



Cilt: 13 Sayı: 1 Yıl:

08

# viral hepatit

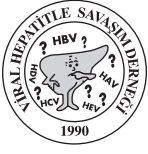
VİRAL HEPATİTLE SAVAŞIM DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

ISSN:1307-94-41

dergisi

- **Kronik Hepatit C Tedavisi Alan Hastalarda Uzun Dönem Kalıcı Virolojik Yanıt Oranları**  
*Mustafa SÜN BÜL, Tuba KURUOĞLU, İsmail Hakkı HOROZ, Şaban ESEN, Cafer EROĞLU, Hakan LEBLEBİCİOĞLU*
- **Kronik Hepatit C Tedavisinde İnterferon- $\alpha$  2A + Ribavirin İle Peginterferon- $\alpha$  2A + Ribavirin Kombinasyonlarının Karşılaştırılması**  
*Hayati DEMİRASLAN, Bilgehan AYGEN, Orhan YILDIZ, Işın SOYUER, Selma GÖKAHMETOĞLU*
- **Adıyaman İli Kan Vericilerindeki HBsAg ve Anti-HCV Sıklığının Değerlendirilmesi**  
*Hayati DEMİRASLAN, Selçuk AKSÖZ*
- **Düzce Bölgesi Kan Vericilerinde HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı**  
*Şükrü ÖKSÜZ, Mustafa YILDIRIM, Çiğdem ÖZAYDIN, İdris ŞAHİN, İrfan ŞENCAN*
- **Kırklareli Devlet Hastanesi Kan Merkezine Başvuran Donörlerde HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı: Retrospektif Bir Çalışma**  
*Derya ŞAHİN, İbrahim ŞAHİN, Faruk SÖZERİ, Kürşad ÖNDER*
- **Isparta Yöresinde SEN Virus Sıklığı**  
*Canan DEMİR, Füsun Zeynep AKÇAM, Selçuk KAYA, Onur KAYA*
- **Hemodiyaliz Hastasında Gelişen Bir Akut Hepatit C Olgusu**  
*Nuran SARI, Derya Özcan KANAT, Dilek ARMAN, Firdevs AKTAŞ, Fatma ULUTAN*





# VİRAL HEPATİT DERGİSİ

Cilt: 13

Sayı: 1

Yıl: 2008

## Editör

İsmail BALIK

## Editör Yardımcısı

Nefise ÖZTOPRAK

## Yayın Kurulu

Fehmi TABAK

Neşe SALTOĞLU

Necati ÖRMECİ

Selma TOSUN

Nefise ÖZTOPRAK

Yunus GÜRBÜZ

## Danışmanlar Kurulu

Hakan ABACIOĞLU

Canan AĞALAR

Ayhan AKBULUT

Esragül AKINCI

Salih Zeki AKSU

Mustafa ALTINDİŞ

Bilgin ARDA

Dilek ARMAN

Kemalettin AYDIN

Bilgehan AYGEN

Neriman BALABAN

İsmail BALIK

Nurcan BAYKAM

Yaşar BAYINDIR

Bülent BEŞİRBELLİOĞLU

Hürrem BODUR

Rahmet ÇAYLAN

Fügen ÇOKCA

Tuna DEMİRDAL

Neşe DEMİRTÜRK

Başak DOKUZOĞUZ

İlyas DÖKMETAŞ

Hakan ERDEM

Cafer EROĞLU

Yasemin ERSOY

Gülten ERSÖZ

Şaban ESEN

Can Polat EYİGÜN

Yunus GÜRBÜZ

Kenan HIZEL

Salih HOŞOĞLU

Seza İNAL

Dilara İNAN

Özlem KANDEMİR

Oğuz KARABAY

Arif KAYGUSUZ

Sedat KAYGUSUZ

Üner KAYABAŞ

Dilek KILIÇ

Mehmet KIYAN

Ömer Faruk KÖKOĞLU

İftihar KÖKSAL

Halil KURT

Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ali MERT

Reşit MISTIK

Necati ÖRMECİ

Tijen ÖZACAR

Reşat ÖZARAS

İlhan ÖZGÜNEŞ

Nail ÖZGÜNEŞ

Recep ÖZTÜRK

Nefise ÖZTOPRAK

Hüsnü PULLUKÇU

Neşe SALTOĞLU

Fatma SIRMATEL

Mustafa SÜNBÜL

Fehmi TABAK

Meltem TAŞBAKAN

Yeşim TAŞOVA

Alper TEKELİ

Selma TOSUN

Emel TÜRK ARIBAŞ

Gaye USLUER

Tansu YAMAZHAN

Orhan YILDIZ



# VİRAL HEPATİT DERGİSİ

## Viral Hepatitle Savaşım Derneği

### Başkan

İsmail BALIK

### İkinci Başkan

Fehmi TABAK

### Genel Sekreter

Nefise ÖZTOPRAK

### Muhasip Üye

Yunus GÜRBÜZ

### Üyeler

Necati ÖRMECİ

Neşe SALTOĞLU

Selma TOSUN

### Yönetim Yeri

Viral Hepatitle Savaşım Derneği  
Sağlık Mah. Süleyman Sırnı Cad. No: 2/15

Sıhhiye/ANKARA

Tel: 0312 433 74 26

Faks: 0312 433 06 54

e-mail: vhsd.mail@gmail.com

### Hesap Numarası

Türkiye İş Bankası

Samanpazarı Şubesi/ANKARA

VHSD - 785627

### Sahibi

İsmail BALIK

### Yazı İşleri Müdürü

Nefise ÖZTOPRAK

### Yazışma Adresi

Viral Hepatitle Savaşım Derneği  
Sağlık Mah. Süleyman Sırnı Cad. No: 2/15

Sıhhiye/ANKARA

Tel: 0312 433 74 26

Faks: 0312 433 06 54

e-mail: vhsd.mail@gmail.com

### Yayın Sekreteryası

Omega Araştırma Org. Eğit. Dan. Ltd. Şti.  
Güniz Sok. No: 32/12 Kavaklıdere/Ankara

Tel: 0312 426 77 22

Faks: 0312 427 74 56

e-mail: info@omega-cro.com.tr

www.omega-cro.com.tr

### Tasarım, Dizgi ve Baskı

Art Ofset Mat. Yay. Org.San. Ltd. Şti.  
2. Cad. 38. Sok. No:8/11 Balgat/ANKARA

Tel: 0312 284 41 25

e-mail: artofset@ttmail.com

Viral Hepatit Dergisi'nde yayınlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar editör ve yayın kurulunun izni olmadan kısmen veya tamamen çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla kaynak gösterilmek şartı ile özetleme ve alıntı yapılabilir.

Viral Hepatit Dergisi Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından yayınlanmakta ve üyelerine ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Bu derginin basımı ve dağıtımındaki katkılarından dolayı ROCHE Müstahzarları A.Ş.'ye teşekkür ederiz.



# VİRAL HEPATİT DERGİSİ

Cilt: 13

Sayı: 1

Yıl: 2008

## İÇİNDEKİLER

### **Araştırma**

#### **Kronik Hepatit C Tedavisi Alan Hastalarda Uzun Dönem Kalıcı Virolojik Yanıt Oranları**

Mustafa SÜNBÜL, Tuba KURUOĞLU, İsmail Hakkı HOROZ, Şaban ESEN, Cafer EROĞLU, Hakan LEBLEBİCİOĞLU ..... 7-11

### **Araştırma**

#### **Kronik Hepatit C Tedavisinde İnterferon- $\alpha$ 2A + Ribavirin İle Peginterferon- $\alpha$ 2A + Ribavirin Kombinasyonlarının Karşılaştırılması**

Hayati DEMİRASLAN, Bilgehan AYGEN, Orhan YILDIZ, Işın SOYUER, Selma GÖKAHMETOĞLU ..... 12-22

### **Araştırma**

#### **Adıyaman İli Kan Vericilerindeki HBsAg ve Anti-HCV Sıklığının Değerlendirilmesi**

Hayati DEMİRASLAN, Selçuk AKSÖZ ..... 23-26

### **Araştırma**

#### **Düzce Bölgesi Kan Vericilerinde HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı**

Şükri ÖKSÜZ, MustafaYILDIRIM, Çiğdem ÖZAYDIN, İdris ŞAHİN, İrfan ŞENCAN ..... 27-30

### **Araştırma**

#### **Kırklareli Devlet Hastanesi Kan Merkezine Başvuran Donörlerde HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı: Retrospektif Bir Çalışma**

Derya ŞAHİN, İbrahim ŞAHİN, Faruk SÖZERİ, Kürşad ÖNDER ..... 31-35

### **Araştırma**

#### **Isparta Yöresinde SEN Virus Sıklığı**

Canan DEMİR, Füsün Zeynep AKÇAM, Selçuk KAYA, Onur KAYA ..... 36-39

### **Olgu sunumu**

#### **Hemodiyaliz Hastasında Gelişen Bir Akut Hepatit C Olgusu**

Nuran SARI, Derya Özcan KANAT, Dilek ARMAN, Firdevs AKTAŞ, Fatma ULUTAN ..... 40-44



## VİRAL HEPATİT DERGİSİ YAZIM KURALLARI

1. “Viral Hepatit” dergisi, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD)’nin süreli bilimsel yayını olarak dört ayda bir yayınlanmaktadır. Bu derginin amacı, viral hepatitler konusunda yapılan klinik ve deneysel araştırmalar, ilginç olgu bildirimleri, derlemeler türünden yazılar ile okuyucular arasında bilgi alışverişini sağlamak; özellikle VHSD’nin kuruluş amacı olan konularda ülkemizin bilimsel gelişimine katkıda bulunmaktır. Dergide basılan çalışmalarla ilgili görüşler ve bunlara yayın sahibinin verdiği cevaplara “Editöre Mektup” bölümünde yer verilir.
2. Derginin yayın dili Türkçe’dir. Yazıların Türk Dil Kurumu’nun Türkçe sözlüğüne ve yeni yazım kılavuzuna uygun olması gerekir. Ancak deneysel çalışmalar, klinik çalışmalar ve olgu sunumları için İngilizce başlık, İngilizce özet ve İngilizce anahtar kelimelerin bulunması zorunludur. Kısaltmalar uluslararası kabul edilmiş şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmeli ve metin içinde daha sonra kısaltmaları kullanılmalıdır.
3. Gönderilen yazılar önce yayın yürütme kurulu ve editör tarafından değerlendirilir. Yayın yürütme kurulu ve editörden onay alan yazılar, isimleri gizli tutulan konuyla ilgili üç yayım inceleme kurulu üyesi tarafından değerlendirildikten sonra, en az iki olumlu görüş almak kaydı ile yayınlanmaya hak kazanır. Yazılar geliş tarihi göz önüne alınarak yayım kurulunun belirlediği sıraya göre yayınlanır. Yayım kurulu yayım koşullarına uymayan bilimsel yazıları yayınlamamak, gerektiğinde düzeltmek üzere yazarına geri vermek, yazım iznini alarak kısaltmak yetkisine sahiptir.
4. Yazılar elektronik posta ile vhsd.dergi@yahoo.com adresine gönderilmelidir.
5. Antibiyotik ve antivirallerin isimleri dil bütünlüğünü sağlamak açısından okunduğu gibi yazılmalı ve cümle başında değilse ilk harfi küçük harfle yazılmalıdır. Örneğin; ribavirin, interferon-alfa 2b, streptomisin gibi.
6. Araştırma ve olgu sunumu şeklindeki makaleler mutlaka aşağıda belirtilen düzene uygun olmalıdır;  
I. Sayfa: Başlık (Türkçe), Yazarlar, Kurum, Yazışma Adresi,  
II. Sayfa: Özet (Türkçe), Anahtar Kelimeler, İngilizce Başlık, İngilizce Özet, İngilizce Anahtar Kelimeler,  
III. ve sonraki sayfalar sırası ile Giriş, Materyal ve Metot, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar bölümleri olacak şekilde yazılmalıdır.
7. Derleme türü makalelerde Türkçe ve İngilizce Özete gerek yoktur. Kaynak sayısı mümkünse 40’ın üzerinde olmamalıdır.
8. Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eserin içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır.

