{-1} 'dir. Kantitatif ölçümler ya hedef büyütme tekniklerine (konvansiyonel PCR veya real-time PCR) ya da sinyal yükseltme tekniği (dallanmış DNA) temelinde yapılır. Dallanmış DNA ve konvansiyonel PCR temelli kantitatif ölçümlerinin saptama limitleri kalitatif ölçüm yöntemlerine göre daha yüksektir (36).

I. 1. 3. Genel Popülasyonda HCV Epidemiyolojisi ve Bulaş Yolları

HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, önemli bir sağlık problemidir. Dünya' da HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı % 2- 3 civarındadır. Tüm dünyada yaklaşık 170- 210 milyon HCV ile infekte olan hasta vardır. Bulaşmasındaki bölgesel risk faktörlerine bağlı olarak, HCV' nin insidens ve prevalansı zaman ve coğrafik değişiklikler gösterir. Kan vericileri arasında yapılan çalışmada prevalans Kuzey Avrupa' da % 0.1, Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Merkez ve Güney Amerika' nın bir kısmında, Avusturalya ve Afrika' nın küçük bir kısmında % 0.1- 0.5 saptanmıştır. Brezilya, Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Afrika ve Asya' nın bir kısmında bu oran % 1 ile 5 arasında tespit edilmiştir. En yüksek prevalans ise % 17- 26 ile Mısır' da bulunmuştur (1,2). Türkiye' de yapılan prevalans çalışmalarında ise sağlıklı popülasyonda % 1.2- 2.6, kan donörleri arasında genellikle % 1' in altında ve sağlık çalışanları arasında ise % 0.2 ile % 1 oranlarında HCV saptanmıştır (37-42).

HCV' nin bulaşma yolları parenteral ve nonparenteral olarak ikiye ayrılır. Parenteral bulaş yolları içerisinde özellikle 1990' dan önce yapılan kan ve kan ürünleri transfüzyonu, intravenöz ilaç bağımlılığı, hemodiyaliz, nozokomiyal bulaş, organ transplantasyonu, tатуaj, akupunktur sayılabilir. Hemodiyaliz ünitelerinde HCV prevalansı, sağlıklı topluma göre daha yüksek olup bu grup

hastalarda risk kan transfüzyonu sıklığı, diyaliz süresi, diyaliz tipi ve diyaliz ünitesindeki HCV prevalansı ile ilişkilidir. Nonparenteral bulaş yolları ise anneden bebeğe geçiş, cinsel yolla bulaş, intrafamilyal bulaş, parenteral olmayan uyuşturucu ilaç kullanımı olarak sıralanabilir. Buna rağmen Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %10'unda enfeksiyon kaynağı veya risk faktörü belirlenememektedir (43,44).

I. 1. 4. HCV' nin Genel Popülasyonda Doğal Seyri

HCV ile temastan sonra inkübasyon süresi 2- 26 hafta arasında değişmekle birlikte ortalama 6- 8 haftadır. Akut hepatit C hastalarının çoğu subklinik ve anikterik olduğu için bu dönemde tanı koymak oldukça güçtür. Temastan sonra genellikle karaciğer enzimlerinin yükselmesinden 1- 4 hafta önce, kanda HCV RNA pozitifleşir. Anti-HCV antikoru virus alındıktan 20- 150 gün (ortalama 50 gün) sonra pozitifleşir. Akut hepatit C hastalarının % 15- 20' si tam olarak iyileşirken geri kalan kısmı kronikleşir (45).

HCV RNA'nın saptanmasından sonra 6 ay veya daha uzun süreli varlığının devam etmesi kronikleşme olarak tanımlanır. Kronikleşme oranları çocuk ve genç bayanlarda % 50- 60 arasında iken daha yaşlı bireylerde bu oran % 90'a kadar çıkmaktadır (46,47). HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz veya son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Genellikle kan bağıışı sırasında veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucunda tesadüfen saptanır. Kronik hepatit C'de halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, eklem ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri genellikle normalin 3 katından yüksek olmaz. Ancak hastaların 1/3' ünde ALT normal veya normale yakın olabilir. Karaciğer biyopsisi genellikle kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastaların ilk değerlendirilmesinde fibrozis ve nekroinflamasyonun şiddetinin belirlenmesi için önerilir. Ancak karaciğer biyopsisinin yeterli miktarda örnek alınamaması, karaciğerde farklı bölgelerde farklı histolojik özelliklerin görülebilmesi ve

biyopsiye bağlı komplikasyonlar gibi bazı sınırlamaları mevcuttur (45,48). Bu nedenle biyopsiye alternatif FibroTest-Actitest gibi bazı noninvazif testler geliştirilmiştir (49). Kronik hepatit C'nin major uzun dönem komplikasyonları karaciğer fibrozisi, siroz, portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği ve yüksek oranda hepatosellüler kanser gelişme riskidir. Bu komplikasyonlar genellikle infeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde ortaya çıkar. Yaş, erkek cinsiyet, beyaz ırk, HIV (human immunodeficiency virus) veya HBV koinfeksiyonu, kronik alkolizm, obezite, diabet gibi komorbid hastalıkların birlikte olması karaciğer fibrozisinin ilerlemesinde risk faktörleridir (50,51).

I. 1. 5. Kronik HCV İnfeksiyonunun Güncel Tedavisi

1990'lı yılların başlangıcından itibaren, kronik hepatit C tedavisinde büyük gelişmeler elde edilmiştir. Viral eradikasyon oranı 24 hafta, tekli standart interferon kullanımı ile %10 iken 48 hafta, peginterferon ve ribavirin kombinasyonu ile bu oran % 56' ya yükselmiştir (52).

I. 1. 5. 1. Kronik Hepatit C Tedavisinde Amaç ve Sonlanma Noktaları

Kronik HCV infeksiyonu tedavisinin primer amacı dekompanse karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma bağlı karaciğer ilişkili ölümleri azaltmaktır. Tedavinin diğer amaçları arasında serum aminotransferaz düzeylerinin normalizasyonu, HCV RNA'nın serumda saptanamaması, karaciğerdeki histolojik bulguların iyileşmesidir. Günlük pratikte, kalıcı viral yanıt (KVY) bu amaçların indirekt değerlendirilmesinde kullanılır. KVY, tedavi sonu yanıt elde edilen olgularda, tedavinin bitiminden 24 hafta sonra HCV RNA'nın negatif olması durumu olarak tanımlanır ve aslında hepatitin gerilediğini gösteren mükemmel bir belirteçtir. Çeşitli çalışmalarda, yanıtın hastaların büyük bir kısmında sürekli olduğu ve klinik iyileşme veya hastalık ilerlemesinin durması ile ilişkili olduğu açıkça gösterilmiştir (53, 54).

Tedavinin sonlanım noktası ilk başlarda serum ALT düzeyinin normalizasyonu olarak tanımlanmışken HCV ile ilgili yeni gelişmeler sonucunda serum ALT düzeyinin normalizasyonu ve HCV RNA'nın negatifleşmesi kombinasyonu tedavi sonlanım noktası olmuştur. Genellikle tedavi sonu yanıt ve tedavi bitiminden sonraki 6. ay yanıtları değerlendirilir. Günümüzde, çoğu kez histolojik iyileşmenin de eşlik ettiği kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıtlar standart terapötik sonlanma noktalarıdır (52).

I. 1. 5. 2. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Kronik hepatit C tedavisi, 1990' lı yılların ortasından itibaren büyük ölçüde değişmiştir. Güncel antiviral tedavide interferon temelli tedavinin kullanımı mihenk taşı olmasına rağmen tedaviye ribavirinin eklenmesi ve pegile interferonun geliştirilmesi ile çok etkili bir tedavi rejimi elde edilmiştir.

Antiviral, antiproliferatif ve immunomodölatör etkileri olan interferonlar, kronik hepatit C tedavisinde yıllarca monoterapi olarak uygulandı ve hayal kırıklığı ile sonuçlandı (52). Daha sonra interferonların yeni formülleri olan peginterferonlar geliştirildi. Pegile interferonlar, interferonun polietilen glikol (PEG) denilen molöküle bağlanması ile oluşur. Bu interferonun dağılım hacmini azaltarak yarılanma süresini uzatır ve böylece haftada bir kez uygulanmasını sağlar. Viral yükteki dalgalanmalara karşı pegile interferonlar ile çok uniform bir plazma düzeyi elde edilir ve sonuç olarak başarılı viral supresyon sağlanmış olur. Pegile interferonlar, standart interferon ile karşılaştırıldığında daha uzun yarılanma süresi, daha iyi farmakokinetik etki, artmış biyolojik aktivite ve muhtemelen daha az yan etki profiline sahiptir. Dünyanın birçok ülkesinde iki pegile interferon lisans almıştır. Birincisi, 1.5 µg/kg/haftada bir kez dozunda kullanılan, 12 kD ağırlığında peginterferon alfa-2b' dir. İkincisi ise 180 µg/haftada bir kez, sabit dozunda kullanılan 40 kD ağırlığında peginterferon alfa-2a' dır (55).

Ribavirin, DNA ve RNA viruslarına karşı aktivite gösteren bir antiviral ilaçtır. Kronik hepatit C'li hastalarda tek başına ribavirin kullanıldığında serum ALT düzeylerinde geçici bir iyileşme olduğu saptanmış ancak direkt antiviral aktivite izlenmemiştir. Ribavirin pleotropik bir ajan olup potansiyel etki mekanizması interferon ile birlikte verildiğinde sinerjistik etki yapması olarak açıklanmaktadır (56).

I. 1. 5. 3. Kronik Hepatit C Tedavisinin Endike ve Kontrendike Olduğu Durumlar

Kronik hepatit C'li tüm hastalar antiviral tedavi için potansiyel aday olarak kabul edilmiştir (8). Genel olarak 18 yaş ve üzerinde, saptanabilir HCV RNA'sı olan, serum ALT düzeyleri yüksek, karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis (Metavir skoru ≥ 2 veya Ishak skoru ≥ 3) gösteren kronik hepatiti ve kompanse karaciğer hastalığı olan, tedavi olmayı isteyen ve tedavi gereklerine uymayı kabul eden hastalarda tedavi endikedir. Ancak tedavi, hastanın içinde bulunduğu duruma göre özelleştirilebilir ve hastaya en uygun tedavi rejimi uygulanabilir (57).

Kombine tedavide kullanılan ilaçların potansiyel yan etkileri ve hastanın eşlik eden sistemik hastalıkları göz önüne alınarak major depresyon, böbrek, kalp veya akciğer transplantasyonu uygulanması, otoimmün hepatit, tedavi edilmemiş hipertiroidi, hamilelik veya uygun kontrasepsiyon yöntemini uygulamak istememe, ciddi hipertansiyon, ciddi kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı, kontrol altına alınmamış diabetes mellitus, obstrüktif akciğer hastalığı gibi komorbid sistemik hastalığın eşlik etmesi, uygulanan ilaçlara karşı hipersensitivite olması durumunda tedavi kontrendikedir (57).

I. 1. 5. 4. Kronik Hepatit C Tedavisinin Etkinliği ve Kalıcı Viral Yanıtta Prediktif Faktörler

Genel olarak kalıcı viral yanıt oranları (KVY), 48 hafta sadece pegile interferon kullanan hastalarda % 13- 16 iken, pegile interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda % 54- 61'e çıkmıştır (58- 61). Çalışma dizaynı, hasta popülasyonu ve pegile interferon formülasyonundaki farklılıklara rağmen yapılan çeşitli çalışmalarda iki peginterferon ürününün başarı oranı birbirine benzer bulunmuştur. Naiv hastalarda KVY oranı % 54-56'dır ve bu oran büyük oranda HCV genotipine bağlıdır. Genotip 1 hastalarda % 42- 46, genotip 2- 3 hastalarda % 76- 82 oranında KVY elde edilmiştir (61).

Düşük HCV RNA düzeyi, genotip 1 dışındaki HCV tipleri, sirozun yokluğu, 40 yaşından genç olma, kadın cinsiyet, karaciğerde yağlanma olmaması, obezite yokluğu ve beyaz ırktan olma KVY oranlarını artırmaktadır (52,57). Negatif prediktif faktörlere sahip olan hastaların tedaviye yanıt oranları düşük olmasına rağmen tedaviden vazgeçilmemelidir. Hastaya negatif prediktif faktörlerin varlığında tedavi opsiyonları, muhtemel yanıt oranları anlatılmalı ve uygun tedavi rejimi uygulanmalıdır.

Bilinen en kuvvetli prediktif faktör, virusun genotipi olup en iyi tedavi şeklinin seçimi için tedavi öncesi genotipin belirlenmesi önemli bir basamak olacaktır (62). Türkiye' de en sık genotip 1b' nin sebep olduğu kronik hepatit C enfeksiyonuna rastlanılmaktadır (26, 27). Bunun dışında özellikle vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması, ilerlemiş karaciğer fibrozisi negatif prediktif faktörler olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda Afrika kökenli Amerikalıların interferon tedavisine yanıtının düşük olduğu bulunmuştur (59, 63, 64). İlaç dozlarının azaltılması tedavi sonrası relaps oranlarını artırmakta olup özellikle ilk aylarda ilaç dozlarının tam olarak uygulanması KVY oranlarını artırmaktadır. Başlanan kombinasyon tedavisinde ilaç dozlarının toplamda %80'den daha az veya toplam ilaç süresinin % 80'inden daha az kullanılması genotip 1 hastalarında KVY oranını % 63'den % 34'e düşmesine sebep olur (65, 66).

KVY oranını önceden belirleyen bir başka gösterge ise erken virolojik yanıttır. Erken virolojik yanıt tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın

negatifleşmesi veya başlangıç değerine göre en az iki log düşmesi olarak tanımlanır. KVV oranı 12. haftada yanıt alınan hastalarda %68 iken, yanıt alımayan hastalarda % 3'e düşmektedir (11,67). Son zamanlarda, tedavinin 4. haftasında HCV RNA' nın negatifleşmesi olarak tanımlanan hızlı virolojik yanıt da KVV oranı ve tedavi süresi için yol gösterici olabilir. Yapılan bir çalışmada düşük viral yükü olan ve hızlı virolojik yanıt elde edilen genotip 1 hastalarında 24 ve 48 haftalık tedavi sonrası KVV oranları % 96' nın üzerinde saptanmıştır (68).

I. 1. 5. 5. Kronik Hepatit C Tedavisinin Süresi ve Takibi

Tedavinin süresi ve tedavi yanıtı genotipe bağlı olarak değişmektedir. Genotip 1 hastalarda standart pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu 48 hafta önerilmektedir. Genotip 1 kronik hepatit C hastalarında tedavi süresi için 12. hafta yanıtı kuralı kullanılmaktadır. Bu grup hastalarda 12. haftada erken virolojik yanıt sağlanırsa tedavi 48 haftaya tamamlanır. Eğer erken virolojik yanıt sağlanamamış ise kalıcı viral yanıt oranı %3 olup tedavinin kesilmesi önerilmektedir. 12. haftada HCV RNA negatifleşmemiş ancak 2 log düşmüş ise tedaviye devam edilir ve 24. haftada HCV RNA negatifleşmişse tedavi 48 haftaya tamamlanır. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda tedavinin 4. haftasında hızlı virolojik yanıt alınan hastalarda özellikle düşük viral yüküyle beraberse 24 haftalık tedavinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Genotip 2 ve 3 hastalarda tedaviye yanıt oranı yüksek olduğu için 24 haftalık tedavi süresi yeterlidir (11, 62, 68).

Tedaviye başlamadan önce hastaların tam kan sayımı, serum aminotransferaz ve TSH düzeylerine bakılmalıdır. Kadın hastalarda gebelik testi ribavirin teratojenik olduğu için bakılmalıdır. En iyi tedavi seçimi için genotip tayini ve PCR tekniği ile HCV RNA düzeylerine bakılmalıdır. Tedavinin ilk ayında özellikle ribavirine bağlı hemolitik anemi açısından haftalık tam kan sayımı yapılmalıdır. Daha sonra aylık tam kan sayımı, ALT ve üç ayda bir kez TSH düzeyleri takip edilmelidir (52, 57).

I. 1. 5. 6. Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri ve Doz Modifikasyonu

Peginterferon veya standart interferon ile ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastaların % 20'sinden fazlasında yan etkiler ortaya çıkar. Bu yan etkiler nedeniyle hastaların % 10'unda tedavi kesilebilir. Ayrıca peginterferonun yan etkilerine bağlı olarak hastaların % 11' inde, ribavirinin yan etkilerine bağlı olarak da hastaların % 22'sinde doz modifikasyonuna gitmek gerekebilir. Peginterferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi ile hastalarda meydana gelen yan etkiler sıklık sırasına göre halsizlik, baş ağrısı, ateş, kas ağrısı, katılık hissi, uykusuzluk, bulantı, alopesi, irritabilite, artralji, iştahsızlık, dermatit ve depresyon şeklinde sıralanabilir. Hastalarda görülen grip benzeri tablo (ateş, kas ağrısı, eklem ağrısı) ve depresyon standart interferon ve ribavirin alan hasta grubunda daha fazladır. Klinik yan etkilerin önemli bir kısmı geçici olup basit önlemler ile tedavi edilebilir (11,69). Depresyon gelişen hastalar ise depresyonun şiddetine bağlı olarak takip edilmeli ve gerekirse tedavi kesilmelidir (70).

Bu klinik yan etkiler yanında hastaların önemli bir kısmında özellikle hematolojik laboratuvar bulgularında değişiklikler ortaya çıkar. Peginterferon kullanan hastaların % 1'inde anemi, % 20'sinde nötropeni ve % 4'ünde trombositopeni görülebilir. Ribavirin ise hastaların % 22'sinde anemiye neden olurken yaklaşık %1 oranında nötropeni ve trombositopeniye yol açabilir (11,69). 180 µg/haftada bir kez dozunda peginterferon alfa-2a kullanan bir hastanın takiplerinde mutlak nötrofil sayısı 750/mm³ 'ün altına düşerse doz 135 µg'a düşülmelidir. Eğer bu değer 500/mm³ 'ün altına düşer ise tedaviye mutlak nötrofil sayısı 1000/mm³ ' ün üzerine çıkıncaya kadar ara verilmeli ve tedaviye 90 µg dozunda tekrar başlanmalıdır. Eğer trombosit sayısı, 180 µg/ haftada bir kez dozunda 50 000/mm³ 'ün altına düşerse doz 90 µg' düşülmeli ve trombosit sayısı 25 000/mm³ 'ün altına düşerse tedavi kesilmelidir. Ribavirine bağlı gelişen hemolitik anemide doz modifikasyonu şu şekilde yapılabilir; hemoglobulin değeri

kardiyak patolojisi olmayan hastada 10 gr/dL'nin altına düşerse doz 600 mg/ gün' e düşülmeli, 8.5 gr/dL'nin altına düşerse ilaç kesilmelidir. Eğer bu hasta kardiyak patolojisi olan bir hasta ise hemoglobulin değeri başlangıç değerine göre 2 gr/dL' den daha fazla düşmüşse doz 600 mg/ gün' e azaltılmalıdır. Aynı hasta grubunda doz azaltılmasına rağmen hemoglobulin değeri 12 gr/dL'nin altına inerse ilaç kesilmelidir (70).

İnterferon tedavisi ile tirotoksikoz veya hipotiroidi meydana gelebilir. Tirotoksikoz gelişen hastalarda, hasta asemptomatik ve ötiroid hale gelinceye kadar tedaviye ara verilmelidir. Hipotiroidi gelişen hastalara ise tiroid hormon replasman tedavisi verilebilir (71).

I. 2. Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Enfeksiyonu

Son dönem böbrek hastalığı tüm dünyada önemli bir problemdir. Sadece ABD' de 472 000' den fazla hemodiyaliz veya böbrek transplantı yapılan hasta olup her yıl yaklaşık 104 000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır (72). Non-A, non-B hepatitin major sebebinin HCV enfeksiyonu olduğunun bulunmasından sonra, HCV, kronik böbrek hastalığının önemli bir sebebi ve sonucu olarak tanımlandı. Aslında HCV enfeksiyonu özellikle membranoproliferatif glomerulonefrit olmak üzere glomerulonefritlerin bazı formlarının önemli bir sebebidir. Yapılan toplum bazlı çalışmalarda HCV pozitifliği ile albuminüri veya proteinüri gibi kronik böbrek hastalığının belirteçlerinin birlikteliği bulunmuştur (73). Hemodiyaliz ve böbrek nakli yapılan hastalarda HCV prevalansı genel popülasyona göre belirgin derecede daha yüksektir (5,6).

I. 2. 1. Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

Son dönem böbrek hastalarında HCV'ye maruz kalma riski vasküler girişimler, özellikle HCV için rutin tarama yapılmayan dönemde uygulanan kan transfüzyonları, enfekte donörden yapılan böbrek nakli ve potansiyel

nozokomiyal bulaş nedeniyle yüksektir (7). 1990' lı yıllardan itibaren diyaliz ünitelerinde HCV prevalansı, kan donörlerinin taranmaya başlaması, eritropoetin kullanımının artması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin sıkı bir şekilde uygulanmaya başlaması ile giderek azalmıştır. ABD' de diyaliz hastalarında HCV prevalansı 1995' de % 10.4 iken, 2005' de bu oran % 7.8' e düşmüştür (74,75). Benzer şekilde İtalya' da diyaliz hastalarında HCV prevalansı 1995' de % 30 iken, 2003' de % 15 olarak saptanmıştır (76). Batı dünyasındaki HCV prevalansında belirgin azalmaya rağmen gelişmekte olan olan ülkelerde bu oran hala % 40 ile % 80 arasındadır. Bu sonuç gelişmekte olan ülkelerde hemodiyaliz bakımının, enfeksiyon kontrol önlemlerinin ve eritropoetin kullanımının yetersiz olduğunu göstermektedir (77- 80). Türkiye' de yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı % 6.8 ile % 51. 8 arasında tespit edilmiş olup son yapılan bir çalışmada bu oran %19 olarak bulunmuştur (81-83).

I. 2. 2. Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Enfeksiyonu Doğal Seyri

Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatiktir. Bu hastaların beklenen yaşam süresi kısalmış olup bu süre içerisinde hastada dekompanse siroz veya hepatosellüler karsinom gelişmeyebilir. Yapılan çalışmalarda evreleme için karaciğer biyopsisi kullanılmıştır ve normal transaminaz düzeylerine rağmen hastaların % 80- 90' ında karaciğer hastalığı gösterilmiştir. Serum transaminaz, HCV RNA düzeyleri ve karaciğer histopatolojisi arasında ilişki gösterilememiştir (84-86). Hemodiyaliz hastalarında kronik HCV enfeksiyonunun mortaliteyi artırdığı ve hasta survisini azalttığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu hastalarda mortalitenin 1.25- 1.57 kat daha fazla olduğu ve HCV' nin bağımsız bir faktör olduğu bulunmuştur. Gelişen siroz ve hepatosellüler karsinomun artmış mortaliteyi açıklayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca HCV ile enfekte olan ve olmayan hemodiyaliz hastaları arasında kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm oranları arasında fark bulunmamıştır (76, 87, 88).

I. 2. 3. Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit C Enfeksiyonu Tanısı ve Tanıda FibroTestin Yeri

Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik olduğu için bu hastalara tanı genellikle laboratuvar bulguları ile konulmaktadır. HCV enfeksiyonu sonucunda ALT düzeylerinin artmasına rağmen, genel popülayona göre hemodiyaliz hastalarında genellikle ALT düzeyleri düşüktür ve bunun tam olarak sebebi bilinmemektedir. Bu yüzden akut veya kronik HCV enfeksiyonu tanısını dışlamak için ALT ölçümü iyi bir belirteç değildir (87-89). Günümüzde HCV tanısı üçüncü kuşak EIA ile anti-HCV antikörlerinin saptanması ya da HCV RNA' yı kalitatif veya kantitatif olarak gösteren nükleik asit testlerinin (NAT) kullanılması ile konulur (32, 35, 36). Son tanımlanan kılavuzlara göre son dönem böbrek yetmezliği olan bir hastaya, hemodiyaliz merkezine ilk kez başvurduğunda, başka bir diyaliz ünitesinden nakil olduğunda ve aynı merkezde takipte iken 6- 12 ayda bir HCV testi yapılmalıdır. Kullanılacak HCV testinin seçimi, düşük prevalanslı bir bölgede EIA ile anti-HCV antikoru araştırılması ve pozitif ise NAT ile HCV RNA araştırılması şeklinde olmalıdır. Yüksek prevalanslı bir bölgede ise HCV enfeksiyonu araştırılmasına direkt olarak NAT ile HCV RNA testi ile başlanabilir (90).