### Kaynak bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının baş harf(ler)i, 6 ve daha az sayıda yazarlar için yazarların tamamı, 6’nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 3 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için “ve ark.” yabancı kaynaklar için “et al.” ibaresi kullanılmalıdır. Makalenin başlığı, derginin İndex Medicus’a göre uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt: ilk ve son sayfa numaraları.

Örneğin; Kuo G, Choo QL, After 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.

### Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı ve adının baş harf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basımevi, Basım yılı.

Örneğin; Sykes G. Disinfection and Application. 2<sup>nd</sup> ed. London: FN Spon Co, 1967.

### Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının baş harf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının baş harf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı: Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örneğin; Yenen OŞ. Hepatit C virusu molekül özellikleri ve serolojik tanı. Kılıçturgay K (ed). Viral Hepatit 94. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 1994: 133-7.

9. Olgu sunumlarının giriş ve tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, kaynak sayısı sınırlı olmalıdır.

10. Editöre mektup bölümü, dergide daha önce yayımlanmış yazılara eleştiri getirmek, katkı sağlamak ya da orjinal bir çalışma olarak hazırlanmamış ve hazırlanamayacak bilgilerin iletilmesi amacıyla oluşturulduğundan kısa-öz olmalı, özet içermemeli, kaynakları sınırlı olmalıdır.

11. Yazılar, yazımın daha önce bir dergide yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu bildiren, makaledeki isim sırasına uygun biçimde yazarlar tarafından imzalanmış bir üst yazı ile gönderilmelidir.

12. Daha önce sunulmuş bildiriler yer ve tarih belirtmek koşulu ile yayımlanabilir. Bu durum ilk sayfa altında belirtilmelidir.

13. Yayımlanan yazıların hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

### VİRAL HEPATİT DERGİSİ

Sağlık Mahallesi, Süleyman Sırrı Caddesi,

No: 2/15 Sıhhiye-ANKARA

Tel: 0312 433 74 26 • Faks: 0312 433 06 54





## Araştırma

# Kronik Hepatit C Tedavisi Alan Hastalarda Uzun Dönem Kalıcı Virolojik Yanıt Oranları

Mustafa SÜNBL, Tuba KURUOĞLU, İsmail Hakkı HOROZ, Şaban ESEN, Cafer EROĞLU, Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN

### ÖZET

*Bu çalışmada, retrospektif olarak uzun dönem kalıcı virolojik yanıt oranı ile antiviral tedavi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*

*Çalışmaya 87 kronik hepatit C (KHC) hastası alındı. Tedavinin 12. haftasında, RT-PCR ile HCV RNA negatif olması veya HCV RNA'da  $2\text{-log}_{10}$  düşüş olması; erken virolojik yanıt (EVY) olarak tanımlanmıştır. Tedavinin bitimindeki virolojik yanıt tedavi sonu viral yanıt olarak; tedaviden altı ay sonraki yanıt ise kalıcı virolojik yanıt (KVY) olarak tanımlanmıştır. Tedaviden bir yıl sonraki yanıt ise uzun dönem kalıcı virolojik yanıt (UDKVY) olarak tanımlanmıştır.*

*Çalışmaya alınan 87 hastanın 36'sı erkek 41'i bayandı. Standart interferon- $\alpha$  (sIFN- $\alpha$ ) 19 hastaya, sIFN- $\alpha$  + ribavirin 49 hastaya ve peg-IFN + ribavirin 19 hastaya verildi. Hastaların %72.4'ünde EVY, %67.8'inde tedavi sonu viral yanıt, %51.7'sinde KVY ve %45.9'unda UDKVY saptandı. EVY tespit edilen hastalarda UDKVY oranı daha yüksekti. UDKVY tüm hastaların %95'inde 2 yıl boyunca, %70'inde 3 yıl, %60'ında 4 yıl, %22.5'inde 5 yıl, %7.5'inde 6 yıl ve %2.5'inde ise 8 yıldır devam ediyordu. UDKVY'li hastalardan monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).*

*Sonuç olarak EVY saptanan veya kombinasyon tedavisi alan KHC hastalarında UDKVY oranı daha yüksektir.*

**Anahtar kelimeler:** Uzun dönem kalıcı yanıt, erken virolojik yanıt, hepatit C virusu, interferon- $\alpha$ , ribavirin.

### SUMMARY

#### **Long-term Sustained Virological Response Rate in Treatment of Chronic Hepatitis C Patients**

*In this study, it was aimed to evaluate the relationship between long-term sustained virological response (LTSVR) rate and antiviral treatment, retrospectively.*

*Eighty seven chronic hepatitis C patients were enrolled in this study. In the 12<sup>th</sup> week of the treatment, a negative HCV RNA determined by RT-PCR or  $2\text{-log}_{10}$  decrease in HCV RNA was considered as early virological response (EVR). The virological response at the end of the treatment was considered as post-treatment viral response. The response after six months of the treatment was considered as sustained virological response (SVR). The response after one year of the treatment was considered as long term sustained virological response (LTSVR).*

Thirty six of 87 patients were male and 41 were was female. Standart interferon- $\alpha$  (sIFN- $\alpha$ ) was given to 19 patients, sIFN- $\alpha$  plus ribavirin to 49 patients and peg-IFN plus ribavirin to 19 patients. EVR, post-treatment viral response, SVR and LTSVR ratios were 72.4%, 67.8%, 51.7% and 45.9%, respectively. The ratio of LTSVR was higher in EVR detected patients. The LTSVR was present for two years in 95%, three years in 70%, four years in 60%, five years in 22.5%, six years in 7.5% and eight years in 2.5% of the patients. The differences between the LTSVR in the patients that were treated with monotherapy and either combination therapies was found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ).

In conclusion, the LTSVR ratio was higher in CHC patients who had EVR or treated with combination therapy.

**Keywords:** Long-term sustained response, early virological response, hepatitis C virus, interferon- $\alpha$ , ribavirin.

## GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalığının majör sebeplerinden biri olan Hepatit C Virusü (HCV) enfeksiyonunun 170 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. 1980'lerin sonunda, bu KHC hastalarının tedavisinde kullanılan ilk etkili ilaç interferon-alfa (INF-) idi (1, 2). Yapılan çalışmalarda, ribavirin ve polietilenglikol molekülünün eklendiği interferon (pegile interferon) tedavisinin kalıcı virolojik yanıt (KVY) oranını genotip 2/3 hastalarında %76-82 ve genotip 1 hastalarında %42-46 oranlarında artırdığı gösterilmiştir (3-5).

Bu çalışmada, antiviral tedavi uygulanan KHC hastalarında uzun dönem kalıcı virolojik yanıt oranı ile bu yanıtın virolojik dayanıklılığının belirlenmesi arasındaki ilişkinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

### Hastalar

Çalışma Ocak 1999 ve Haziran 2007 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 19–65 yaşları arasında (ortalama  $47.0 \pm 10.6$  yaş) 36 erkek ve 51 kadın olmak 87 kronik HCV hastası alındı. Tüm hastalarda anti-HCV ve serum HCV RNA (*AmplicorTM*; Roche Diagnostics, NJ, USA) pozitifliği. 6 aylık takipte aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri yüksekti. Çalışmaya alınmama kriterleri 18 yaş altı veya 65 yaş üstü, eşlik eden hepatit B virus veya *Human immunodeficiency virus* (HIV) enfeksiyonu, aşırı alkol kullanım öyküsü, siroz, otoimmün hepatit ve gebelik olarak belirlendi. Tüm hastalara perkutan karaciğer biyopsisi yapıldı ve *Knodell* skorlamasına göre değerlendirildi (6).

### Tedavi ve Takip

On dokuz hastaya standart interferon- $\alpha$  (sIFN- $\alpha$ ), 49 hastaya sIFN- $\alpha$  + ribavirin ve 19 hastaya ise

pegile interferon (peg-IFN) + ribavirin verildi. Hastalar haftada 3 kez 3 MU subkutan sIFN- $\alpha$  (*Intron-A*; Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ, USA veya *Roferon*, Roche, Basel Switzerland) ve/veya günlük ribavirinle (*Rebetol*; Schering-Plough) tedavi edildi. Peg-IFN (*PEG-Intron*; Schering Plough, NJ, USA) 12 ay boyunca haftada tek doz ve ribavirin ile kombine edildi. Ribavirin, <75 kg olan hastalara toplam 1000 mg/gün dozunda, >75 kg olan hastalara toplam 1200 mg/gün dozunda verildi.

Hastalar tedavi öncesinde, 3. ayda, tedavi sonunda, tedavi bitiminden 6 ay ve 12 ay sonra değerlendirildi. UDKVY olan hastalar 6 aylık aralıklarla takip edildi. Her vizitte; yan etki, vital bulgular, fizik muayene, tam kan sayımı ve kan biyokimyası değerlendirmeleri yapıldı. Ribavirin dozu subjektif semptomlara veya objektif anemi belirtilerine göre ayarlandı. Serum HCV RNA düzeyi 3. ayda, antiviral tedavi sonunda ve antiviral tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonra kaydedilerek değerlendirildi. Hastaların tedavisinin 12. haftasında HCV RNA (RT-PCR ile) negatifliği veya düzeyinde  $\geq 2 \log_{10}$  düşüş olması EVY olarak tanımlandı. Tedavi tamamlandıktan 6 ay sonrasındaki yanıt KVY olarak tanımlandı. Tedavi kesildikten 1 yıl sonraki yanıt ise UDKVY olarak kabul edildi. Tedavinin ilk, ikinci, altıncı aylarında ve tedavi bitiminde ve tedavi sonrası takiplerde biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirildi. Serum aminotransferaz konsantrasyonlarının normal sınırlar içinde olması biyokimyasal yanıt olarak adlandırıldı. Tedavinin 3. ayında HCV RNA pozitif saptanan veya  $2 \log_{10}$  düşme olmayan hastalar yanıtız olarak kabul edildi (7).

### İstatistiksel Analiz

Kantitatif değişkenler ortalama  $\pm$  standard deviasyon olarak ifade edildi. İstatistik analizi olarak Ki-kare testi kullanıldı ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Seksen yedi hastanın %41.3'ü erkek, %58.7'i bayandı. 78 hasta daha önce hiç tedavi almamıştı ve 9 hastada ise relaps vardı. *Knodell* skorlamasına göre histolojik aktivite indeksi ortalama  $7.1 \pm 2.9$  olarak saptandı (6). Toplam 15 hasta çalışmanın tedavi aşamasında veya tedavi tamamlandıktan sonraki takip döneminde kontrollere gelmedi.

Tablo 1'de, KHC hastalarının tedavi öncesi, tedavi sürecinde ve takip sırasında AST, ALT seviyeleri görülmektedir.

Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasındaki 3., 6., ve 12. aylarda AST değerleri arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.01$ ). Benzer şekilde, tedavi öncesindeki ALT seviyesi ile tedavi sonrası dönemdeki 3, 6 ve 12. aylardaki ALT oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı

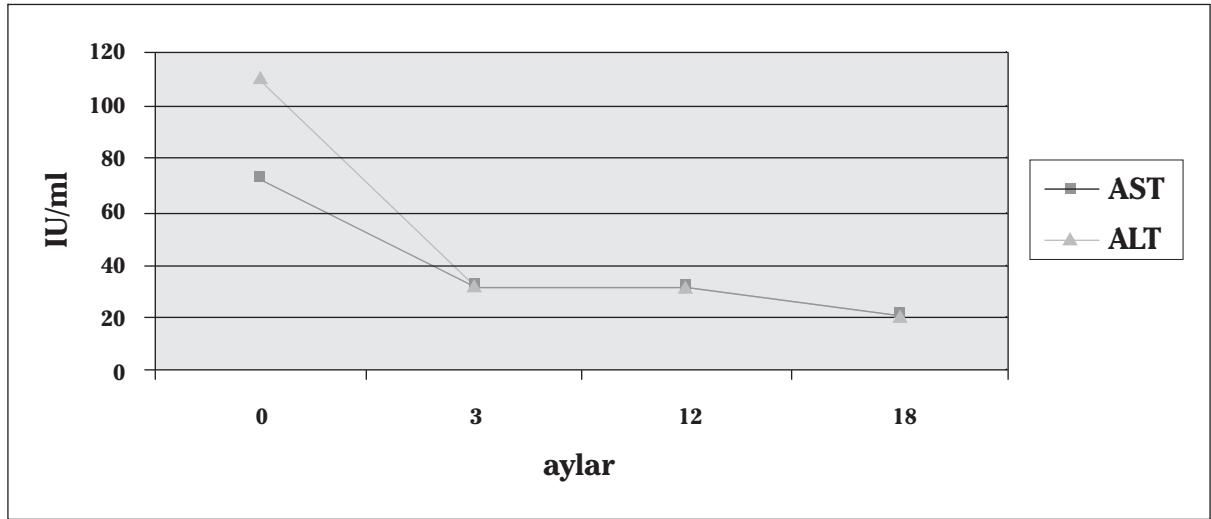
**Tablo 1.** KHC hastalarının AST ve ALT seviyeleri

AST	(Ort±SD) <sup>a</sup>	ALT (Ort±SD)
Tedavi öncesi	73.1±61.7	111.8±65.5
Tedavinin 3. ayı	33.4±24.0	33.3±24.7
Tedavi bitimi	32.6±30.2	32.8±31.5
Takibin 6. ayı	22.5±8.4 <sup>b</sup>	21.6±11.1 <sup>b</sup>
Takibin 12. ayı	22.5±8.6 <sup>b</sup>	20.4±10.1 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ortalama ±Standard deviasyon,

<sup>b</sup>Sadece tedaviye yanıt veren hastalar

( $p < 0.01$ ). Tedavi öncesi, tedavinin 3. ayındaki, tedavi bitimindeki, takip sürecindeki 6. ve 12. ayların AST ve ALT seviyeleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** AST ve ALT düzeylerindeki seri değişiklikler; tedavi öncesi, tedavi sırasında ve takip sürecinde.

Standart interferon- $\alpha$  (sIFN- $\alpha$ ) 19 hastaya, sIFN- $\alpha$  + ribavirin 49 hastaya ve peg-IFN + ribavirin 19

hastaya verildi. Tedavi seçenekleri ve yanıt oranları Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Tedavi protokolleri ve yanıt oranları

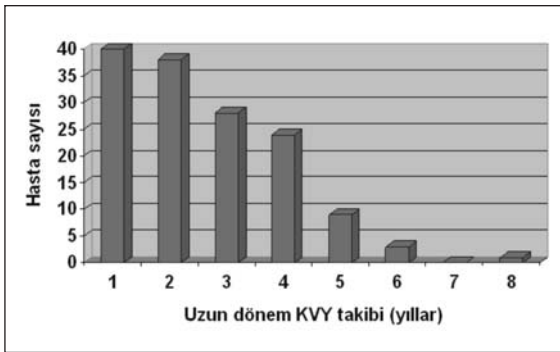
Alınan tedavi	Tedaviye Yanıt Oranları			
	Tedaviye yantısız	Takiplere gelmeyen	Relaps	UDKVY*
sIFN (n=19)	% 52.7 (10/19)	% 5.2 (1/19)	% 26.4 (5/19)	% 15.7 (3/19)
sIFN + ribavirin (n=49)	% 22.5 (11/49)	% 16.3 (8/49)	% 6.1 (3/49)	% 55.1 (27/49)
Peg-IFN + ribavirin (n=19)	% 10.5 (2/19)	% 31.6 (6/19)	% 5.2 (1/19)	% 52.6 (10/19)

\*UDKVY; uzun dönem kalıcı viral yanıt

Hastaların %72.4'ünde EVY, %67.8'inde tedavi sonu viral yanıt, %82.3'ünde biyokimyasal yanıt, %51.7'sinde KVV ve %45.9'unda ise UDKVV saptandı. UDKVV oranı EVY'li hastalarda daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). UDKVV saptanan 40 hastanın 37'si EVY hastalarından oluşmakta idi. UDKVV'li hastaların 23'ü bayan ve 17'si erkekti. UDKVV'li hastaların cinsiyeti ile tedaviye yanıt oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). UDKVV'li hastaların %92.5'inde biyokimyasal yanıt mevcuttu. İnterferon tedavisi genel olarak iyi tolere edildi ve ciddi yanıt etki gözlenmedi.

UDKVV sağlanan 40 hastanın %95'i takibin ikinci yılı, %70'i üçüncü yılı, %60'ı dördüncü yılı, %22.5'i beşinci yılı, %7.5'i altıncı yılı ve %2.5'i ise sekizinci yılında idi. Takipler sırasında hiçbir hastada hepatik dekompanseasyon, siroz ve hepatosellüler karsinoma saptanmadı. UDKVV'li olan monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan hastalar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

KVV sağlanan ve UDKVV açısından takip edilen hastalar ve takip süreleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. KVV sonrası hastaların takip süreleri

## TARTIŞMA

INF tedavisine yanıtı gösteren çok sayıda virolojik parametre mevcuttur; viral yük, viral genotip, *quasispecies* (türümsü), mutasyonların varlığı ve muhtemel INF-sensitivitenin belirlenmesi bunlardan bazılarıdır. Kimi hastalar haftada 3 kez INF tedavisine yanıt vermesine rağmen, diğer hastalar (genotip 1b ile enfekte veya yüksek viral yükü olan hastalar) daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerektirebilirler (8).

KHC tedavisinde haftada 3 kez 3 MU veya eşdeğer sINF'nin verilmesiyle hastaların yaklaşık %33-50'sinde yanıt sağlanabilmiştir. Ancak çoğu hastada tedavinin sonlandırılmasıyla relaps

gelişmiş, sINF monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda uzun dönem kalıcı yanıt sadece %3-19 oranında gözlenmiştir (9).

Ribavirin henüz kullanıma sunulmadığı dönemde, sINF monoterapisi ile KHC hastalarında yanıt oranları düşük iken sINF + ribavirin kombinasyon tedavisine çok daha iyi yanıt alındığı bilinmektedir. Çalışmamızda UDKVV oranı sINF monoterapisi ile tedavi edilen hastalarda %15.7, sINF + ribavirin kombinasyonu ve peg-IFN + ribavirin tedavisi alanlarda ise sırasıyla %55.1 ve %52.6 oranında saptanmıştır.

Ülkemizde, HCV hastalarında genotip 1'in (%94.4) en yaygın genotip olduğu dikkate alınırsa çalışmamızda saptanan yanıt oranları literatürle uyumlu bulunmuştur (10, 11).

UDKVV sağlanan 40 hastanın %95'i takibin ikinci, %70'i üçüncü, %60'ı dördüncü, %22.5'i beşinci, %7.5'i altıncı ve %2.5'i ise sekizinci yılında idi. UDKVV'li hastalar içinde monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan hastalar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

*Chavalitdhamrong* ve ark.'larının yaptıkları çalışmada tedavi sonrası ortalama 3 yıl takip edilen hastalarda hepatik dekompanseasyona rastlanmazken üç hastada hepatosellüler karsinoma gelişmiştir (12). Bu hastaların ikisinde tedavi öncesinde belirgin siroz bulguları tespit edilmiştir. Bizim hastalarımızın hiçbirinde hepatik dekompanseasyon, siroz ve hepatosellüler karsinoma saptanmamıştır. Çalışmamızda vaka sayısının diğer çalışmalara göre daha az olması, takip süresi, enfeksiyon yaşı gibi faktörler buna etken olabilir. Başka bir çalışmada ise tedaviye yanıt veren 187 hasta ortalama 29 ay takip edilmiştir. Hiçbir hastada relaps gözlenmemiş ve Peg-IFN + ribavirin tedavisine KVV veren KHC hastalarında uzun süreli prognozun ümit verici olduğu belirtilmektedir (13). Fransa'da yapılan bir çalışmada ise interferon tedavisi ile KVV sağlanan hastalarda uzun süreli takiplerde serum, karaciğer ve periferik kan mononükleer hücrelerinde reziduel HCV RNA varlığı araştırılmıştır. 344 hasta ortalama 3.27 yıl takip edilmiştir. 114 hastanın tedavi sonrası karaciğer dokusu, 156 tane periferik kan monositleri örneği olmak üzere 1300 örnekte sadece tedavi sonrası alınan 2 (%1.7) karaciğer materyalinde HCV RNA saptanmış ve hiçbir hastada nüks gözlenmemiştir. Ancak takip edilen hastalardan üçünde karaciğer kanseri meydana gelmiştir. Sonuç olarak bu büyük çaplı kohort hepatit C çalışması KVV'nin tedavi kesildikten 18 yıl sonrasına kadar kalabildiğini göstermiş, sadece



tedavi sonrası alınan 2 karaciğer dokusunda HCV RNA saptanabilmiştir. Araştırmacılar bu bulguların güçlü bir şekilde HCV enfeksiyonunun eradikasyonunu gösterdiği sonucuna varmışlardır (14).

Çalışmamızda hastalarımızın %72.4'ünde EVY tespit edildi. UDKVY'li hastaların %92.5'i EVY sağlanan hastalardan oluşmakta idi. Bu bulgu ise KVV veya UDKVY ile EVY arasındaki ilişkiyi göstermektedir. EVY saptanamayan hastaların sadece %7.5'inde UDKVY elde edilmiş olması da literatür bilgileri ile benzerlik göstermektedir (15). Bu nedenle EVY alınamayan hastalarda antiviral tedaviye devam etmekle elde edilecek başarı oldukça düşüktür ve maliyet yarar açısından iyi düşünülmemelidir.

Sonuç olarak, tedavi verilen KHC hastalarında EVY saptanan veya kombinasyon tedavisi alanlarda UDKVY oranı daha yüksektir.