Serum transaminaz ve HCV RNA düzeyleri ile karaciğer hastalığının derecesi ve evresi arasında iyi bir korelasyon olmadığı için bu hastaların doğru bir şekilde değerlendirilmesinde karaciğer biyopsisi altın standarttır. Karaciğer biyopsisi nakil sonrası prognoz ve böbrek nakli ile beraber karaciğer naklinin gerekliliğine karar vermede de yardımcı olur (91). Hemodiyaliz hastalarında üremik trombosit disfonksiyonu, hepatosellüler disfonksiyon ve antitrombosit aktivite gösteren ilaç kullanımına bağlı olarak kanamaya eğilim mevcuttur. Bu da karaciğer biyopsisine bağlı özellikle hemoraji başta olmak üzere birçok komplikasyonu ve riski beraberinde getirir (90). Bu nedenle karaciğer fibrozisini değerlendirmek için alternatif, noninvazif yöntemler hemodiyaliz hastalarında

potansiyel olarak büyük öneme sahiptir. Bu amaçla geliştirilen FibroTest ve FibroScan isimli iki noninvaziv yöntemin araştırılan sonuçları umut vadecidir (92). FibroTest (FT) ve Actitest (AT), serum ALT, gamaglutamil transpeptidaz (GGT), alfa-2 makroglobulin, total bilirubin, haptoglobulin ve apolipoprotein A1' den oluşan toplam 6 biyokimyasal belirteç ile beraber hastanın yaş ve cinsiyetine göre patentli, özel bir formülle hesaplanır (93). Yapılan birçok çalışmada kronik hepatit C' li hastaların karaciğer hasarını belirlemede karaciğer biyopsisine alternatif olarak FT ve AT önerilmektedir. Hatta klinik pratikte, karaciğer biyopsisinin, biyokimyasal testlerin hata oranının yüksek olduğu hastalar dışında FT ve AT' ye alternatif ikinci yol olarak kullanılması önerilmektedir (94, 95). Kronik hepatit C' li hastalarda FT' in prognostik doğruluk oranını belirlemek için yapılan bir çalışmada, FT ve karaciğer biyopsisinin 5 yıllık prognostik değerinin benzer olduğu bulunmuştur (96). Hemodiyaliz hastalarında fibrotestin kullanıldığı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (97,98).

I. 2. 4. Hemodiyaliz Hastalarında Kronik Hepatit C Tedavisi

Hemodiyaliz hastalarında antiviral tedaviye toleransın az olması nedeniyle kronik hepatit C tedavisi oldukça zordur. Hemodiyaliz hastalarında akut HCV enfeksiyonu, biyopside belirgin karaciğer hastalığı, kriyoglobulinemi gibi ekstrahepatik komplikasyonların varlığı ve böbrek nakli planlanması durumlarında antiviral tedavi önerilmektedir (10). Son tanımlanan kılavuzlara göre son dönem böbrek yetmezliği olan kronik hepatit C' li bir hastaya yaşam beklentisi, böbrek nakli için adaylık ve eşlik eden morbiditeler gibi faktörlere göre tedavinin potansiyel faydaları ve risklerini dikkate alarak tedavi kararı alınması önerilmektedir (99). Böbrek nakli planlanan hastalarda nakil öncesi tedavi verilmesinin önemli olduğunu düşündüren birçok veri mevcuttur. Böbrek nakli uygulanan hastalarda kullanılan immünsüpresif ilaçların, HCV ile enfekte hastalarda post-transplant karaciğer hastalığı riskini artıracığı öngörülmektedir. Bu hastalarda karaciğer tutulumu kronik hepatit ve onun sekelleri olarak

görülebilmektedir. İlaveten, nadir olarak, şiddetli kolestatik ve hızla ilerleyici karaciğer yetmezliği ile karakterize, fibrotik kolestatik hepatit olarak bilinen karaciğer hastalığı böbrek nakli sonrası bildirilmiştir (100). HCV enfeksiyonu varlığının transplante böbrekte de novo ve tekrarlayıcı membranoproliferatif glomerulonefrit ile birlikte olduğu gösterilmiştir (101). Ayrıca anti-HCV pozitifliğinin post-transplant yeni diyabetes mellitus sıklığını artırdığı ve greft survivansını olumsuz etkilediği bulunmuştur (102). HCV ile enfekte böbrek nakli uygulanan 6365 hastayı içeren bir meta-analizde, HCV enfeksiyonunun hasta ve greft survivansını belirgin derecede azalttığı bulunmuştur (103).

Kronik hepatit C tedavisinin, böbrek nakli öncesi uygulanmasını destekleyen diğer bulgular da post-transplant HCV tedavisi uygulanması sonucu elde edilmiştir. Post-transplant kronik hepatit C tedavisi için güvenli ve etkili bir tedavi şekli yoktur. Hepatit C' li böbrek nakli uygulanmış hastalarda interferon tedavisi kullanıldığında kalıcı viral yanıt oranı % 18 ve ilacı bırakma oranı % 35 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda en sık ve en önemli yan etki akut rejeksiyonu içeren greft disfonksiyonu olmuştur (104).

I. 2. 4. 1. Hemodiyaliz Hastalarında Kronik Hepatit C Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Pegile interferonun klinik kullanıma girmesinden önce kullanılan standart interferon tedavisinin hemodiyaliz hastalarındaki etkilerini inceleyen meta analizde kalıcı viral yanıt oranı % 37 ve ilacı bırakma oranı % 17 olarak bulunmuştur. Diyaliz hastalarında interferon tedavisi ile yanıt oranları ve ilaca bağlı yan etkiler normal böbrek fonksiyonu olan hastalara göre daha fazla olmuştur. Bu da interferonun azalmış renal klirensi ile açıklanabilir (104). Ribavirin böbrek yetmezliği olan hastalarda atılamaz ve vücutta birikerek şiddetli anemi yapar. Hemodiyaliz sırasında da çok az bir kısmı elimine olur. Ribavirinin sebep olduğu anemi için beraberinde yüksek doz eritropoein kullanılarak yapılan çok az sayıda çalışma olup düşük doz ribavirin ve standart interferonun

kullanıldığı 11 hastalık bir çalışmada 48 haftalık tedavi sonrası % 55 kalıcı viral yanıt oranı sağlanmıştır (105). Günümüzde normal böbrek fonksiyonu olan kronik hepatit C hastalarında standart tedavi pegile interferon ve ribavirin kombinasyonudur ve bu tedavi tek başına pegile interferon veya ribavirin ile kombine ve/veya tek başına standart interferon tedavisinden daha etkilidir (11,12). Hemoliz riski nedeniyle ribavirin diyaliz hastalarında rölatif olarak kontraendikedir (6).

Pegile interferon alfa-2a büyük oranda hepatic klirens, pegile interferon alfa-2b ise renal klirens ile atılır. İlerlemiş böbrek yetmezliği olan hastalarda her iki pegile interferonun da klirensi azalır ve bu nedenle doz redüksiyonu yapılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda pegile interferon alfa-2a haftada bir kez 180 µg yerine 135 µg, 2b ise 1- 1.5 µg/ kg yerine 0.5- 1.0 µg/ kg dozunda kullanılır (106, 107). Yapılan bazı çalışmalarda pegile interferon alfa-2a monoterapisi ile kalıcı viral yanıt oranının % 14 gibi oldukça düşük olduğu ve yan etkilerin fazla olduğu bulunmuştur (108). Aksine iki ayrı çalışmada da pegile interferon alfa-2a monoterapisine hasta uyumunun yüksek olduğu, yan etkilerin az olduğu ve kalıcı viral yanıt oranlarının % 75 gibi oldukça yüksek olduğu bulunmuştur (15, 109). Son yapılan bir çalışmada pegile interferon alfa-2a tedavisine düşük doz ribavirin eklenmiş ve hastalara ribavirine bağlı olan anemi için eş zamanlı yüksek doz eritropoetin tedavisi uygulanmıştır. Bu çalışmada kalıcı viral yanıt oranı % 97 olarak raporlanmıştır (98).

I. 3. Okült Hepatit B Enfeksiyonu

Okült HBV enfeksiyonu HbsAg' si negatif olan kişilerde, kan veya dokularda HBV DNA' nın pozitif olma durumudur. Bu kişilerde anti-Hbc ya da anti- Hbs pozitif veya negatif olabilir (16, 17, 110). Hbs Ag negatif olan kişilerde, moleküler teknolojinin ilerlemesi ile HBV DNA' nın saptanma şansı artmıştır. Bu durum ilk kez hepatosellüler karsinomu veya kronik hepatiti olup anti- HCV' si negatif saptanan, altta yatan başka bir risk faktörü gösterilememiş hastalarda

tanımlanmıştır. Okült HBV' nin klinik ve biyolojik spekturumu halen tam olarak bilinmemektedir (111). Okült HBV prevalansı o ülkedeki hepatit B enfeksiyonu sıklığı ile direkt ilişkilidir. Ayrıca kronik karaciğer hastalığının olması, anti-Hbc pozitifliği de prevalansın artacağını gösteren diğer faktörlerdir (112, 113, 114).

Yapılan çalışmalarda kriptojenik karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinomu olanlarda, immünsüpresif hastalarda, intravenöz ilaç kullananlarda, kronik hepatit C' li hastalar ve hemodiyalize giren hastalarda okült hepatit B enfeksiyonunun daha fazla olduğu bulunmuştur (16, 110, 115). Okült HBV enfeksiyonu % 21- 87 ile, en fazla hepatit C ile enfekte olan hastalar arasında saptanmıştır. Bu birliktelik ortak bulaş yolları ve risk faktörleri ile ilgili bir durumdur. İntrahepatik HBV DNA varlığı siroza gidişi hızlandırır ve konak genomuna entegre olarak ya da proonkojenik protein sentezleyerek hepatosellüler karsinom gelişimine yol açabilir (113, 116, 117).

Hbs Ag, hepatit B enfeksiyonunu tespit etmek için yeterli bir serolojik tetkik değildir. Okült HBV düşünülen hastalara PCR ile HBV DNA bakılmalıdır. Klinik pratikte okült HBV ile ilgili en önemli soru kan ve organ donörlerinde okült HBV taranması gerekliliğidir. Bu konuda donörlerden anti Hbc taranması daha uygun olabilir. Sonuçta okült HBV enfeksiyonunun etyopatogenezi ve klinik önemi hakkında yanıtlanmamış birçok soru vardır. Bu soruların yanıtı için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (111).

GEREÇ VE YÖNTEM

II. 1. Gereç

II. 1. 1. Olgular

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı' na başvuran, değişik merkezlerde hemodiyalize giren ve anti-HCV antikoru pozitif 11 kronik hepatit C' li hasta alındı. Çalışmanın yapılması için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu' ndan izin alındı. Tüm hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek çalışmaya katılım formları, aydınlatılmış hasta onam formları dolduruldu ve olurları alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri şunlardı:

- 1- 18 yaş üzeri ve 65 yaş altı olan hastalar,
- 2- Hemodiyalize giren, ALT seviyesi yüksek veya normal, anti-HCV antikoru pozitif, polimerize zincir reaksiyonu ile HCV RNA' sı pozitif, serum fibrotest ile fibrozis skoru 2 ve üzerinde olan kronik hepatit C' li renal transplant planlanan hastalar,
- 3- Bilinen otoimmün hastalığı, malignitesi veya psikiyatrik bozukluğu olmayanlar,
- 4- Gebelik testi negatif olanlar,
- 5- Aydınlatılmış hasta onam formlarını imzalayan gönüllü hastalar.

Çalışmaya alınmama kriterleri ise şunlardı:

- 1- 18 yaş altı veya 65 yaş üzeri olan hastalar,
- 2- Beraberinde HIV koenfeksiyonu olan hastalar,
- 3- Tedavi öncesi hemoglobin değeri 8.5 gr/ dl' nin altında, trombosit sayımı 70 000 / mm³ ün altında, total lökosit sayısı 2000 / mm³ ün altında olan hastalar,
- 4- Hepatosellüler kanser kanıtı olan hastalar (serum alfa- fetoprotein değeri 100 ng/mL' nin üzerinde olan hastalar),
- 5- Halen aktif alkol (40 gr/gün' den fazla) kullanımına devam eden hastalar,
- 6- Karaciğer sirozu ve/ veya karaciğer yetmezliği olan hastalar,

7- Daha önce kronik hepatit C tedavisi almış olan hastalar,

8- Pegile interferon alfa-2a tedavisinin kontrendike olduğu durumların varlığı.

Çalışmaya alınan hastaların kimlik ve iletişim bilgileri, yaş, cinsiyet, kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyalize başlama tarihleri, başvuruda saptanan fizik muayene bulguları kaydedildi. Ayrıca başvuruda ki hemogram, serum ALT düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, AFP, HbsAg, Anti-Hbs, anti-HCV, anti-HIV, HCV RNA, HCV genotipi, HBV DNA, serum fibrotest sonucu saptanan fibrozis skorları da kayıt formlarına kaydedildi. Tedavinin 4. ve 12. haftasında hastaların tedaviye bağlı yan etkileri sorgulandı ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Aynı zamanda 4. haftada tam kan sayımı, serum ALT seviyesi, üre, kreatinin, HCV RNA düzeyleri tekrar ölçüldü. 12. haftada tam sayımı, serum ALT seviyesi, üre, kreatinin düzeyleri ile beraber 4. haftada HCV RNA' sını negatifleşmeyen hastalarda tekrar HCV RNA düzeylerine bakıldı. Okült HBV enfeksiyonu saptanan hastalarda ilaveten 12. haftada HBV DNA testi de çalışıldı.

Pegile interferon alfa-2a tedavisinin muhtemel hematolojik yan etkileri yönünden 4. ve 12. haftada tam kan sayımı yapılması ve gerekirse doz ayarlaması yapılması planlandı. Doz ayarlamasının şu şekilde yapılması öngörüldü; mutlak nötrofil sayısı 500- 750 /mm³ arasında ise dozun 90 µg/ haftaya düşülmesi, 500 /mm³ ' ün altına düşerse tedavinin kesilmesi ve 1000 /mm³ ün üzerine çıkması beklenip tekrar tedavi dozu 90 µg/ hafta olarak devam edilmesi. Eğer trombosit sayısı 50000 /mm³ ün altına düşerse dozun 90 µg/ haftaya düşülmesi, 25000 /mm³ ün altına düşerse tedavinin kesilmesi planlandı. Depresyon için ise takip şu şekilde planlandı. Hastada hafif-orta derecede depresyon var ise psikiyatri konsültasyonu yapılması ve uygun görülürse tedavinin devamı, major depresyon varsa tedavinin kesilmesi öngörüldü.

II. 1. 2. Örnek Toplanması

Hastaların kan örnekleri bir gecelik açlığı takiben alındı. Kan örneklerinin bir kısmı serum fibrotest ölçümü için özel bir laboratuvarda test edildi.

II. 2. Yöntemler

II. 2. 1. Serumda Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Alınan kan örnekleri Uludağ Üniversitesi Tıbbi Tahliller Eğitim ve Araştırma Merkez Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Bilim Dalı Elisa ve PCR Laboratuvarı'nda çalışıldı. Tam kan sayımı (03H62-01) Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizör (Cell-Dyn 3700) ile yapıldı. Serum ALT (7D56) ve kreatinin (7D64-20) düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Abbott-Aeroset) ölçüldü. Serum alfa-fetoprotein (30324126) düzeyi Siemens marka kitler otoanalizörde (Advia Centaur cihazında) çalışıldı.

HbsAg, anti-Hbs, anti- HIV düzeyleri ikinci kuşak, anti-HCV düzeyleri ise üçüncü kuşak EIA yöntemi ile Abbott marka kitler kullanılarak Architect i2000 SR cihazı ile çalışıldı. HCV RNA düzeyleri real time PCR yöntemi ile Abbott sistemi kullanılarak ve HBV DNA düzeyleri real time PCR yöntemi ile Cobas Taqman sistemi kullanılarak çalışıldı.

II. 2. 2. Hepatit C Genotip Tayini ve Serum FibroTest ile Fibrozis Skoru Ölçümü

Hepatit C genotip tayini, real-time PCR yöntemi çoğaltma ve ters hibridizasyon taranma yöntemi (INNO-LİPA) ile saptanmıştır.

Serumda karaciğer fibrozis skoru ise FibroTest + ActiTest (FAT) ismi verilen yöntemle saptandı. Bu testte fibrozis skoru, Poynard (93)'ın patentini aldığı, hasta yaşı ve cinsiyeti ile beraber serum ALT, GGT, total bilirubin,

haptoglobulin, alfa-2 makroglobulin, apolipoprotein A1 düzeylerinin kullanıldığı özel bir formülle hesaplandı. Fibrotest ile fibrozis aşamaları Metavir skorlamasına göre şu şekilde sıralandı;

FO: Fibrozis yok.

F1: Portal fibrozis.

F2: Az miktardaki septada köprüleşme fibrozisi.

F3: Septaların çoğunda köprüleşme fibrozisi.

F4: Siroz.

II. 2. 3. İstatistiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme için SSPS 16.0 paket programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Bağımlı iki grup arasında yapılan karşılaştırmada Willcoxon testi, bağımsız iki grup arasında yapılan karşılaştırmada ise Mann-Withney U testi kullanıldı. Kategorik değişimlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare ve Fisher' in kesin Ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

III. 1. Hasta Grubunun Demografik Verileri

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı' na başvuran, değişik merkezlerde haftada 3 kez hemodiyalize giren, 11 kronik renal yemezlikli ve kronik hepatit C' li hasta alındı. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 1' de gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 48.00 ± 12.40 olup kadın erkek oranı 2/9 idi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbiri obez olmayıp vücut kitle indeksi ortalama 21.20 ± 2.00 idi. Ayrıca hemodiyaliz yeterliliğini gösteren Kt/V (üreden temizlenen plazma miktarının üre dağılım volümüne oranı) ve URR (üre azalma oranı) değerleri sırasıyla ortalama 1.48 ± 0.35 ve 61.15 ± 20.04 olarak saptandı.

Tablo-1: Hastalara ait demografik veriler

Parametre	Hasta Grubu (n=11)
Yaş	48.00 ± 12.40
Cinsiyet (K/E)	2 (%18.2) / 9 (81.8)
Hemodiyaliz süresi (ay)	137.82 ± 71.14
Kuru Ağırlık	59.35 ± 7.69
VKİ (kg/m^2)	21.20 ± 2.00
Kt/V	1.48 ± 0.35
URR	61.15 ± 20.04

K: Kadın, E: Erkek, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Kt/ V: Üreden temizlenen plazma miktarı/üre dağılım volümü, URR: Üre azalma oranı

III. 2. Tedavi Öncesi Saptanan Laboratuvar Bulgular

III. 2. 1. Hasta Grubunun Tam Kan Sayımı ve Serum Biyokimyasal Parametreleri

Tedavi öncesi hastaların tam kan sayımı ve serumda ölçülen biyokimyasal parametreleri Tablo 2’ de gösterilmiştir. Total lökosit, nötrofil, hemoglobulin, trombosit değerleri normal sınırlarda idi. Serum ALT düzeyi 50.82 ± 47.75 Ü/L olup normalin üstünde saptandı. Hemodiyalize giren hastaların hemodiyaliz öncesi serum kreatinin değerleri 7.50 ± 2.60 mg/dL idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların serum alfa-fötoprotein (AFP) değerleri normal olup ortalama olarak 3.00 ± 1.00 ng/mL olarak ölçüldü.

Tablo-2: Tedavi öncesi tam kan sayımı ve serum biyokimyasal parametrelerinin ortalama değerleri

Parametre	Hasta Grubu (n=11)
Lökosit (/ mm ³)	7029 ± 2211
Nötrofil (/ mm ³)	5025 ± 1950
Hemoglobulin (gr/L)	13.09 ± 2.19
Trombosit (/mm ³)	157000 ± 49958
ALT (Ü/L)	50.82 ± 47.75
Kreatinin (mg/dL)	7.50 ± 2.60
AFP (ng/mL)	3.00 ± 1.00

ALT: Alanin aminotransferaz, AFP: Alfa fötoprotein

III. 2. 2. Hasta Grubunda Saptanan Virolojik Parametreler

Çalışmaya alınan tüm hastaların hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) negatif ve anti-Hbs antikoru pozitif idi. Okült HBV enfeksiyonunu saptamak açısından

yapılan real time PCR ile HBV DNA testi, çalışmaya alınan 6 hastada bakılabildi. Bunlardan sadece 1 (% 16.6) hastada HBV DNA 190 IU/mL' de pozitif saptandı. Tüm hastaların ölçülen HCV RNA düzeyi ise ortalama olarak 533817.18 ± 756081.06 IU/mL idi. Çalışmaya alınan hastalardan 10' unda HCV genotipi çalışıldı. 1 hastanın serum HCV RNA düzeyi düşük olduğu için genotipleme yapılamadı. 9 hastanın HCV genotipleri incelendiğinde 8 hastada genotip 1 (% 88.9) ve 1 hastada da genotip 4 (% 11,1) saptandı. Genotip 1' li hastalardan ise en fazla genotip 1b (% 66,7) grubu tespit edildi. Hastaların saptanan virolojik göstergeleri ve dağılımları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Tüm olgularda çalışılan virolojik parametreler

Parametre	Hasta Grubu (n=11)
Negatif HbsAg, n, (%)	12 (100)
Pozitif Anti-Hbs, n, (%)	12 (100)
HBV-DNA pozitifliği, n, (%)	1 (16,7)*
HCV RNA (IU/mL)	533817.18 ± 756081.06
HCV genotipi	n** ,%
1	1 (11.1)
1a	1 (11.1)
1b	6 (66.7)
4	1 (11.1)

*: Sadece 6 hastada HBV DNA çalışabildi.

** : 9 hastada genotip çalışıldı(n=9).

III. 2. 3. Hasta Grubunda Serum Fibrotest İle Saptanan Fibrozis Skorları

Çalışmaya alınan tüm hastalarda, Poynard (93)' in patentini aldığı Fibrotest (FT) ile saptanan karaciğer fibrozis (F) skorları Tablo 4' de

sunulmuştur. Sadece 1 (% 9.1) hastada fibrozis skoru F4 olup 6 (% 54.6) hastada fibrozis skoru F1-F2 ve F2 olarak saptandı.

Tablo-4: Tüm olgularda serum fibrotest ile saptanan fibrozis skorları

Parametre	Hasta Grubu (n=11) n, %
F1-F2	3 (27.3)
F2	3 (27.3)
F2-F3	0
F3	3 (27.3)
F3-F4	1 (9.1)
F4	1 (9.1)

F: Fibrozis.

III. 3. Tedavinin 4. ve 12. Haftasında Saptanan Laboratuvar Bulgular

III. 3. 1. Tedavinin 4. ve 12. Haftasında Tam Kan Sayımı ve Serum Biyokimyasal Parametreleri

Çalışmaya alınan hastaların, tedavi öncesine göre pegile interferon alfa-2a tedavisinin 4. ve 12. haftasında saptanan tam kan sayımı ve serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5' de gösterilmiştir. Buna göre total lökosit sayıları tedavinin 4. ve 12. haftasında sırasıyla $3737 \pm 1230 /\text{mm}^3$ ve $4090 \pm 1974 /\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olarak bulundu (sırasıyla p değerleri 0.003, 0.005). Nötrofil sayısı ise tedavi öncesine göre sadece tedavinin 4. haftasında $2007 \pm 970 /\text{mm}^3$ olup istatistiksel olarak azalmış idi ($p=0.012$). Hemoglobulin değerlerinde gruplar arasında fark saptanmadı. Trombosit sayıları ise tedavinin 4. ve 12. haftasında sırasıyla $97909 \pm 40302 /\text{mm}^3$ ve $92200 \pm 30875 /\text{mm}^3$ olarak saptandı ve tedavi

öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştı (sırasıyla p değerleri 0.003, 0.005). Serum ALT düzeyleri tedavinin 4. ve 12. haftasında sırasıyla 24.36 ± 9.58 Ü/L ve 18.00 ± 7.48 Ü/L olup tedavi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede gerileme mevcuttu (sırasıyla p değerleri 0.049, 0.005). Serum kreatinin düzeylerinde ise tedavi başlangıcına göre, tedavinin 4. ve 12. haftasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo-5: Hasta grubunun tedavi öncesi, tedavinin 4. ve 12. haftasında saptanan laboratuvar bulguları

Parametre	0. hafta	4. hafta	12. hafta
Lökosit (/ mm ³)	7029 ± 2211	3737 ± 1230*	4090 ± 1974**
Nötrofil (/ mm ³)	5025 ± 1950	2007 ± 970*	2747 ± 2067
Hb (gr/L)	13.09 ± 2.19	12.57 ± 1.84	12.06 ± 1.50
Tromb. (/mm ³)	157000 ± 49958	97909 ± 40302*	92200 ± 30875**
ALT (Ü/L)	50.82 ± 47.75	24.36 ± 9.58*	18.00 ± 7.48**
Kreatinin (mg/dL)	7.50 ± 2.60	7.17 ± 2.24	6.61 ± 2.61

Hb: Hemoglobulin, Tromb.: Trombosit.