#### KAYNAKLAR

1. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S1-S2.
2. Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, et al. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *J Viral Hepat* 2006; 13: 311-5.
3. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
4. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; (26) 347: 975-82.
5. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Lancet* 1998; 352:1426-32.
6. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
7. Fontana RJ, Israel J, LeClair P, et al. Iron reduction before and during interferon therapy of chronic hepatitis C: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000; 31: 730-6.
8. 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.
9. Chander G, Sulkowski MS, Jenckes MW, et al. Treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): S135-44.
10. Selcuk H, Kanbay M, Korkmaz M, et al. Distribution of HCV genotypes in patients with end-stage renal disease according to type of dialysis treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1420-5.
11. Abacioglu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2: 297-301.
12. Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5532-5.
13. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 507-11.
14. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008; 135: 821-9.
15. 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.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Prof.Dr. Mustafa SÜNÜL  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
55139 SAMSUN  
e-mail: msunbul@omu.edu.tr

## Araştırma

# Kronik Hepatit C Tedavisinde İnterferon- $\alpha$ 2A + Ribavirin İle Peginterferon- $\alpha$ 2A + Ribavirin Kombinasyonlarının Karşılaştırılması

Hayati DEMİRASLAN<sup>1</sup>, Bilgehan AYGEN<sup>2</sup>, Orhan YILDIZ<sup>2</sup>, Işın SOYUER<sup>3</sup>, Selma GÖKAHMETOĞLU<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Devlet Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ADIYAMAN

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,

<sup>4</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

### ÖZET

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde pegile interferon alfa (PEG-IFN) ve ribavirin kombinasyonu KHC tedavisinde standart kabul edilmekle birlikte, interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) indüksiyon ve ribavirin kombinasyonunu ile ilgili karşılaştırmalı veriler yeterli değildir. Çalışmanın amacı KHC hastalarında ribavirinle kombine IFN- indüksiyon tedavisi ile PEG-IFN- tedavisini karşılaştırmaktır. Çalışmaya 40 naif hasta alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta 18 hastaya 52 hafta süreyle haftada üç gün IFN- 2a (4 hafta 6 MÜ/gün ve 48 hafta 6 MÜ) uygulandı. İkinci grupta 22 hastaya 52 hafta süreyle PEG-IFN- 2a 180 g/hafta uygulandı. Her iki gruba ayrıca vücut ağırlığına göre ribavirin 1000-1200 mg/gün 52 hafta süreyle verildi. Karaciğer histolojisi ve virolojik yanıt üzerine tedavinin etkileri karşılaştırıldı. İndüksiyon grubunda üç hasta ve PEG-IFN grubunda beş hasta tedavi protokolüne uyumsuzluk ve ilaç yan etkileri gibi nedenlerle çalışmadan çıkarıldı. Hastaların başlangıç demografik özellikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş dışında cinsiyet, nekroinflamasyon derecesi, fibrozis, viral yük, ağırlık, vücut kitle indeksi, karaciğer fonksiyon testleri ve hematolojik göstergeler bakımından anlamlı fark yoktu. Hastaların tamamında bulaşın parenteral yoldan olduğunu düşündüren öykü mevcuttu. Viral genotip tayini yapılan 34 hastanın tümünde genotip 1b saptandı. Her iki gruptaki hastaların erken virolojik yanıt, tedavi sonu yanıt, kalıcı virolojik yanıt, yanıtızlık, alevlenme ve nüks oranları benzerdi. Bu oranlar IFN- 2a grubunda sırasıyla %93.8, %80, %73.3, %20, %15.3 ve %8.3 iken PEG-IFN grubunda sırasıyla %90, %82.4, %76.5, %17.6, %17.6 ve %7.1 bulundu. Her iki grupta en sık görülen yan etkiler grip benzeri semptomlar, gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar, dermatolojik semptomlar, solunum sistemi semptomları ve psikiyatrik semptomlar idi. Yan etkilerin görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bu veriler KHC'de yüksek doz indüksiyon tedavisi ile birlikte ribavirin uygulanmasının PEG IFN- $\alpha$  tedavisi kadar etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Hepatit C, interferon alfa 2a, peginterferon alfa 2a, ribavirin

## SUMMARY

### ***A Comparison of Interferon $\alpha$ -2a Plus Ribavirin Combination Therapy with Peginterferon $\alpha$ -2a Plus Ribavirin Combination Therapy for the Treatment of Chronic Hepatitis C***

*Chronic HCV (CHC) infection is an important problem in our country as well as in worldwide. Although peginterferon- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ ) plus ribavirin combination therapy is the standard approach for the treatment of CHC, data for the comparison of interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) induction plus ribavirin with standard therapy is not sufficient. The aim of study is to compare PEG-IFN- $\alpha$  2a plus ribavirin combination with IFN- $\alpha$  2a plus ribavirin for treatment of the patients with naive CHC. Forty naive patients with CHC were included to this study. The patients were assigned into two groups. Eighteen patients received IFN- $\alpha$  2a (at a dose of 6 million units (MU) subcutaneously (sc) daily for 4 weeks and then 6 MU three times weekly for 48 weeks) plus ribavirin 1000-1200 mg/day orally for 52 weeks. The other 22 patients received PEG IFN- $\alpha$  2a 180 g sc each week plus ribavirin 1000-1200 mg/day orally for 52 weeks. We evaluated the effects of treatment on virologic parameters and changes in liver histopathology. Three patients in the IFN- $\alpha$  2a group and five patients in the PEG IFN group were excluded from the study due to miscellaneous reasons such as adverse effects of drugs or discordance to treatment protocol. No significant differences were observed at baseline characteristics as gender, body mass index, weight, the degree of necroinflammatory activity fibrosis. HCV viral load, possible transmission routes, liver function tests, hematological parameters and liver histopathology, except age between the two treatment groups. All patients had a history of parenteral exposure as transmission route. Viral genotyping could be studied for 34 patients and genotype 1b was detected for all of them. No significant differences were determined at rates of early virologic response, end of the treatment response, sustained virologic response, non-response, breakthrough and relaps in both groups. These rates were 93.8%, 80%, 73.3%, 20%, 15.3% and 8.3% in induction group and 90%, 82.4%, 76.5%, 17.6%, 17.6% and 7.1% in PEG IFN group, respectively. The most common adverse events in both groups were influenza-like symptoms as well as gastrointestinal, dermatologic and respiratory symptoms, and psychiatric disorders. The frequency of adverse events was similar in the two treatment groups. In conclusion, the data of the present study suggests that IFN- 2a plus ribavirin combination is as effective and safe as PEG IFN- plus ribavirin combination therapy.*

**Keywords:** *Chronic Hepatitis C, interferon alfa 2a, peginterferon alfa 2a, ribavirin.*

## GİRİŞ

Kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur (1, 2). Günümüzde PEG-IFN ve ribavirin kombinasyonu KHC tedavisinde standart kabul edilmekle birlikte (1, 3), IFN- $\alpha$  2a ve ribavirin kombinasyonunu ile ilgili karşılaştırmalı veriler yeterli değildir. Çalışmanın amacı KHC hastalarında ribavirinle kombine IFN- 2a tedavisi ile PEG-IFN- tedavisini karşılaştırmaktır.

## MATERYAL ve METOT

Bu prospektif randomize çalışma Ocak 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasında KHC tanısı konulan hastalar ile yapıldı.

### **Çalışma Grubu**

Çalışmaya ELİSA ile anti-HCV pozitifliği olan, PCR

ile HCV RNA pozitifliği saptanan, serum ALT seviyesi tedaviden önce ve en az dört hafta arayla yapılan iki ölçümde normal üst sınırın 1.5 katından fazla olan, tedavinin başlamasından en az altı ay öncesinde yapılan karaciğer biyopsisinde KHC ile uyumlu patolojik bulguları olan, IFN alfa ve ribavirin kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon bulunmayan ve daha önce antiviral tedavi almamış olan hastalar alındı (4). Çalışma için "Bilgilendirilmiş Hasta Onamı" ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi.

### **Tedavi protokolü**

Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba IFN- 2a dört hafta süreyle 6 MÜ/gün ve 48 hafta 6 MÜ haftada üç gün subkutan uygulandı. İkinci gruba PEG-IFN- 2a 180 g/ hafta 52 hafta subkutan uygulandı. Her iki gruba ayrıca vücut ağırlığına göre <75kg ribavirin 1000 mg/gün ve >75kg ribavirin 1200 mg/gün total doz ikiye bölünmüş halde oral olarak 52 hafta süreyle verildi.

## Hastaların takibi

Hastalar ilaca bağlı istenmeyen yan etkiler ve/veya hastalığa bağlı komplikasyonlar gelişmediği sürece ilk bir ay haftada bir, daha sonra ayda bir, tedavi bitiminden itibaren altı aylık takip döneminde ise iki kez tam bir fizik muayene ve çeşitli laboratuvar testleri ile (periferik kan bulguları, biyokimyasal parametreler) değerlendirildi. HCV RNA testi tedavi başlangıcında, tedavinin üçüncü, altıncı ayında, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden altı ay sonra olmak üzere toplam beş kez çalışıldı. HCV RNA düzeyleri EÜTF Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Laboratuvarı'nda "ABI Prism 7700 sequence detection system real time PCR-USA kantitatif yöntemi"yle çalışıldı. HCV RNA negatifliği 50 IU/mL'nin altındaki ölçümler kabul edildi. HCV genotipi için hastalardan alınan kanlardan elde edilen serumlar -70°C'de saklandı. Soğuk zincirle Makro Sağlık Ürünleri Laboratuvarı'na (Ankara) kurye ile gönderilen serumlardan ABI 310-USA cihazı kullanılarak dizi analizi yöntemiyle genotip belirlendi.

## Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi

Hastaların sonuçları erken virolojik yanıt, (EVY) tedavi sonu yanıt (TSY), kalıcı virolojik yanıt (KVY), yanıtızlık ve relaps açısından değerlendirildi (1, 4, 5, 6).

Hastaların tedavi öncesi alınan karaciğer biyopsileri modifiye Knodell histolojik aktivite indeksine göre değerlendirildi (7). Tedavinin üçüncü ayında HCV RNA'sı başlangıç değerine göre 2 logdan daha fazla azalma olmayan hastaların tedavileri sonlandırıldı. Ayrıca mevcut karaciğer hastalığında kötüleşme olan, interferon veya ribavirin uygulamasına bağlı tedavinin devamını engelleyecek yan etkiler gözlenen, tedaviyi düzenli kullanmayan veya çalışma protokolüne uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## İstatistiksel analizler:

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 11.0 (*Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA*) kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\bar{X} \pm SS$ ) olarak verildi. Normal dağılıma uygunluğu "Kolmogorov-Smirnov" testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerde zamanlar arasındaki farklılık tekrarlayan varyans analizi ("Repeated measures"

Anova testi) ile değerlendirildi. Hangi zamanın farklı olduğunu değerlendirmek için "Bonferroni" testi ve iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmede "Student-t" testi kullanıldı. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (min-maks) olarak tanımlandı. Zamanlar arasındaki farklılığı değerlendirmede "Friedman" testi, hangi zamanın farklı olduğunun ayırımında "Wilcoxon signed ranks" testi ve iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmede "Mann-Whitney U" testi kullanıldı. Sayılabilen veriler yüzde (%) olarak tanımlandı. Gruplar arası farklılığın değerlendirilmesinde "Chi-square" ( $\chi^2$ ) testi ( $2 \times 2$  şeklindeki tablolarda beklenen değer beşten küçük ise "Fisher" kesin "Chi-square" testi) kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde  $\alpha$  yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya daha önce antiviral tedavi almamış olan (naif) 40 hasta alındı. Hastaların başlangıç özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. IFN- $\alpha$  2a grubunda bulunan 18 hastanın 15'i (%83.3) kadın, üçü (%16.7) erkekti. PEG IFN grubundaki 22 hastanın 17'si (%77.3) kadın, beşi (%22.7) erkekti. Enfeksiyon etkeninin hastaların tamamında parenteral yol ile bulaştığını düşündüren öykü mevcuttu. Hastaların 12'sinde (%32.5) kan ve kan ürünleri transfüzyonu, 26'sında (%65) cerrahi girişim, 36'sında (%90) diş tedavisi, toplam 32 kadın hastanın yedisinde (%21.8) uterus küretajı hikayesi vardı. Yirmi yedi (%67.5) hastanın öyküsünde enfeksiyon etkeninin bulaşı için birden fazla yol olabileceği belirlendi. Üç hastanın eşinde anti-HCV pozitifliği saptandı ve bunlardan biri çalışmamızda yer almaktaydı. Hastaların tedavi öncesinde bilinen anti-HCV pozitifliğinin ortanca süresi IFN- $\alpha$  2a grubunda 9.5 ay ve PEG IFN grubunda 3.5 ay idi.