*: 0. hafta ile 4. hafta arasında p < 0.05

**: 0. hafta ile 12. hafta arasında p < 0.05

III. 3. 2. Pegile İnterferon Alfa-2a Tedavisinin HCV RNA Düzeyine Etkisi

Hastalara ait demografik verilerle birlikte tedavi öncesine göre pegile interferon alfa-2a tedavisinin 4. ve 12. haftasında saptanan HCV RNA düzeyleri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tedavinin 4. haftasında saptanan HCV RNA düzeyi 14150 ± 22382 IU/mL olup tedavi öncesine göre istatistiksel olarak belirgin derecede azalmış olarak bulundu (p=0.008). Tedavinin 12. haftasında saptanan HCV RNA düzeyi ise 3318 ± 6932 IU/mL olup tedavi öncesine göre istatistiksel olarak 4. hafta

düzelelerine göre daha da anlamlı derecede azalmış olarak tespit edildi ($p=0.004$). Tedavi öncesine göre 4. ve 12. haftadaki HCV RNA düzeylerindeki azalma Tablo 7 ve Şekil 1' de sunulmuştur.

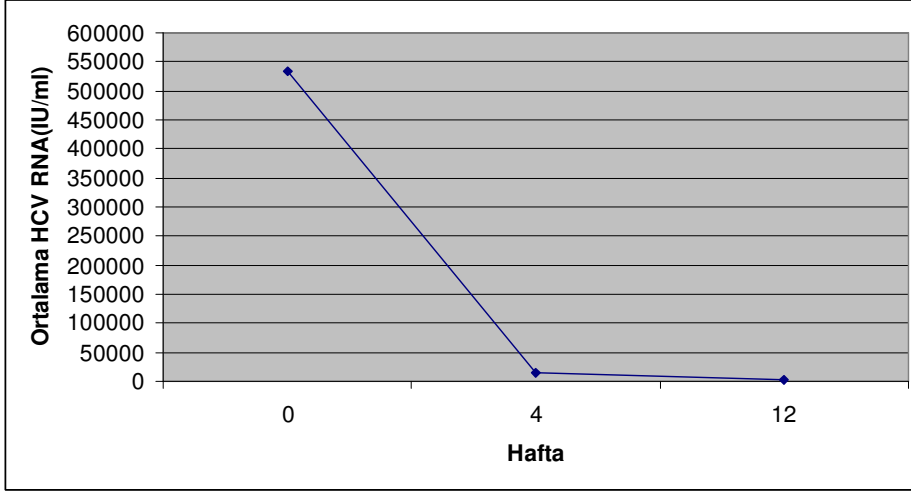
Tablo-6: Tedavi alan hastaların HCV RNA değerleri

Hasta	Cins/Yaş	HD*	Genotip	HCV RNA		
				Başlangıç**	4. Hafta	12. Hafta
EC	E/20	48	1b	13400	Negatif	Negatif
FG	E/38	198	1	114000	529	Negatif
İÜ	E/54	162		352000	Negatif	Negatif
KA	E/48	171	1b	510000	Negatif	Negatif
FK	K/58	216	1b	618000	39041	Negatif
MA	K/59	118	4	12805	67240	17000
AT	E/34	83		9780	Negatif	Negatif
NC	E/52	108	1b	751000	Negatif	Negatif
MD	E/52	225	1a	265819	4864	198
HT	E/60	6	1b	2670000	31359	17600
MAK	E/53	181	1b	555185	12627	1710

*: Hemodiyaliz süresi (ay), **: HCV RNA birimi (IU/mL)

Tablo-7: Tedavi ile HCV RNA düzeylerindeki değişim

Parametre	0. hafta	4. hafta	12. hafta
HCV RNA (IU/mL)	533817 ± 756081	14150 ± 22382 ($p=0.008$)	3318 ± 6932 ($p=0.004$)



Şekil-1: Tedavi ile HCV RNA düzeylerindeki değişim

III. 3. 3. Pegile İnterferon Alfa-2a Tedavisi İle Hızlı Virolojik ve Erken Virolojik Yanıt Oranları

Tedavinin 4. Haftasında HCV RNA negatifleşmesi olarak tanımlanan hızlı virolojik yanıt (HVY) 5 hastada saptandı ve HVY oranının % 45.5 olduğu bulundu. Tedavinin 12. haftasında HCV RNA'nın tedavi öncesine göre 2 log azalması veya negatifleşmesi olarak tanımlanan erken virolojik yanıt (EVY) ise 10 hastada elde edildi ve EVY oranının % 90.9 olduğu saptandı. Tedavi ile elde edilen HVY ve EVY oranları Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo-8: Pegile-interferon alfa-2a tedavisine hızlı ve erken virolojik yanıt oranları

Parametre	Hasta Grubu (n=11)
	n, %
Hızlı Virolojik Yanıt, n, (%)	5 (45.5)
Erken Virolojik Yanıt, n, (%)	10 (90.9)

III. 4. Pegile İnterferon Alfa-2a Tedavisine Hızlı ve Erken Virolojik Yanıt Oranlarını Etkileyen Prediktif Faktörler

Hızlı virolojik yanıt oranını tedavi öncesi dönemde etkileyen prediktif faktörlerle hızlı virolojik yanıt oranı arasındaki ilişki Tablo 10' da gösterilmiştir. Kadın ve erkek cinsiyetle HVY elde edilen ve edilmeyen hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p= 0.154$). Yine yaş ortalaması ve yaşı 40 yaş altı olması ile HVY elde edilen ve edilmeyen hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p= 0.082$, $p=0.387$). Serum ALT düzeylerinin normalin üst sınırı olan 40 Ü/L' ye bölünmesi ile hesap edilen ALT düzeylerinin 1 katından az olması ve/ veya ≥ 1 olması ile HVY elde edilen ve edilmeyen hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p= 0.122$). Ayrıca serum HCV RNA düzeyinin 400000 IU/mL' nin altında veya üstünde olması ve serum fibrotest ile saptanan karaciğer fibrozis skorlarının F1-F2 olması veya F3-F4 olması ile HVY elde edilen ve edilmeyen hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla $p= 1.000$, $p= 0.376$).

Çalışmaya alınan 11 hastadan 10 hastada EVY sağlandı. EVY saptanmayan sadece 1 hasta olduğu için EVY oranını tedavi öncesi dönemde etkileyen prediktif faktörlerle EVY oranı arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapmak mümkün olmadı.

HCV RNA değerlerinin tedavi öncesine göre yüzde değişimi alındığında, tedavi öncesine göre 4. haftada yüzde değişimi bakımından HVY elde edilen ve edilmeyen hasta grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p= 0.004$). Tedavi öncesine göre 12. haftadaki yüzde değişimleri bakımından ise HVY elde edilen ve edilmeyen hasta grubu arasında fark bulunmamıştır ($p= 0.082$).

Tablo-10: Hızlı virolojik yanıtla ilişkili faktörler

Hızlı Virolojik Yanıt			
(n=11)			
	YOK	VAR	p değeri
Hasta sayısı (n)	6 (% 54.5)	5 (% 45.5)	
Cinsiyet			
Kadın	2 (% 100)	0	<i>0.455</i>
Erkek	4 (% 44.4)	5 (% 55.6)	
Yaş	53.3 ± 8.19	41.6 ± 14.38	<i>0.082</i>
40 yaş altı	1 (% 33.3)	2 (% 66.7)	<i>0.545</i>
40 yaş üstü	5 (% 62.5)	3 (% 37.5)	
VKİ	21.93 ± 1.95	20.32 ± 1.88	<i>0.247</i>
ALT* (Ü/L)			
<1	4 (% 80)	1 (%20)	<i>0.242</i>
≥1	2 (% 33.3)	4 (% 66.7)	
HCV RNA (IU/mL)	705968 ± 991214	327236 ± 321272	<i>0.662</i>
< 400000	3 (% 50)	3 (% 50)	<i>1.000</i>
≥ 400000	3 (% 60)	2 (% 40)	
Fibrozis			
F1-F2	4 (% 66.7)	2 (% 33. 3)	<i>0.567</i>
F3-F4	2 (%40)	3 (% 60)	

ALT: Alanin aminotransferaz.

*: Alanin aminotransferaz düzeylerinin normalin üst sınırı olan 40 Ü/L' ye bölünmesi ile hesap edilmiştir.

III. 5. Hemodiyalize Giren Kronik Hepatit C' li Hastalarda Pegile İnterferon Alfa-2a Tedavisinin Güvenirliği, Yan Etkiler ve Tolerabilitesi

Pegile interferon alfa-2a tedavisi alan hastaların tedavi öncesine göre tedavinin 4. ve 12. haftasında saptanan kuru ağırlık, Kt/V ve URR oranları Tablo 10' da gösterilmiştir. Tedavi öncesine göre bu üç parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo-10: Tedavinin kuru ağırlık ve hemodiyaliz yeterliliği üzerine etkisi

Parametre	0. hafta	4. hafta	12. hafta
Kuru Ağırlık (kg)	59.35 ± 7.69	59.41 ± 7.83	56.50 ± 13.12
Kt/V	1.48 ± 0.35	1.44 ± 0.35	1.39 ± 0.36
URR	61.15 ± 20.04	67.27 ± 16.63	68.11 ± 8.91

Kt/ V: Üreden temizlenen plazma miktarı/üre dağılım volümü, URR: Üre azalma oranı

Tedavi sırasında gelişen yan etkiler ve sıklıkları Tablo 11' de sunulmuştur. En sık görülen yan etkiler grip benzeri tablonun gelişmesi ve poliartraljidir. Çalışmaya alınan hastaların total lökosit ve trombosit sayıları, Tablo 5' te gösterildiği gibi tedavi öncesi döneme göre tedavi sırasında istatistiksel olarak düşmekle beraber sadece 1 (%9.1) hastada çalışma başlangıcında kabul edilen ve doz redüksiyonu önerilen 50000 /mm³ ün altında bir trombosit sayısı saptanmıştır. Bu hastanın trombosit sayısı 4. haftada 43000 /mm³ olup, yakın takiple spontan düzelmiş ve 12. haftada 68000 /mm³ olmuştur.

Çalışmaya katılan 11 hastadan sadece 1 (% 9.1) hasta tedavinin 8. haftasında, HVY saptanmasına rağmen şiddetli poliartralji ve grip benzeri tablo şikayeti ile kendi isteğiyle tedaviyi bırakmıştır

Tablo-11: Tedaviye bağı gelişen yan etkiler ve sıklıkları

Yan etki	Hasta sayısı (n=11) n, %
Grip benzeri tablo	9 (81.8)
Ateş	3 (27.3)
Artralji	9 (81.8)
Miyalji	2 (18.1)
Halsizlik, yorgunluk	6 (54.5)
İştahsızlık	2 (18.1)
Bulantı, kusma	2 (18.1)
Kaşıntı	1 (9.1)
Cilt döküntüsü	1 (9.1)
Lökopeni ^a	0 (0)
Trombositopeni ^{a,*}	1 (9.1)
Tedaviyi bırakma	1 (9.1)

^a: Doz modifikasyonu gerektiren lökopeni ve trombositopeni

^{*}: 50000 /mm³ ün altına düşen hasta sayısı

Tedavinin devamı ile yan etki sıklığı arasındaki ilişki Tablo 12' de gösterilmiştir. Buna göre tedavinin 4. haftasında 9 (% 81.8) hastada ve tedavinin 12. haftasında ise 5 (% 45.5) hastada yan etki gelişmiştir.

Tablo-12: Tedavinin 4. ve 12. haftasında gelişen yan etki sıklığı

Parametre	Yan etki var n, %	Yan etki yok n, %
4. hafta	9 (81.8)	2 (18.2)
12. hafta	5 (45.5)	6 (54.5)

III. 6. Çalışmaya Alınan Hastalarda Okült HBV Enfeksiyonu Sıklığı ve Okült HBV Enfeksiyonunun Erken Virolojik Yanıt Üzerine Etkisi

Çalışmaya alınan 11 hastanın 6' sında serum HBV DNA düzeyi çalışılabilir. Bunlardan sadece 20 yaşında, erkek, 1 (% 16.7) hastada HBV DNA 190 IU/mL' de pozitif olarak saptandı. Bu hastanın takiplerinde 4. haftada HCV RNA negatif olarak saptandı. Tedavinin 12. haftasında yapılan değerlendirmede HBV DNA negatif olarak saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

HCV enfeksiyonu tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olup hemodiyaliz hastaları arasındaki prevalansı normal sağlıklı popülasyona göre daha sıktır. Ancak son yıllarda HCV için donörlerde rutin kan taramasının yapılması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin daha sıkı uygulanması, eritropoetin kullanımı ile kan transfüzyon ihtiyacının azalması gibi faktörler sayesinde ülkemiz dahil olmak üzere dünyada bu hasta grubunda HCV prevalansı giderek azalmıştır (5, 6, 74, 75, 81- 83). Hemodiyalize giren kronik hepatit C'li hastalarda, enfekte olmayan hastalara göre mortalitenin arttığı ve hasta surveisinin azaldığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu durum HCV'nin neden olduğu kronik karaciğer hastalığı ve ona bağlı gelişen siroz ve hepatosellüler karsinom ile açıklanabilir. Bu grup hastada mortalitenin 1.25- 1.57 kat daha fazla olduğu ve HCV'nin mortalite için bağımsız bir faktör olduğu bulunmuştur (76, 87, 88). Tüm bu bulgulara rağmen kronik hepatit C'li son dönem böbrek yetmezliği hastalarında tedavinin endikasyonu ile etkili ve güvenli optimal antiviral tedavi rejimleri tam olarak tanımlanamamıştır (99).

Karaciğer Hastalıklarını Çalışma Amerikan Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases= AASLD) kılavuzları (118) son dönem böbrek yetmezliği olan kronik hepatit C'li hastaların tedavisinin hastaya göre kişiselleştirilmesi gerektiğini önermektedir. Aynı zamanda KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes= Böbrek Hastalıkları Evrensel İyileştirme Sonuçları) kılavuzuna (99) göre de hemodiyalize giren kronik hepatit C'li bir hastada tedavi kararı için bazı önerilerde bulunulmuştur. Buna göre hastanın yaşı, beklenen yaşam süresi, karaciğer histolojisi, böbrek nakli için adaylık, komorbid hastalıklar ve tedaviyi tolere edebilme durumu göz önüne alınarak ve potansiyel risk ile yararlar düşünülerek tedavi kararı verilmelidir.

Hemodiyalize giren kronik hepatit C'li hastaların tedavisi oldukça zordur (10). Tedavide kullanılan interferon bazı hasta gruplarında kontraendikedir ve ilacın birçok yan etkisi mevcuttur. Bu nedenle tedaviye başlarken komorbid

hastalıklar göz önüne alınmalıdır (57). Kronik hepatit C'nin progresyonu genellikle yavaştır. Böbrek yetmezliği olmayan hastalarda yapılan çalışmalarda, tedavi edilmemiş HCV'ye bağlı kompanse siroz hastaların 3, 5 ve 10 yıllık survileri sırasıyla %96, %91 ve %79 olarak bulunmuştur (119). Bu bilgiler son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara tam olarak uyarlanamaz. Ancak son dönem böbrek yetmezliği ile beraber kardiyovasküler hastalık gibi komorbid hastalıklara bağlı survisi 5 yıldan az olan hastalara kronik hepatit C tedavisi önerilmez (99).

Böbrek nakli alıcılarında kronik hepatit C tedavisinin nakil öncesi dönemde uygulanması önerilir (99). Böbrek nakil alıcılarında HCV enfeksiyonu, nakil sonrası dönemde kullanılan immünsüpresif tedavilerin etkisiyle kronik karaciğer hastalığının ilerlemesine yol açabilir. Nadiren bu hastalarda akut karaciğer yetmezliğine yol açabilen fibrotik kolestatik hepatit gelişebilir (100). Ayrıca nakil edilen böbrekte de akut glomerulopati, immün kompleks glomerulonefrit gelişimine yol açabilir (101). Bir başka risk ise posttransplant yeni ortaya çıkan diabetes mellitus ve buna bağlı komplikasyonlardır (102). Tüm bunlar göz önüne alınacak olursa HCV ile enfekte böbrek nakil alıcılarında uzun dönem greft ve hasta survisinin neden enfekte olmayanlara göre belirgin derecede az olduğu açıklanabilir (103). İlaveten nakil öncesi dönemde tedavinin verilmesi gerekliliği, kullanılan interferonun posttransplant dönemdeki yan etkilerine de bağlıdır. Çünkü yapılan çalışmalarda nakil sonrası dönemde kullanılan interferon, akut allogreft rejeksiyonu dahil olmak üzere birçok yan etkiye yol açmış ve yan etkilere bağlı hastaların bir kısmı tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır (104). Bizde çalışmamıza yaş grubu uygun, kontrol altına alınmamış kardiyovasküler hastalık gibi komorbid hastalığı olmayan, tedaviyi tolere edebilecek, serum AFP düzeyleri normal sınırlarda bulunan, renal transplant planlanan hastaları dahil ettik.

Karaciğer biyopsisi inflamatuvar aktivite, nekrozun derecesi ve fibrozisin evresi hakkında bilgi verir. AASLD kılavuzları kronik hepatit C'li hastalarda belirgin fibrozisi olanların (Metavir skoru ≥ 2 , Ishak skoru ≥ 3) tedavisi

gerektiğini önermektedir. Daha az fibrozisi olanların tedavi edilmesi önerilmemektedir (99, 118). Hemodiyaliz hastalarında karaciğer biyopsisi yapılması risklidir ve ölüme yol açabilen başta hemoraji olmak üzere birçok komplikasyon içerir (90). Bu nedenle bu hasta grubunda noninvaziv bir test olan fibrotest iyi bir alternatiftir. Fibrotest hem tanı koymada hem de prognoz tahmini konusunda karaciğer biyopsisine benzer sonuçlar vermektedir. Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda da tanı doğruluk oranının karaciğer biyopsisi ile benzer olduğu bulunmuştur (93-98). Biz de çalışmamızda EİA ile anti-HCV pozitif ve real time PCR ile HCV RNA'sı pozitif saptanan hastalarda, fibrotest kullanarak karaciğer fibrozisini değerlendirdik ve AASLD kılavuz (118) önerilerine göre fibrozis skoru 2 ve üzerinde olan hastaları çalışmamıza dahil ettik.

Günümüzde normal böbrek fonksiyonlu kronik hepatit C hastalarının standart tedavisinin pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu şeklinde tanımlanmasına rağmen hemodiyalize giren hastalarda optimal bir antiviral tedavi rejimi tam olarak tanımlanamamıştır (99). Çünkü ribavirin tedavisi hemodiyalize giren hastalarda potansiyel şiddetli hemolitik anemi nedeniyle kontraendikedir (6). Bu nedenle hemodiyalize giren hastalarda kronik hepatit C tedavisinin temelini interferon monoterapisi oluşturmuştur. Pegile interferonlarla ilgili çok fazla deneyim olmamasına rağmen standart interferon tedavisi ile ilgili çok sayıda araştırma mevcuttur. Rocha ve ark.'nın (120) yaptığı çalışmada konvansiyonel interferon kullanımı ile hemodiyalize giren tamamı genotip 1 olan hastalarda 12 aylık tedavi sonrası kalıcı viral yanıt oranı %22 bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise yine tamamı genotip 1 olan hastalarda %62 kalıcı viral yanıt oranı sağlanmıştır (121). Standart interferon ile Türkiye' den yapılan iki çalışmada kalıcı viral yanıt oranları sırasıyla %40 ve %54 olarak bulunmuştur (122, 123). Son yapılan bir meta-analizde diyalize giren kronik hepatit C' hastalarda standart interferon monoterapisi ile viral yanıt oranının %37 olduğu ve bu oranın normal böbrek fonksiyonlu hastalarda elde edilen % 7-16'lık orana göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (105). Diyalize giren hastalardaki

interferon yanıtının nispeten yüksek olması bazı mekanizmalarla açıklanabilir. Diyalize giren kronik hepatit C'li hastaların genellikle viral yükü daha azdır, karaciğer hastalığının histolojisi daha hafif formdadır ve interferon klirensi azalmıştır (124- 126). Ayrıca hemodiyaliz seansları sırasında kanda dolaşan beyaz kan hücrelerinden endojen interferon salınımının ve hepatosit growth faktörün (veya diğer sitokinlerin) salınımının arttığı gösterilmiştir (127, 128). Hemodiyalize giren kronik hepatit C'li hastalarda pegile interferon alfa monoterapisi ile yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Kökoğlu ve ark.'nın (15) 135 µg, pegile interferon alfa-2a monoterapisi ile yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada kalıcı viral yanıt oranı %75 saptanmıştır. Aynı çalışmada yan etkilere bağlı olarak hiçbir hasta tedaviyi bırakmamıştır ve ilacın tolerabilitesinin iyi olduğu bulunmuştur. Benzer bir sonuç Amarapurkar ve ark.'nın (129) yaptığı çalışmada elde edilmiştir. Bu çalışmada 24 hafta pegile interferon alfa-2b, 1 µg/kg dozunda kullanılmış ve %50 oranında kalıcı viral yanıt elde edilmiş ve yine hiçbir hasta tedaviyi bırakmamıştır. Bu bulguların aksine Covic ve ark.'nın (109), 48 hafta, 135 µg, pegile interferon alfa-2a tedavisi uyguladıkları çalışmada ise kalıcı viral yanıt oranı %14.1 saptanmış ve hastaların %73.1' i ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmışlardır. Bir başka randomize kontrollü çalışmada ise Russo ve ark.'ı (130) pegile interferon alfa 2b monoterapisini 0.5 µg/kg ve 1.0 µg/kg dozlarında kullanmışlar ve sırasıyla kalıcı viral yanıt oranını %0 ve %22 olarak tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada her iki grupta ilacı bırakma oranları sırasıyla %29 ve %44 olarak bulunmuştur. Pegile interferon alfa-2a ile standart interferon alfa-2a' yı karşılaştıran bir çalışmada pegile interferon alfa-2a tedavisi ile daha fazla kalıcı viral yanıt oranı elde edilmiştir (131).

AASLD kılavuzlarına (118) göre tedavinin süresi genotip 1 ve 4 hastalar için 48 hafta, genotip 2 ve 3 hastalar için 48 haftadır. Başarılı tedavinin göstergesi kalıcı viral yanıttır. Kalıcı viral yanıt oranlarının pozitif prediktif göstergeleri kadın cinsiyet, beyaz ırk, 40 yaşından genç olma, obezite yokluğu, genotip 1 dışındaki HCV tipleri, düşük HCV RNA düzeyi, sirozun olmaması olarak tanımlanmıştır (52, 57). Bizim çalışmaya aldığımız hastaların tümü beyaz

ırtan olup, genotip tayini yapılan hastalardan %88.9'u genotip 1 HCV tipine sahipti. Sadece 1 (%11.1) hastada genotip 4 saptandı. Çalışmaya alınan 2 (%18.2) hasta kadındı. Hastaların ortalama yaşı 48 ± 12 olup 3 (%27.3)' ü 40 yaşın altında idi. Çalışmaya alınan hastaların vücut kitle indeksleri normal sınırlarda olup hiçbir hastada obezite yoktu. Hastaların hiçbirinde klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak siroz bulgusu yoktu ancak 1 (%9.1) hastada fibrotest ile fibrozis skoru 4 saptandı. Çalışmaya alınan hastaların PCR ile HCV RNA düzeyleri ortalama olarak 600000 IU/mL'nin altında idi.