Genotip tayini 34 hastada yapılabilirdi ve bu olguların tamamında genotip 1b enfeksiyonu saptandı. (beş hastada HCV RNA elde edilemediği, bir hastada ise örnek kaybedildiği için genotip tayini yapılamadı)

Tedavi öncesi alınan karaciğer biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda IFN- $\alpha$  2a grubundaki olgularda Ishak skoruna göre nekroinflamasyon ortancası 5 (0-8) ve fibrozis evre ortancası 1 (0-5), PEG IFN grubundaki olgularda ise sırasıyla 5.5 (0-9) ve 1 (0-5) bulundu. Gruplar arasında nekroinflamasyon derecesi ve fibrozis evresi açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1.** Hastaların başlangıç özellikleri

Hastaların özellikleri	IFN- $\alpha$ 2a grubu (n=18)	PEG IFN grubu (n=22)	p
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
<b>Kadın</b>	15 (83.3)	17 (77.3)	0.47
<b>Erkek</b>	3 (16.7)	5 (22.7)	
<b>Yaş (yıl), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	48.6 $\pm$ 8.3	54 $\pm$ 4.2	<b>0.02</b>
<b>Ağırlık (kg), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	76.2 $\pm$ 13.2	70.7 $\pm$ 8.9	0.12
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	28.9 $\pm$ 4.7	27.5 $\pm$ 3.5	0.28
<b>Beyaz küre (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	6.79 $\pm$ 1.59	6.03 $\pm$ 1.30	0.11
<b>Trombosit (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	218.0 $\pm$ 82.8	198.8 $\pm$ 69.8	0.43
<b>Hemoglobin (g/dL), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	14.1 $\pm$ 1.3	14.3 $\pm$ 1.3	0.70
<b>ALT (U/L), <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	82.9 $\pm$ 38.1	87.7 $\pm$ 45.4	0.72
<b>HCV RNA (IU/mL)</b>	1.57x10 <sup>6</sup>	1.29 x10 <sup>6</sup>	0.81
<b>Ort (min-maks)</b>	(1.57x10 <sup>6</sup> -1.08x10 <sup>7</sup> )	(79-5.1x10 <sup>7</sup> )	
<b>HCV RNA (IU/mL), n (%)</b>			
<b>&gt; 600.000</b>	14 (77.8)	14 (63.6)	0.49
<b>&lt; 600.000</b>	4 (22.2)	8 (36.4)	
<b>Histopatolojik bulgular Ort (min-maks)</b>			
<b>Nekroinflamasyon</b>	5 (0-8)	5.5 (0-9)	0.56
<b>A</b>	1 (0-3)	1 (0-3)	0.81
<b>B</b>	0 (0-1)	0 (0-1)	0.90
<b>C</b>	1 (0-3)	1 (0-2)	0.88
<b>D</b>	2 (0-3)	2 (0-4)	0.32
<b>Fibrozis/Evre</b>	1 (0-5)	1 (0-5)	0.42
<b>Tedavi öncesi takip süresi (ay), Ort (min-maks)</b>	9.5 (1-62)	3.5 (1-120)	0.45

VKİ: vücut kitle indeksi,  $\bar{X} \pm SS$ : aritmetik ortalama standart sapma, ALT: alanin aminotransferaz, Ort (min-maks): Ortanca (minimum-maksimum), A: Periportal veya periseptal interface hepatit, B: Geniş nekroz, C: Fokal litik nekroz, apoptoz ve fokal iltihap, D: Portal inflamasyon.

Tablo 2'de her iki gruptaki hastalarda tedavinin üçüncü, altıncı, on ikinci aylarında ve tedavisiz izlem dönemlerinde virolojik yanıt oranları görülmektedir. IFN- $\alpha$  2a grubunda tedavinin üçüncü, altıncı, on ikinci ve takip altıncı aylarında sırasıyla

hastaların %81.3, %93.3, %80 ve %73.3'ünde HCV RNA negatif bulundu. PEG IFN grubunda bu oranlar sırasıyla %85, %100, %82.4 ve %76.5 idi. PEG IFN grubunda üçüncü, altıncı, on ikinci ve takip altıncı aydaki virolojik yanıt oranları IFN- $\alpha$  2a grubuna

**Tablo 2.** Gruplar arasında tedavi ve takip dönemlerinde HCV RNA negatiflik oranlarının karşılaştırılması

Tedavi ve takip dönemi	HCV RNA negatifliği, sayı/n (%)		
	IFN- $\alpha$ 2a grubu	PEG IFN grubu	p
Tedavinin 3. ayı	13/16 (81.3)	17/20 (85.0)	0.76
Tedavinin 6. ayı	14/15 (93.3)	18/18 (100.0)	0.63
Tedavinin 12. ayı	12/15 (80.0)	14/17 (82.4)	0.60
Tedavi sonrası 6. ay	11/15 (73.3)	13/17 (76.5)	0.57

göre daha yüksek olmakla beraber aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Tablo 3'te gruplar arasında tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. IFN- $\alpha$  2a grubunda üçüncü ayda HCV RNA kaybı sağlanamamasına rağmen HCV RNA'da 2 log düşüş sağlanan iki hastayla birlikte toplam 15 (%93.8) hastada EVY gerçekleşti. PEG IFN grubunda üçüncü ayda HCV RNA kaybı sağlayamamasına rağmen HCV RNA'da 2 log düşüş sağlayan bir hastayla birlikte toplam 18 (%90) hastada EVY gerçekleşti. EVY sağlanan hastalardan biri altıncı ay sonunda ilaç temin edememesi nedeniyle çalışma dışı kaldı. IFN- $\alpha$  2a grubunda 52 haftalık tedavi sonunda toplam 15 hastadan 12'sinde (%80), PEG IFN grubunda ise 17 hastadan 14'ünde (%82.4) TSY alındı. KVV birinci grupta toplam 15 hastanın 11'inde (%73.3), ikinci grupta ise 17 hastanın 13'ünde (%76.5) elde edildi. IFN- $\alpha$  2a grubunda ve PEG IFN grubunda üçer

(sırasıyla, %20 ve %17.6) hasta yanıtız olarak kabul edildi. IFN- $\alpha$  2a grubunda TSY veren 12 hastanın birinde (%8.3) relaps görülürken, PEG IFN grubunda 14 hastanın birinde (%7.1) relaps görüldü. Birinci grupta üçüncü ay HCV RNA kaybı saptanan 13 hastanın birinde (%7.6) ve altıncı ay HCV RNA kaybı saptanan bir hastada tedavi sonunda HCV RNA yeniden pozitifleşti. İkinci grupta ise üçüncü ay HCV RNA kaybı saptanan 17 hastanın ikisinde (%11.7) ve altıncı ay HCV RNA kaybı saptanan bir hastada tedavi sonunda HCV RNA yeniden pozitifleşti. Alevlenme birinci grupta %15.3 ve ikinci grupta %17.6 oranlarında saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında indüksiyon grubunda EVY, yanıtızlık, alevlenme ve relaps oranları, PEG IFN grubunda TSY ve KVV oranları hafif yüksek olmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3.** Gruplar arasında tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

Tedavi sonuçları	IFN- $\alpha$ 2a grubu sayı/n (%)	PEG IFN grubu sayı/n (%)	P
Erken virolojik yanıt	15/16 (93.8)	18/20 (90.0)	0.56
Tedavi sonu yanıt	12/15 (80.0)	14/17 (82.4)	0.60
Kalıcı virolojik yanıt	11/15 (73.3)	13/17 (76.5)	0.57
Yanıtızlık	3/15 (20.0)	3/17 (17.6)	0.56
Alevlenme	2/13 (15.3)	3/17 (17.6)	0.58
Relaps	1/12 (8.3)	1/14 (7.1)	0.72

Çalışmaya katılan ve kontrol biyopsiyi kabul eden altı (%15) hastaya takip altıncı ayda ikinci kez karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsi bulguları Tablo 4'de yer almaktadır.

**Tablo 4.** Tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Ort (min-maks)	IFN- $\alpha$ 2a grubu (n=2)		PEG IFN grubu (n=4)		p	z
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		
<b>Nekroinflamasyon</b>	6 (5-7)	2.5 (1-4)	3.5 (3-9)	3.5 (3-4)	0.65	0.447
<b>A</b>	2 (1-3)	0.5 (0-1)	1 (1-3)	1 (1)	0.31	1.000
<b>B</b>	0	0	0 (0-1)	0	0.31	1.000
<b>C</b>	1.5 (1-2)	0.5 (0-1)	1 (1-2)	1 (1)	0.31	1.000
<b>D</b>	2.5 (2-3)	1.5 (1-2)	1.5 (1-3)	1.5 (1-2)	0.65	0.447
<b>Fibrozis/Evre</b>	0.5 (0-1)	1 (0-2)	3 (0-5)	2 (0-5)	0.41	0.816

Biyopsi yapılan hastaların ikisi IFN- $\alpha$  2a grubunda, dördü PEG IFN grubundaydı. PEG IFN grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası nekroinflamasyon ortanca değeri değişmedi (3.5), ancak fibrozis

evresinin tedavi öncesi ortancası 3 iken tedavi sonrası 2'ye geriledi. İki hastada nekroinflamasyon skoru aynı kalırken, bir hastada skor 9'dan 3'e geriledi ve diğer hastada ise 3'ten 4'e yükseldi.

Fibrozis skoru iki hastada azaldı (5'ten 3'e, 1'den 0'a), bir hastada yükseldi (0'dan 1'e) ve bir hastada değişiklik olmadı. Bu hastalardan nekroinflamasyon skoru değişmeyen ve fibroziste iyileşmesi olan bir hastada EVY elde edildi, ancak KVY sağlanamadı. Diğer hastalarda EVY, TSY ve KVY elde edildi. PEG IFN grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası nekroinflamasyon, nekroinflamasyon alt skorları (A, B, C, D) ve fibrozis evresi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). IFN- $\alpha$  2a grubundaki iki hastanın sonuçları değerlendirildiğinde tedavi öncesi nekroinflamasyon skoru ortancası 6, fibrozis evresi ortancası 0.5 iken, tedavi sonunda sırasıyla 2.5 ve 1 olarak saptandı. Her iki hastanın da nekroinflamasyon skorunda tedavi sonunda iyileşme (7'den 1'e, 5'ten 4'e) görüldü. Fibrozis evresinde ise bir hastanın skorunda düzelmeye (1'den 0'a), diğerinde kötüleşme (0'dan 2'ye) gözlemlendi. Fibrozis evresi

yükselen hastada EVY ve KVY elde edilemedi.