Kalıcı viral yanıt için pozitif prediktör faktörlerden biri de erken virolojik yanıt (EVY). Hemodiyalize girmeyen hastalarda kalıcı viral yanıt oranı 12. haftada yanıt alınan hastalarda %68 iken, yanıt alınamayan hastalarda %3'e düşmektedir (11,67). Hemodiyalize giren hastalarda ise Kökoğlu ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada EVY %75 olup, kalıcı viral yanıt oranı da %75 olarak bulunmuştur. Yapılan benzer iki çalışmada pegile interferon alfa-2a tedavisi ile EVY oranları sırasıyla %92, %58 bulunmuş olup bu hastalarda KVV oranları sırasıyla %48, %50 saptanmıştır (131, 132). Bizim yaptığımız çalışmada 10 hastada EVY elde edildi ve EVY oranı %90.9 olarak bulundu. Bu oran Liu ve ark.'nın (131) elde ettiği EVY oranı ile benzerdi.

Son zamanlarda, tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesi olarak tanımlanan hızlı virolojik yanıt (HVY) da KVV oranı ve tedavi süresi için yol gösterici olabilir. Yu ve ark.'nın (68) hemodiyalize girmeyen normal böbrek fonksiyonu olan hasta grubunda yaptıkları bir çalışmada, % 43.5 oranında HVY elde edilmiş, düşük viral yükü olan (< 400000 IU/mL) ve HVY elde edilen genotip 1 hastalarında 24 ve 48 haftalık tedavi sonrası KVV oranları % 96'nın üzerinde saptanmıştır. Poordad ve ark.'ı (133) normal böbrek fonksiyonlu, genotip 1, başlangıç viral yükü 600000 IU/mL ve altında olan kronik hepatit C hastalarında hızlı virolojik yanıt sağlanmış ise tedavi süresini 24 hafta olarak önermektedir. Literatürde hemodiyalize giren kronik hepatit C hastalarında pegile interferon alfa-2a tedavisine HVY oranları ile ilgili çalışma sayısı son derecede azdır. Liu ve ark.'ı (131) hemodiyalize giren kronik hepatit C hastalarında pegile interferon

alfa-2a monoterapisi ile %60 oranında HVY elde etmişlerdir. Aynı hasta grubunda KVV oranı %48 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 5 hastada HVY elde edildi ve HVY oranı %45.5 olarak bulundu. HVY elde edilen 5 hastanın ortalama HCV RNA düzeyi 400000 IU/mL' nin altında idi. Bu sonuçlar Yu ve ark.'nın (68) normal böbrek fonksiyonlu hastalarda elde ettiği sonuçlarla benzerdi. Dolayısıyla bizim yaptığımız çalışmanın devamında bu hasta grubunda KVV oranınının 24 haftalık veya 48 haftalık tedavi ile %96 ve üzerinde olması beklenebilir.

Bizim çalışmamızda HVY oranlarını tedavi öncesi etkileyen prediktif faktörler incelendiğinde, KVV için pozitif prediktif faktörler olan beyaz ırktan olma, kadın cinsiyet, 40 yaş altı olma, düşük viral yük (HCV RNA < 400000 IU/mL), ilerlemiş fibrozis ile HVY arasında ilişki bulunmamıştır. Özellikle düşük viral yükle HVY arasında ilişki olmamasının literatür ile çelişkili görülmesi, HVY elde edilen ve edilmeyen hasta grubunun ortalama viral yük standart sapmasının yüksek olması ile açıklanabilir. Hastaların hiçbirinde obezite olmaması HVY oranını artırmış olabilir. Çalışmada serum ALT düzeyleri tedavi öncesine göre 4. ve 12. haftada tedavi ile anlamlı derecede azalmış bulundu. Ancak serum ALT düzeylerinin yüksek veya düşük olması ile HVY elde etme arasında da anlamlı birliktelik saptanmadı. HVY ve EVY saptanmayıp tedavisi kesilen kadın hastanın ise HCV subtipi ise genotip 4 olarak tespit edilmiştir. HVY saptanan diğer tüm hastaların genotip 1 ile enfekte olduğu bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hastalarda, pegile interferon alfa-2a tedavisinin kuru ağırlık, Kt/V, URR gibi hemodiyaliz yeterliliğini gösteren belirteçleri etkilemediği bulunmuştur. Tedaviye bağlı yan etki insidansı 4. haftada %81.8 iken, 12. haftada bu oran %45.5 olmuştur. En sık yan etkiler grip benzeri hastalık hali, poliartralji, halsizlik, yorgunluk olup, hastaların çoğu bu yan etkilerin tolerabl olduğunu belirtmişlerdir. Sadece 1 (%9.1) hasta ilaca bağlı poliartralji ve grip benzeri hastalık hali nedeniyle tedaviyi 8. haftada bırakmıştır. Hastaların kan tablosu incelendiğinde 1 (% 9.1) hastada trombosit sayısı 50000/ mm³ ün altın düşmüştür. Hiçbir hastada doz redüksiyonu yapılmamıştır. Literatürde

hemodiyaliz hastalarında pegile interferon alfa tedavisine bağlı yan etkiler incelendiğinde Kokoğlu ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada %58.3 ile en sık yan etki halsizlik olup kan tablosunda %33.3 oranında trombositopeni ve lökopeni gelişmiştir. Bu yan etkilerden hiçbiri doz redüksiyonu ve ilacın kesilmesine yol açmamıştır. Russo ve ark.'nın (130) yaptığı çalışmada ise 1.0 µg/ kg dozunda pegile intereron alfa-2b dozunda ilaca bağlı yan etki insidensi %56 olup, hastaların %44'ü yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesilmiştir. Covic ve ark.'nın (109), 48 hafta, 135 µg, pegile interferon alfa-2a tedavisi uyguladıkları çalışmada ise hastaların %73.1'i ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmışlardır. Pegile interferon alfa-2a ile standart interferon alfa-2a'yı karşılaştıran bir başka çalışmada ise pegile interferon alan grupta tedaviye bağlı ilacı bırakma oranı %0 iken standart interferon alanlarda bu oran %20 olarak bulunmuştur. Sonuçta bu çalışmada diyalize giren kronik hepatit C' li hastalarda, pegile interferon alfa-2a tedavisinin standart interferon alfa-2a tedavisine göre daha etkili ve güvenli olduğu bulunmuştur (131). Bizim yaptığımız çalışmada ilacın kullanım süresinin artması ile klinik yan etki insidensi azalmış olup bu sonuç hastaların ilaca karşı toleransının süre ile arttığı şekilde yorumlanabilir. %9.1' lik yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı, tedavi süresinin 48 haftaya tamamlanması ile artabilir. Bu sonuçlar çalışmanın devamı ve tedavinin tamamlanması ile daha iyi yorumlanabilir.

Çalışmamızın bir diğer amacı da okült HBV enfeksiyonunun hemodiyalize giren kronik hepatit C hastalarındaki oranı ve bunun tedavi sürecine etkisi idi. Beşişik ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada hemodiyalize giren kronik hepatit C hastalarında okült HBV oranı %36.4 bulunmuştur. Siagris ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise bu oran %20.4 bulunmuş ve HBV DNA düzeyleri $< 10^3$ kopya/mL olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamıza alınan tüm hastaların Hbs Ag' si negatif ve anti Hbs' si pozitif olup sadece 6 hastada HBV DNA alışılabilmiştir. 1 (%16.7) hastada HBV DNA düşük titrede pozitif (190 IU/mL) saptanmış ve tedavinin 12. haftasında yapılan kontrolünde HBV DNA negatif olarak bulunmuştur. Aynı hastada HVY elde edilmiştir. Literatürde okült HBV

enfeksiyonun bu hasta grubunda tedaviye etkisini inceleyen çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda ise okült HBV enfeksiyonunun tedaviye etkisi olup olmadığını söylemek hasta sayısının yetersiz olması sebebiyle mümkün değildir.

Sonuçta bu çalışma ile hemodiyalize giren kronik hepatit C hastalarında pegile interferon alfa-2a tedavisi ile başarılı bir HVY ve EVY elde etmenin mümkün olduğu, yakın klinik ve laboratuvar takip ile ilacın iyi tolere edilebileceği saptanmıştır. Özellikle renal transplant planlanan kronik hepatit C' li hemodiyaliz hastalarında, komorbid hastalıklar ve beklenen yaşam süresi değerlendirilerek transplant öncesi dönemde pegile interferon alfa-2a ile kronik HCV tedavisi etkili ve güvenli bir şekilde yapılabilir. Okült HBV enfeksiyonun hemodiyalize giren hastalar arasında daha sık olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu hasta grubunda okült HBV enfeksiyonunun seyri ve kronik hepatit C tedavisine etkisi konusunda daha geniş hasta sayılı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
2. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 1-16.
3. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745.
4. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003; 9: 331.
5. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
6. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease; an update. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 631-57.
7. Fabrizi F, Poordad F, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002- June 10-12, 2002, *Hepatology* 2002; 36: 3-20.
9. Koksai I. Pegylated interferon for treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 491-4.
10. Pawlotsky JM. Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 43: 207-20.
11. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975- 82.
12. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006; 355: 2444- 51.

13. Tang S, Lai KN. Chronic viral hepatitis in haemodialysis patients. *Haemodialysis Int* 2005; 9: 169- 79.
14. Heathcote J, Main J. Treatment of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005; 12: 223-35.
15. Kokoglu OF, Ucmak H, Hosoglu S, Cetinkaya A, Kantarceken B, Buyukbese MA, Isik IO. Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in haemodialysis patients with chronic C hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 575- 80.
16. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hep* 2002; 9: 243- 57.
17. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2003; 2: 479- 86.
18. Beşışık F, Karaca C, Akyüz F, Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Hepatol* 2003; 38: 506-10.
19. Siagris D, Christofidou M, Triga K, Pagoni N, Theocharis GJ, Goumenos D, Lekkou A, Thomopoulos K, Tsamandas AC, Vlachojannis J, Labropoulou-Karatza C. Occult hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *J Nephrol* 2006; 19: 327-33.
20. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359- 362.
21. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohora K, et al. Hepatitis C virus detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* 1994; 75: 1755- 60.
22. Shi ST, Lai MM. Hepatitis C viral RNA: Challenges and promises. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58: 1276.
23. Reed KE, Rice CM. Overview of hepatitis C genome structure, polyprotein processing and protein properties. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 242: 55.

24. Chan S-W, McOmish F, Holmes EC, et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol* 1992; 73: 1131- 41.
25. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, et al. Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type-specific differences in a geographic origin and disease. *Hepatology* 1994; 19: 13-18.
26. Abacioğlu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, Simmonds P. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2: 297-301.
27. Bozdayi AM, Aslan N, Bozadayi G, Turkyilmaz AR, Senorucov S, Bozkaya H, Gerlich W, Karayalcın S, Yurdaydin C, Uzunalimoğlu O. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149: 2115- 29.
28. Gil B, Qian C, Riezu-Boj J I, et al. Hepatic and extrahepatic strands in chronic hepatitis C: different patterns of response to interferon treatment. *Hepatology* 1993; 18: 1050- 54.
29. Pawlotsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: Pathogenic and clinical implications. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 45.
30. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C is predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000; 288: 339.
31. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362- 4.
32. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezodo C, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27: 1700- 2.
33. Busch MP. Insights into the epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatitis C virus infection from studies of infected donors and blood product recipients. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 200-6.