Tablo 5'te tedavi süresince her iki grupta çalışmadan çıkarılan hasta sayıları ve nedenleri verilmiştir. Üç hasta önemli yan etkiler ve uyum sorunu nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Tedavinin ikinci haftasında ortaya çıkan inatçı bulantı, kusma nedeniyle her iki gruptan birer hastanın tedavisi sonlandırıldı. PEG IFN grubunda bir hasta uyumsuzluk nedeniyle tedavinin ikinci ayında, iki hasta kendi istekleriyle tedavinin üçüncü ayından sonra ve bir hasta ilaç temin edilememesi nedeniyle tedavinin altıncı ayından sonra çalışmadan çıkarıldı. İndüksiyon grubundan bir hasta akut bruselloz nedeniyle tedavinin ikinci ayında ve bir hasta tedavinin üçüncü ayından sonra kendi isteğiyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan hasta sayısı indüksiyon grubunda üç (%16.6), PEG IFN grubunda beş (%22.7) olmak üzere toplam sekiz (%20) idi.

**Tablo 5. Hastaların tedavilerinin sonlandırılma nedenleri**

	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay	Toplam sayı (%)
<b>IFN-<math>\alpha</math> 2a grubu (n=18)</b>					3 (16.6)
İlaç yan etkileri	1				1 (5.5)
Akut bruselloz		1			1 (5.5)
Hastanın isteği			1		1 (5.5)
<b>PEG IFN grubu (n=22)</b>					5 (22.7)
İlaç yan etkileri	1				1 (4.5)
Uyumsuzluk		1			1 (4.5)
İlaç temin edememe				1	1 (4.5)
Hastanın isteği			2		2 (9.1)

Tablo 6'da tedavide kullanılan ilaçlara bağlı gelişen yan etkiler özetlenmiştir. IFN- $\alpha$  2a grubunda beyaz küre veya trombosit düzeylerinde azalmaya bağlı tedaviye ara verme, doz azaltımı veya tedavinin kesilmesi gerekmedi. Buna karşın tedavinin üçüncü ayından sonra hemogloblin değeri 10 g/dL'nin altına düşen dört (%22.2) hasta oldu. Bunlardan birinde tedavinin beşinci ayında hemogloblin düzeyi 8.4 g/dL olduğundan ribavirin tedavisine bir hafta ara verildi. Daha sonra hemogloblin düzeyi 10 g/dL'nin altında seyrettiği için tedavi ribavirin dozu yarıya indirilerek tamamlandı. Diğer dört hastada tedavi ribavirin dozu yarıya indirilerek tamamlandı. PEG IFN grubunda tedavinin ikinci haftası ile altıncı ayı arasında üç (%13.6) hastada hemogloblin değeri 10 g/dL'nin altına düştüğü için ribavirin dozu yarıya indirildi. Doz azaltılması uygulanan hastaların

hepsinde olumlu yanıt alındı ve takiplerde tam doza geçildi.

Hastaların bazılarında tedavi sırasında yan etkiler görüldü. Ateş, miyalji, artralji, baş ağrısı ve halsizlik gibi grip benzeri semptomlar IFN- $\alpha$  2a grubunda daha sıklıkla (sırasıyla, %83.3 ve %77.3). Bu semptomlar genellikle tedavinin ilk günlerinde IFN enjeksiyonundan 4-6 saat sonra başlayıp 6-12 süreyle devam ediyordu. Tedavinin devamında hafifledi ve kayboldu. Enjeksiyon öncesinde oral parasetamol kullanımı ile yapılan premedikasyon bu semptomları hafifletti. İştahsızlık, dispepsi, bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar her iki grupta da benzer sıklıkta görüldü (IFN- $\alpha$  2a grubunda %72.2 ve PEG IFN grubunda %72.7). Alopesi ve kaşıntı gibi dermatolojik semptomlar IFN- $\alpha$  2a grubunda 13 (%72.2) ve PEG IFN

**Tablo 6.** Her iki tedavi grubunda gözlenen yan etkiler

Yan etkiler	IFN- $\alpha$ 2a grubu (n=18)	PEG IFN grubu (n=22)	p
	Sayı (%)		
Grip benzeri semptomlar	15 (83.3)	17 (77.3)	0.70
Gastrointestinal semptomlar	13 (72.2)	16 (72.7)	0.62
Dermatolojik semptomlar	13 (72.2)	12 (54.5)	0.33
Psikiyatrik semptomlar	9 (50.0)	11 (50.0)	0.62
Nörolojik semptomlar	7 (38.9)	2 (9.1)	0.05
Solunum sistemi semptomları	6 (33.3)	7 (31.8)	0.59
Kardiyovasküler semptomlar	5 (27.8)	4 (18.2)	0.70
Otoimmün gösterge pozitifliği	8 (44.4)	5 (22.7)	0.18
Hipotiroidi	4 (22.2)	3 (13.6)	0.68
Hipertiroidi	3 (16.7)	5 (22.7)	0.79
Hematolojik yan etkiler	4 (22.2)	3 (13.6)	0.38
Hemoglobin $\leq$ 10 g/dL	4 (22.2)	3 (13.6)	0.38
Hemoglobin $\leq$ 8.5 g/dL	1 (5.6)	0	0.26
Trombosit $\leq$ 50.000/ mm <sup>3</sup>	0	0	
Nötrofil $\leq$ 750/mm <sup>3</sup>	0	0	

grubunda 12 (%54.5) hastada görüldü. Anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk gibi psikiyatrik semptomlara her iki grupta aynı oranda rastlandı (%50). Nörolojik semptomlar IFN- $\alpha$  2a grubunda %38.9, PEG IFN grubunda %9.1 idi ve IFN- $\alpha$  2a grubunda altı hastada (%33.3) baş dönmesi gelişirken, PEG IFN grubunda bu yan etkiye rastlanmadı (p=0.005). Solunum sistemi semptomları IFN- $\alpha$  2a grubunda %33.3 ve PEG IFN grubunda %31.2 oranlarındayken, kardiyovasküler semptomlar sırasıyla %27.8 ve %18.2 oranlarında saptandı. Tedavi kesildikten altı ay sonra yan etkilerde iyileşme görüldü. Tedavi sonunda ve tedavi sonrası altıncı ayda yapılan laboratuvar değerlendirmelerinde IFN- $\alpha$  2a grubunda sekiz (%44.4), PEG IFN grubunda beş (%22.7) olguda anti tiroid antikor (ATA) ve/veya anti nükleer antikor (ANA) pozitiflikleri tespit edildi. IFN- $\alpha$  2a grubunda dört (% 22.2) hastada hipotiroidi ve üç (% 16.7) hastada hipertiroidi gelişti. Hipotiroidi gelişen hastalardan klinik semptomları olan üç hastaya tiroid hormon replasman tedavisi verilerek IFN tedavilerine devam edildi. PEG IFN grubunda ise üç (%13.6) hastada subklinik hipotiroidi ve beş (%22.7) hastada subklinik hipertiroidi gelişti. Tiroid fonksiyon bozukluğuna yönelik tedavi başlanmadı ve IFN tedavisine devam edildi. Bu hastalar takip altıncı ayda tekrar değerlendirildiklerinde tiroid hormon sonuçlarının normal olduğu görüldü. Tedavi boyunca

IFN- $\alpha$  2a grubunda dört (%22.2) ve PEG IFN grubunda üç (%13.6) olmak üzere yedi (%17.5) hastada hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında ölçüldü. IFN- $\alpha$  2a grubundaki bir hastada hemoglobin düzeyi 8.5 g/dL'nin de altındaydı. Beyaz küre ve trombosit düzeylerinde tedaviye etkileyecek değişiklik saptanmadı. İki grup arasında tedavi süresince hastalarda tespit edilen istenmeyen belirti ve bulgular açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (p >0.05).

## TARTIŞMA

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkileyen HCV enfeksiyonunun yol açtığı KHC günümüzde önemli bir sağlık sorunudur (8, 9). HCV enfeksiyonunun bulaşmasında tam kan veya kan ürünleri transfüzyonu ve doku-organ transplantasyonu en iyi tanımlanmış risk faktörleridir (10). Gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonunun primer bulaş yolu damar içi uyuşturucu ilaç kullanımındır. Bu ülkelerde güvenli olmayan tıbbi uygulamaların genel HCV bulaşına katkısını belirlemek zordur. Gelişmekte olan ülkelerin çoğunda ise steril enjektör kullanımının yetersiz olması enfeksiyon etkeninin bulaşması açısından en önemli sorundur (8, 11). Yaptığımız çalışmada hastaların tamamında bir kez; %67.5'inde birden fazla parenteral bulaş öyküsü vardı.

Türkiye'deki HCV suşlarının çoğunluğunu (%66.7-100) genotip 1b oluşturmaktadır. Bunu genotip 1a (%3.4-33.7) ve 4 (%3.7) izlemektedir (12). Tedavi süreleri genotiplere göre değişmektedir. PEG IFN + ribavirin tedavisinin genotip 2-3 ile enfekte hastalarda 24 hafta, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda ise 48 hafta olması önerilmektedir (13). Çalışmamızda genotip tayini yapılan tüm hastaların genotip 1b ile enfekte olduğu saptandı.

KHC enfeksiyonu tedavisinde primer amaç HCV'nin eradikasyonudur ve HCV RNA'nın serumdan kaybolması temel alınmaktadır. Tedaviye rağmen yine de relapslar görülebilmekte ve karaciğer dokusundan HCV RNA'nın kaybolması yok denecek kadar az olmaktadır (14). Bundan dolayı KHC hastaları için kronik hepatitten siroza ilerlemeyi ve karaciğerdeki inflamasyonu geciktirmek, karaciğer kanseri gelişme riskini, karaciğer transplantasyonu gereksinimi ile ekstrahepatik belirtileri azaltmak ve diğer kişilere bulaşı önlemek gibi sekonder tedavi hedefleri ortaya konmuştur.

IFN- monoterapileri ile başarı oranı %5-15 iken, IFN- ve ribavirin kombinasyonlarının kullanımı ile bu oran %40'lara ulaşmıştır (15). KHC'li hastalarda PEG IFN- 2a veya PEG IFN- 2b ile ribavirin kombinasyonunun etkisi çok merkezli randomize klinik çalışmalarla araştırılmıştır. *Manns* ve ark.'nın (16) çalışmalarında KHC'li olgularda PEG IFN- 2b (1.5 g/kg, haftada tek doz) + ribavirin (800 mg/gün) kombinasyonu 48 hafta süreyle uygulanmış ve KVY oranı %54 bulunmuştur. Genotip 1 ile enfekte olgularda KVY oranı %42 saptanmıştır. İndüksiyon tedavisi ile ilgili yapılan bir çalışmada genotip 1 ile enfekte ve daha önce tedavi almamış hastalar üç gruba randomize edilmiş ve birinci gruptaki 130 hastaya 10 MÜ IFN- $\alpha$  2b iki hafta günlük, izleyen 12 hafta gün aşırı, ikinci gruptaki 124 hastaya 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b 14 hafta günlük ve üçüncü gruptaki 119 hastaya 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b 14 hafta süreyle gün aşırı uygulanmıştır. Takiben tüm hastalara 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b 24 hafta boyunca günde bir verilmiştir. Ayrıca kiloya ayarlı ribavirin tüm çalışma boyunca IFN- $\alpha$  tedavisine eklenmiş, genotip 1 enfeksiyonlu hastalarda yüksek doz IFN- $\alpha$  indüksiyon + ribavirin tedavisi, düşük doz IFN- $\alpha$  indüksiyon + ribavirin tedavilerine göre üstün bulunmuştur (17). Diğer yandan, *Bjoro* ve ark.'nın (18) genotip ayırımı yapmaksızın 129 hastaya ribavirinle birlikte 6 MÜ IFN- $\alpha$  2b dört hafta süreyle günlük, takiben 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b 22 hafta süreyle haftada üç gün uygulaması ile 127 hastaya ribavirinle birlikte 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b 26 hafta süreyle haftada üç gün uygulamasını karşılaştırdıkları

çalışmalarında indüksiyon kolunda KVY'nin artmadığı (KVY oranları sırasıyla, %54 ve %47) görülmüştür. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hem uygulanan tedavi süreleri kısa hem de genotip ayırımı yapılmamıştır. Aygen ve ark. (19) tarafından yapılan ve 38 hastanın değerlendirildiği çalışmada bir gruba dört hafta günlük IFN- $\alpha$  2b 5 MÜ, takiben haftada üç gün 5 MÜ toplam 48 hafta, diğer gruba ise haftada üç gün 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b + ribavirin 1000-1200 mg/gün kombinasyonu 12 ay süreyle verilmiştir. IFN- $\alpha$  indüksiyon monoterapisi ile IFN- $\alpha$  + ribavirin kombinasyon tedavisi alan hastalarda KVY oranları sırasıyla %35.3 ve %46.2 bulunmuştur. Gruplar arasında KVY oranları açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. İndüksiyon tedavisinin etkinliğini araştırmak için yapılan çok merkezli, randomize, kontrollü 125 hastanın değerlendirildiği çalışmada bir gruba ribavirin 1000-1200 mg/gün ile dört hafta süreyle günlük 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b, sonraki dört haftada günlük 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b, takiben 40 hafta 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün uygulanırken, diğer gruba ise aynı doz ve sürelerde IFN'ye ek olarak plasebo verilmiştir. KVY oranları sırasıyla %39 ve %17 olarak saptanmıştır. IFN- $\alpha$  indüksiyon + ribavirin tedavisinin IFN- $\alpha$  indüksiyon monoterapisine göre üstün olduğu görülmüştür (20). *Van Vlierberghe* ve ark.'nın (21) yaptığı bir diğer çalışmada genotip 1 ile enfekte 209 hastaya ribavirinle kombine sekiz hafta süreyle günlük 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b uygulanırken, diğer gruptaki 197 hastaya ise sekiz hafta süreyle haftada üç gün 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b ve takiben her iki gruba da 40 hafta süreyle haftada üç gün 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b uygulanmıştır. EVY indüksiyon alanlarda daha yüksek (sırasıyla %66 ve %47) oranda görülmesine rağmen, indüksiyon tedavisinin TSY (sırasıyla %53 ve %50) ve KVY'yi (sırasıyla %41 ve %33) artırmadığı, relapsı azaltmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde *Tassopoulos* ve ark.'nın (22) 301 naif hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında bir gruba sekiz hafta 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün, takiben 40 hafta 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün ve diğer gruba sekiz hafta süreyle günlük 5 MÜ IFN- $\alpha$  2b, takiben 16 hafta süreyle günlük 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b ve izleyen 24 hafta süresince de 3 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün verilmiştir. Tüm hastalar aynı zamanda 1200 mg/gün ribavirin tedavisini de 48 hafta süreyle almışlardır. KVY oranları sırasıyla %38.8 ve %27.9 bulunmuştur. İndüksiyon grubunda KVY oranı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Başlangıçta viral yükün düşük olması ve genotip 1 dışı enfeksiyon olmasıyla yüksek KVY oranları arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. İndüksiyon tedavisi alan hastalarda

KVY'yi başarma olasılığının standart IFN alanlara göre 1.7 kat daha yüksek olduğu ve 48 hafta tedavi ile başarının daha da artacağı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda indüksiyon grubunda EVY, TSY ve KVY oranları sırasıyla %93.8, %80 ve %73.3 bulundu. Tedavinin üçüncü, altıncı, on ikinci ve takip altıncı aylarında sırasıyla hastaların %81.3, %93.3, %80 ve %73.3'ünde HCV RNA negatif saptandı. Ayrıca bu grupta yanıtızlık, alevlenme ve relaps oranları sırasıyla %20, %15.3 ve %8.3 bulundu.

*Bruno* ve ark'nın (23) ribavirinle kombine PEG IFN- $\alpha$  indüksiyonu ile yüksek doz standart IFN- $\alpha$  tedavilerinin karşılaştırdıkları 311 hasta katılımlı çalışmalarında bir gruba sekiz hafta PEG IFN- $\alpha$  2b 80-100  $\mu$ g (<65 kg olanlara 80  $\mu$ g ve >65 kg olanlara 100  $\mu$ g) haftada bir kez, takiben 40 hafta PEG IFN- $\alpha$  2b 50  $\mu$ g haftada bir kez, diğer gruba 48 hafta 6 MÜ IFN- $\alpha$  2b gün aşırı uygulanmıştır. Tüm hastalar aynı zamanda 48 hafta süreyle 1000-1200 mg/gün ribavirin tedavisi almışlardır. Yüksek doz IFN'ye göre PEG IFN indüksiyon tedavisi daha etkili (KVY oranları sırasıyla, %41.1 ve %29.3) bulunmuş ve daha iyi tolere (tedavi kesilme oranları sırasıyla, %19 ve %31) edilmiştir. *Tsubota* ve ark'nın (3) genotip 1 ve yüksek viral yükü olan 48 naif hastada yaptığı çalışmada bir gruba iki hafta 6 MÜ IFN- $\alpha$  2b günlük, takiben 46 hafta 6 MÜ IFN- $\alpha$  2b haftada üç gün uygulanırken, diğer gruba 48 hafta PEG IFN- $\alpha$  2b 1.5  $\mu$ g/kg haftada bir kez uygulanmıştır. Tüm hastalara aynı zamanda 48 hafta süreyle 1000-1200 mg/gün ribavirin verilmiştir. İndüksiyon grubunda KVY oranı %40 ve PEG IFN grubunda %43 bulunmuş ve her iki grup arasında KVY oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürdeki PEG IFN veya IFN indüksiyon çalışmalarında IFN tedavisinin iki, dört, sekiz hafta gibi farklı sürelerde ve dozlarda uygulandığı dikkati çekmektedir. Çalışmamızda HCV enfeksiyonu tedavisinde IFN'nin viral kinetiğine uygun olarak dört hafta indüksiyon uygulaması seçilmiştir. İndüksiyon tedavisi için gerek doz gerek süre açısından standart bir uygulama söz konusu değildir. Dolayısıyla indüksiyon tedavisi verilen hastalarımızda elde edilen virolojik yanıt oranlarını diğer çalışmalarla kıyaslamak uygun gözükmemektedir. Çalışmamızda PEG IFN grubunda EVY, TSY ve KVY oranları sırasıyla %90, %82.4 ve %76.5 bulundu. Bu grupta tedavinin üçüncü, altıncı, on ikinci ve takip altıncı aylarında sırasıyla hastaların %85, %100, %82.4 ve %76.5'ünde HCV RNA negatifliği gerçekleşti. Ayrıca bu grupta yanıtızlık, alevlenme ve relaps oranları sırasıyla %17.6, %17.6 ve %7.1 olarak bulundu. Çalışmamızda EVY, TSY, KVY,

yanıtızlık, alevlenme ve relaps oranlarında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla,  $p=0.56$ ,  $p=0.60$ ,  $p=0.57$ ,  $p=0.56$ ,  $p=0.58$  ve  $p=0.72$ ). Literatürde genotip 1 ile enfekte hastalarda 48 hafta süreyle PEG IFN + ribavirin tedavisinin % 42-46 arasında KVY sağladığı bildirilmektedir (13). Çalışmamızda PEG IFN + ribavirin tedavisiyle KVY oranı yüksek bulunmasına rağmen, hasta sayımızın az olması diğer çalışmalarla karşılaştırmayı engelleyen önemli bir sınırlamadır.

Yapılan bir meta-analizde daha önce tedavi almamış 1013 hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası karaciğer biyopsileri değerlendirilmiş. KVY sağlayan olgularda başlangıç fibrozisindeki düzelmenin KVY sağlayamayan olgulara göre 1.9 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Karaciğer histolojisi üzerine PEG IFN'un yararlı etkilerinin virolojik yanıt ile çok yakın ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (24). Tedavi sonunda karaciğer biyopsisi yapılan hastaların ikisi indüksiyon grubunda, dördü PEG IFN grubundaydı. Hasta sayımızın az olması hem tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaya hem de tedavi sonunda iki tedavi grubu arasında karşılaştırmaya engel olmuştur.

IFN tedavisi verilen hastalarda yan etkiler siktir. Hastaların çoğunda ateş, kızgınlık, kas ağrıları gibi grip benzeri semptomlar ortaya çıkar. Bu semptomlar çoğunlukla IFN enjeksiyonundan 4-6 saat sonra başlayıp 6-12 saat sürer ve tedavi devam ettiği sürece zamanla azalır veya kaybolur, ancak bazen tedavinin kesilmesine bile sebep olabilir. IFN kullanımı ile ilişkili bulantı, kusma, ishal, irritabilite, konsantrasyon kaybı, depresyon, saç dökülmesi, vertigo, tiroid fonksiyon bozukluğu gibi geç gelişen veya grip benzeri semptomlar gibi erken gelişen istenmeyen etkiler doza bağımlıdır ve geri dönüşümlüdür (13). Yapılan bir çalışmada IFN tedavisini 48 hafta alanlarda 24 hafta alanlara göre yan etkilerden dolayı tedaviyi bırakma oranı daha fazla (sırasıyla, %16 ve %4) görülmüştür (25). Çalışmamızda her iki gruptan birer olgu (%5.5 ve %4.5) tedavinin ikinci haftasında gelişen inatçı bulantı, kusma nedeniyle çalışma dışı kaldı. İki büyük çalışmanın verileri ribavirin ile kombine edilen IFN veya PEG IFN'nin yan etkiler açısından benzer olduğunu göstermesine rağmen, 311 hasta içeren başka bir çalışmada PEG IFN grubunda IFN- $\alpha$  grubuna göre daha az yan etkiye rastlandığı bildirilmektedir (16, 23, 26). Çalışmamızda da her iki gruptaki hastalarda en sık grip benzeri semptomlar görüldü. İndüksiyon grubunda bu oran %83.3 ve PEG IFN grubunda ise %77.3 idi. Bu semptomlar indüksiyon grubunda daha fazla

görülmesine rağmen her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. *Zeuzem* ve ark'nın (26) çalışmalarında PEG IFN- $\alpha$  2a ve IFN- $\alpha$  tedavisi uygulanan KHC'li olgularda en sık saptanan ciddi yan etkilerin psikiyatrik bozukluklar olduğunu ve özellikle depresyonun (sırasıyla, %16 ve %23) sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Aygen ve ark'nın (19) yaptığı çalışmada anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk gibi psikiyatrik semptomlar IFN- $\alpha$  indüksiyon grubunda, IFN- $\alpha$  + ribavirin kombinasyonu grubuna göre daha fazla oranda izlenmiştir (sırasıyla, %42.1 ve %15.8). Bu durum indüksiyon grubunda yüksek dozda IFN- $\alpha$  2b kullanımına bağlanmıştır. Çalışmamızda her iki grupta da olguların yarısında psikiyatrik semptomlar görüldü, ancak tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar ağır bulgular gelişmedi. Benzer şekilde kulak çınlaması, vertigo gibi nörolojik semptomlar indüksiyon grubunda daha sık idi (%38.9 ve %9.1,  $p=0.05$ ).