34. Laperche S, Le Marrec N, Girault A, et al. Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3877- 83.
35. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med* 2006; 3: 35-40.
36. Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 724- 32.
37. Kölgelir S, Ertek M, Erol S, Taşyaran M. Erzurum çevresinde Hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 166- 170.
38. Aslan G, Ulukanlıgil M, Seyrek A. Şanlıurfa ilinde HbsAg, anti-HCV seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 7: 408- 10.
39. Kökoğlu ÖF, Geyik MF, Uçmak H, Aslan S, Ayaz C, Hoşoğlu S. Diyarbakır ilinde kan donörlerinde HbsAg ve Anti-HCV prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 56- 9.
40. Turunç T, Sezgin N, Uncu H, Demiroğlu YZ, Arslan H. Kan donörlerinde Hepatit B ve H seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 166- 70.
41. Özsoy MF, Emekdaş G, Pahsa A ve ark. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2000; 6: 72- 4.
42. Şencan İ, Şahin İ, Kaya D, Bahtiyar Z, Yeni kurulan bir Tıp Fakültesi hastanesinde sağlık çalışanlarının Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 47- 50.
43. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States Blood donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology* 2000; 31: 756.
44. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed.). *Viral Hepatit 2007*, İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2007. 208- 19.

45. Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed.). Viral Hepatit 2007, İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2007. 220- 6.
46. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. Semin Liver Dis 2004; 24: 3-8.
47. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36: 35-46.
48. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. Lancet 2003; 362: 2095- 100.
49. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Ratziu V. FibroTest-FibroSure: towards a universal biomarker of liver fibrosis? Expert Rev Mol Diagn 2005; 5: 15- 21.
50. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. Semin Liver Dis 2000; 20: 17- 35.
51. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. N Engl J Med 1999; 340: 1228- 33.
52. Alberti A, Bevegnu L. Management of hepatitis C. J Hepatol 2003; 38: 104.
53. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alfa therapy. Ann Intern Med 1997; 127; 875.
54. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2002; 122: 1303.
55. Zeuzem S, Welsh C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. Semin Liver Dis 2003; 23: 23.

56. Lau JY, Tam RC, Lian J, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002; 35: 1002.
57. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147- 71.
58. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004; 34: 395.
59. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673.
60. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, for the PEGASYS International Study Group: Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346.
61. Zuezem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40: 993.
62. Berenguer M, Wright TL. Hepatitis C. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th edition. Philadelphia: Saunders; 2006. 1681- 1712.
63. McCullough AJ. Obesity and its nurturing effect on hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 557.
64. Jeffers LJ, Cassidy W, Howell D, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin for black American patients with chronic HCV genotype 1. *Hepatology* 2004; 39: 1702.
65. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 35: 704.

66. Hughes CA, Shafran SD. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 74- 82.
67. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 145- 51.
68. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YSC, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: A randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 1884- 93.
69. Fried MW. Side effects of therapy for hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: 237- 44.
70. Fried MW. Clinical development of peginterferon alfa-2a. In: Fried MW (ed). *Pocket Pharma: Peginterferon alfa-2a (Pegasys) and Hepatitis C Infection*. London: Science Press; 2004. 29- 53.
71. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa: No association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002; 251: 400.
72. USRDS. *US Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2006. Annual Data Report 2006*.
73. Huang JF, Chuang WL, Dai CY, et al. Viral hepatitis and proteinuria in an area endemic for hepatitis B and C infections: another chain of link? *J Intern Med* 2006; 260: 255- 62.
74. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in United States, 1995. *ASAIO J* 1998; 44: 98- 107.
75. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in United States, 2002. *Semin Dial* 2005; 18: 52- 61.
76. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S. Epidemiology of hepatitis C virus among long-term dialysis patients: a 9 year study in an Italian region. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 629- 37.

77. Jadoul M, Poignet JL, Geddes C, et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 904- 9.
78. Fehr T, Ambuhl PM. Chronic hepatitis virus infections in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1049- 53.
79. Chandra M, Khaja MN, Hussain MM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C infections in Indian patients with chronic renal failure. *Intervirology* 2004; 47: 374-6.
80. Othman B, Monem F. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus among hemodialysis patients in Damascus, Syria. *Infection* 2001; 29: 262-5.
81. Şencan İ, Şahin İ, Çatakoğlu N, Üsküdar O, Bahtiyar Z, Yıldırım M. Kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve C belirleyicilerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2002; 8: 463-6.
82. Kadanalı A, Piroğlu S, Özden K. Hemodiyaliz hastalarında HbsAg, anti-Hbs, anti-Hbc total, anti-Hbc IgM, anti-HCV ve anti HAV IgG sıklığı. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9: 41- 5.
83. Olut AI, Ozsakarya F, Dilek M. Seroprevalence of hepatitis C virus infection and evaluation of serum aminotransferase levels among haemodialysis patients in Izmir, Turkey. *J Int Med Res* 2005; 33: 641-6.
84. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3576- 82.
85. Glicklich D, Thung SN, Kapoian T, Tellis V, Reinus JF. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C-positive dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 159- 63.
86. Hu KQ, Lee SM, Hu SX, Xia VW, Hillebrand DJ, Kyulo NL. Clinical presentation of chronic hepatitis C in patients with end-stage renal

- disease and on hemodialysis versus those with normal renal function. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2010- 18.
87. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C infection antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896- 1902.
 88. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, et al. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1584- 93,
 89. Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S, et al. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1394- 98.
 90. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2008; 73: 6- 9.
 91. Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 72-82.
 92. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1-12.
 93. Poynard T. Diagnosis method of inflammatory, fibrotic, or cancerous disease using biochemical markers. US Patent 6 631 330, October 7, 2003.
 94. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, Ratziu V, Mercadier A, Benhamou Y, Hainque B. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV Fibrosure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004; 3: 1-12.
 95. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Botta-Fridlund D, Renou C, et al. Independent prospective multicentre validation of biochemical markers

- (Fibotest-Actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: The Fibropaca Study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 547- 55.
96. Ngo Y, Munteanu M, Messous D, Charlotte F, Imbert- Bismut F, Thabut D, Lebray P, Thibault V, Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, Poynard T. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chemistry* 2006; 52: 1887- 96.
 97. Varaut A, Fontaine H, Serpaggi J, et al. Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Transplantation* 2005; 80: 1550-5.
 98. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in hemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46: 768- 74.
 99. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2008; 73: 20- 45.
 100. Toth CM, Pascual M, Chung RT, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998; 66: 1254- 8.
 101. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyo JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001; 1: 171- 8.
 102. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G. Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 2433- 40.

103. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5: 1452- 61.
104. Fabrizi F, Lunghi G, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: antiviral therapy of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1413- 22.
105. Mousa DH, Abdalia AH, Al-Shoail G, Sulaiman MH, Al-Hawas FA, Al-Khader AA. Alpha interferon with ribavirin in the treatment of hemodialysis patients with hepatitis C. *Transplant Proc* 2004; 36: 1831- 34.
106. Lamb MW, Marks IM, Wynohradnyk L, Modi MW, Preston RA, Pappas SC. 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys) can be administered safely in patients with end-stage renal disease (Abstract). *Hepatology* 2001; 34: 326-A.
107. Gupta SK, Pittenger AL, Swan SK, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-alpha2b in patients with chronic renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1109- 15.
108. Covic A, Maftai ID, Mardare NG, et al. Analysis of safety and efficacy of pegylated-interferon alpha-2a in hepatitis C virus positive hemodialysis patients: results from a large, multicentre audit. *J Nephrol* 2006; 19: 794- 801.
109. Teta D, Luscher BL, Gonvers JJ, Francioli P, Phan O, Burnier M. Pegylated interferon of the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 991- 3.
110. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely 'occult' ? *Hepatology* 2001; 34: 194- 203.
111. Kasapoğlu B, Türkay C. Okült (OCCULT) hepatit B enfeksiyonu. *Güncel Gastroenteroloji* 2007; 11: 51- 6.

112. Matsumoto C, Nishioka K, Oguchi T, et al. Detection and quantitation of HBV DNA by semi-nested PCR in donated blood: comparison with HBV serological markers. *J Virol Meth* 1997; 66: 61-9.
113. Cacciola I, Pollicino T, Squandrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 22- 6.
114. Minuk GY, Sun D, Uhanova J, et al. Occult hepatitis B virus infection North American community-based population. *J Hepatol* 2005; 42: 480-5.
115. Shintani Y, Yotsuyanagi H, Moriya K, et al. The significance of hepatitis B virus DNA detected in hepatocellular carcinoma of patients with hepatitis C. *Cancer* 2000; 88: 2478- 86.
116. Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 102- 10.
117. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, et al. HCV genotype and 'silent' HBV co-infection: two main risk factors for a more severe liver disease. *J Med Virol* 2001; 64: 350- 5.
118. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. American Association for the Study of Liver Diseases: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147- 71.
119. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17 year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303- 10.
120. Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Liver Int* 2006; 26: 305- 10.
121. Casanovas- Taltavull T, Baliellas C, Benasco C, et al. Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney

- transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1170- 77.
122. Ozdemir FN, Akcay A, Sezer S, et al. A six-year follow-up after interferon-alpha monotherapy for chronic hepatitis C infection in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2004; 26: 583- 88.
 123. Yildirim B, Durak H, Ozaras R, et al. Liver steatosis in hepatitis C positive hemodialysis patients and factors affecting IFN-2a treatment. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1235- 41.
 124. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Quantitative assesment of HCV load in chronic hemodialysis patients: a cross-sectional survey. *Nephron* 1998; 80: 428- 33.
 125. Martin P, Carter D, Fabrizi F, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 2000; 69: 1479- 84.
 126. Rostaing L, Chatelut E, Payen JL, et al. Pharmacokinetics of alphaIFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2344- 48.
 127. Badaleменти S, Catania A, Lunghi G, et al. Changes in viremia and circulating interferon-alpha during hemodialysis in hepatitis C virus positive patients; only coincidental phenomena? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 143-50.
 128. Rampino T, Arbustini E, Gregorini M, et al. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis C virus: role of hepatocyte growth factor. *Kidney Int* 1999; 56: 2286- 91.
 129. Amarapurkar DN, Patel ND, Kirpalani AL. Monotherapy with peginterferon alpha-2b (12 kDa) for chronic hepatitis C infection in patients undergoing haemodialysis. *Trop Gastroenterol* 2007; 28: 16- 8.
 130. Russo MW, Ghalib R, Sigal S, et al. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 437-43.

131. Liu CH, Liang CC, Lin JW, Chen SI, Tsai HB, Chang CS, Hung PH, Kao JH, Liu CJ, Lai MY, Chen JH, Chen PJ, Kao JH, Chen DS. Pegylated interferon α -2a for treatment-naive dialysis patients with chronic hepatitis C: a randomised study. *Gut* 2008; 57: 525-30.
132. Akhan SC, Kalender B, Ruzgar M. The response to pegylated interferon alpha 2a in haemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Infection* 2008; 36: 341- 4.
133. Poordad F, Reddy R, Martin P. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 78- 84.

EKLER

1. Etik Kurul onay yazısı

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen yan dal uzmanlık tezi danışmanlarım Prof. Dr. Selim GÜREL'e ve Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Alpaslan ERSOY'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Selim GİRAY NAK'a ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU' na, yan dal uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren ve emek veren Prof. Dr. Faruk MEMİK, Prof. Dr. Enver DOLAR, Prof. Dr. Macit GÜLTEN ve Doç. Dr. Murat KIYICI' ya ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı' nda beraber görev yaptığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Beni yetiőtiren aileme, en büyük destekçim, hayat arkadaşım eşime ve küçük kızım Ece' ye sonsuz şükran duygularıyla.

ÖZGEÇMİŞ

06. 05. 1973'de Akşehir'de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Akşehir'de tamamladım. Lise öğrenimimi Kabataş Erkek Lisesi ve Akşehir Lisesi'nde bitirdikten sonra 1990 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 1996 yılında mezun olduktan sonra 1997-2000 yılları arasında sırasıyla Batman İli, Kozluk İlçesi, Bekirhan Beldesi ve Manisa Merkez 9 Nolu Sağlık Ocakları ile Manisa Moris Şinasi Çocuk Hastalıkları Hastanesi' nde toplam 3 yıl pratisyen hekimlik yaptım. Eylül 1999'daki Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak girdim. Aynı bölümde çalışmaktayken Nisan 2000'de tekrar Tıpta Uzmanlık Sınavı'na girdim ve buradaki görevimi bırakarak Haziran 2000'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Ekim 2004'de İç Hastalıkları Uzmanı oldum ve Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda yan dal uzmanlık eğitimime başladım. Şubat 2007-Şubat 2008'de askerlik görevimi Diyarbakır Asker Hastanesi' nde tamamladım.