IFN tedavileri ile otoimmün tiroidit başta olmak üzere birçok otoimmün reaksiyon görülmektedir (13). HCV enfeksiyonlu olgularda ANA %10-30, düz kas antikorları (ASMA) %30-65, karaciğer böbrek mikrozomal antikorları (anti-LKM) %5 ve ATA %42 oranlarında pozitif saptanabilir (27). Çalışmamızda indüksiyon grubunda sekiz (%44.4), PEG IFN grubunda beş (%22.7) olguda ATA ve/veya ANA pozitifliği tespit edildi. Yapılan bir çalışmada HBV veya HCV enfeksiyonu nedeniyle IFN- $\alpha$  tedavisi verilen 182 olgu tiroid disfonksiyonu açısından değerlendirilmiş ve %15.2 oranında tiroid disfonksiyonu görülmüştür. Hastaların yarısına hipertiroidi, diğer yarısına ise hipotiroidi tanısı konmuştur (28). Yaptığımız çalışmada indüksiyon grubunda dört (%22.2) hastada hipotiroidi ve üç (%16.7) hastada hipertiroidi gelişti. Bu grupta klinik semptomları olan üç hastaya tiroid hormon replasman tedavisi verildi ve IFN tedavilerine devam edildi. Hipotiroidisi olan olguların üçünde başlangıçta hipertiroidi mevcuttu ve takiplerinde hipotiroidi gelişti. PEG IFN grubunda ise üç hastada subklinik hipotiroidi ve beş hastada subklinik hipertiroidi gelişti. Tedavi değişikliği yapılmadı. Bu hastaların takip altıncı ayda tiroid fonksiyon testleri sonuçlarının normal olduğu görüldü.

Literatürde nötropenin PEG IFN tedavisi alan hastalarda IFN tedavisi alan hastalara göre daha sık görüldüğü ve bu nedenle doz azaltılmasının PEG IFN tedavisi alan (%18-20) hastalarda IFN tedavisi (%5-8) alanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (13). Ribavirin alan hastalarda hemolitik anemi en önemli sorundur. On yedi çalışmanın meta-analizinde ribavirin tedavisi

alanlarda anemi riskinin ribavirin almayanlara göre genel olarak %9 arttığı bildirilmiştir. Bu riskin %22-29 kadar yüksek olabileceğine de dikkat çekilmiştir (29). Çalışmamızda indüksiyon grubunda beyaz küre veya trombosit düzeylerinde azalmaya bağlı tedaviye ara verme, doz azaltımı veya tedavinin kesilmesi gerekmedi. Literatürde anemi gelişen olgularda %19-22 oranında ribavirin, %1-3 oranında ise IFN- $\alpha$  için doz modifikasyonu gerektiği bildirilmiştir (30). Çalışmamızda indüksiyon grubundan dört (%22.2) olgu ve PEG IFN grubunda üç (%13.6) olguda anemi nedeniyle doz azaltımı yapıldı. Çalışmamızda toplam 40 hastanın yedisinde (%17.5) anemi nedeniyle doz modifikasyonu gereksinimi olması ribavirin azımsanmayacak ölçüde anemiye neden olduğunu ve dolayısıyla hemoglobinin düzeyinin tedavi süresince çok dikkatli takip edilmesi gerekliliğini vurgulamak açısından önemlidir. Bu çalışmada KHC'de 6 MÜ IFN- $\alpha$  ile yapılan indüksiyon tedavisinin PEG IFN- $\alpha$  tedavisi kadar güvenli olduğu ve kabul edilebilir yan etkilere neden olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada KHC'de yüksek doz IFN indüksiyon + ribavirin tedavisinin PEG IFN + ribavirin tedavisi kadar etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Buna karşın PEG IFN grubunda TSY ve KVV oranları anlamlı olmasa da indüksiyon grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışma grubumuz küçük olsa da sonuç olarak PEG IFN tedavisinin haftada bir uygulanabilme üstünlüğü, hasta uyumu ve literatür verileri dikkate alındığında KHC tedavisinde PEG IFN + ribavirin kombinasyonunun seçilmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious disease. 6th ed.* Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.1950-81.
2. Yenen OŞ. Hepatit C virusu. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, (eds). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 2. baskı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 1377-400.
3. Tsubota A, Arase Y, Someya T, et al. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naive patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2005; 75: 27-34.
4. 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.
5. Pearlman BL. *Hepatitis C treatment update*. *Am J Med* 2004; 117: 344-52.
  6. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. *Viral Hepatitis C*. *Lancet* 2003; 362: 2095-100.
  7. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. *J Hepatol* 1995; 22: 696-9.
  8. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
  9. Sünbül M. *HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (eds) *Viral hepatit 2007*. Birinci baskı, *Viral Hepatit Savaşımı Derneği Yayını*. İstanbul 2006, ss 208-19.
  10. Aygen B. *Kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlar*. Doğanay M, Ünal S, (eds). *Hastane Enfeksiyonları Kitabı*. 1. baskı, *Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara* 2003, ss 855-74.
  11. Lo Re V 3rd, Kostman JR. *Management of chronic hepatitis C*. *Postgrad Med J* 2005; 81: 376-82.
  12. Durmaz R. *HCV mutasyonları*. Tabak F, Balık İ, Tekeli E, (eds). *Viral hepatit 2005*. Birinci baskı. *Viral Hepatit Savaşımı Derneği Yayını*, İstanbul 2005, ss 170-4.
  13. Dienstag JL, McHutchison JG. *American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C*. *Gastroenterology* 2006; 130: 231-64.
  14. Walsh K, Alexander GJ. *Update on chronic viral hepatitis*. *Postgrad Med J* 2001; 77: 498-505.
  15. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. *A randomized, double-blind trial pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C*. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
  16. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial*. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
  17. Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, et al. *Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C*. *Hepatology* 2001; 34: 1006-11.
  18. Bjoro K, Bell H, Hellum KB, et al. *Effect of combined interferon-a induction therapy and ribavirin on chronic hepatitis C virus infection: a randomized multicentre study*. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 226-32.
  19. Aygen B, Yıldız O, Bostancı F, et al. *Kronik C hepatitinin tedavisinde interferon-alfa-2b indüksiyon tedavisiyle interferon-alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisinin karşılaştırılması*. *Flora* 2004; 9 (3): 189-99.
  20. Şentürk H, Ersöz G, Özaras R, et al. *Interferon-alpha 2b induction treatment with or without ribavirin in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized, controlled trial*. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1124-9.
  21. Van Vlierberghe H, Leroux-Roels G, Adler M, et al. *Daily induction combination treatment with alpha 2b interferon and ribavirin or standard combination treatment in naive chronic hepatitis C patients. A multicentre randomized controlled trial*. *J Viral Hepat* 2003; 10: 460-6.
  22. Tassopoulos NC, Ketikoglou I, Tsantoulas D, et al. *A randomized trial to assess the efficacy of interferon-alpha daily in combination with ribavirin in the treatment of naive patients with chronic hepatitis C*. *J Viral Hepat* 2003; 10: 383-9.
  23. Bruno S, Camma C, Di Marco V, et al. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial*. *J Hepatol* 2004; 41: 474-81.
  24. Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al. *Effect of peginterferon alfa 2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data*. *Hepatology* 2004; 39: 333-42.
  25. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. *Peginterferon-alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. a randomized study of treatment duration and ribavirin dose*. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
  26. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. *Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C*. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
  27. Dore MP, Fattovich G, Sepulveda AR, Realdi G. *Cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection*. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 897-907.
  28. Sünbül M, Şahbat E, Akkuş M, et al. *İnterferon-alfa tedavisi alan kronik viral hepatitli hastalarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi*. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9(2): 67-71.
  29. Chang CH, Chen KY, Lai MY, Chan KA. *Meta-analysis: ribavirin-induced haemolytic anaemia in patients with chronic hepatitis C*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1623-32.
  30. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hayati DEMİRASLAN  
Adıyaman Devlet Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Kliniği  
ADİYAMAN  
e-mail: tigin68@hotmail.com



## Araştırma

# Adıyaman İli Kan Vericilerindeki HBsAg ve Anti-HCV Sıklığının Değerlendirilmesi

Hayati DEMİRASLAN, Selçuk AKSÖZ

Adıyaman Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ADIYAMAN

### ÖZET

Ülkemizde kan vericilerinde transfüzyonla bulaşan hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV) açısından zorunlu tarama yapılmaktadır. Bu taramalar kan transfüzyon güvenliği için önemli olmasının yanında bölgesel olarak hastalıkların yaygınlığı hakkında da bilgi vermektedir. Bu çalışmada hastanemiz Kan Merkezine 2002-2008 yılları arasında başvuran ve kan veren 12384 vericinin tarama sonuçları retrospektif olarak incelendi. Kan vericileri arasında HBsAg pozitifliği %3.3 ve anti-HCV pozitifliği %0.3 olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarının bölgedeki HBsAg ve/veya anti-HCV pozitifliği sıklığını belirlemede önemli katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Kan vericileri, HBsAg, anti-HCV, seroprevalans

### SUMMARY

#### *The Evaluation of HBsAg and Anti-HCV Seroprevalences of Blood Donors in Adıyaman*

In our country it is an obligate to screen blood bank donors for transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV). These screening tests are very important for the safety of transfusion and also give an idea about the prevalence of that region. In the present study, 12384 blood donors admitted to Blood Center of Adıyaman State Hospital from January 2002 to December 2008 were evaluated, retrospectively. The seropositivity rates for HBsAg and anti-HCV were found to be 3.3% and 0.3%, respectively. We believe that the results of the present study make a great contribution regarding identification of the frequency of HBsAg and anti-HCV positivity in our region.

**Keywords:** Blood donors, HBsAg, anti-HCV, seroprevalance.

### GİRİŞ

Günümüzde HBV ve HCV kronik karaciğer hastalığı, siroz ve karaciğer kanserine neden olması bakımından halen önemli bir sorundur. Kan transfüzyonu HBV ve HCV bulaşında önemli bir yoldur. Bu nedenle kan vericilerinde HBsAg ve

anti-HCV bakılması zorunludur. Kan verici sonuçları, bu hastalıklar açısından toplumun bir bölümünün durumunu gösterir. Güneydoğu Anadolu bölgesi HBV açısından orta-yüksek endemik bölgedir. Bölgedeki HBsAg pozitiflik oranları kan vericilerinde Van'da %2.92, Diyarbakır'da %4.92'dir (1).

Bu çalışmada retrospektif olarak Ocak 2002-Aralık 2008 tarihleri arasında Adıyaman Devlet Hastanesi Kan Merkezi'ne kan vermek için başvuran sağlıklı vericilerin HBsAg ve anti-HCV pozitiflik sıklığı incelenmiştir.

### MATERYAL ve METOT

Ocak 2002-Aralık 2008 tarihleri arasında Adıyaman Devlet Hastanesi Kan Merkezi'ne başvuran ve kan veren 12384 sağlıklı vericinin HBsAg ve anti-HCV pozitiflik sıklığı, bunların cinse göre dağılımı incelendi. Ocak 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran vericilerin yaş dağılımı da değerlendirildi. HBsAg ve anti-HCV testleri *Abbott AxSYM* sistem mikropartikül enzim immünoassay (EIA) ve *chemiluminescence EIA (Abbott Prism)* yöntemleriyle çalışıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için

SPSS 11.0 programı kullanıldı ve sayılabilen veriler yüzde (%) olarak tanımlandı. Gruplar arası farklılığın değerlendirilmesinde "*Chi-Square*" testi kullanıldı.

### BULGULAR

Hastanemiz kan merkezine başvuran ve kan veren 12384 vericinin %95.3'ü erkek, %4.7'si kadındı. Kan vericilerinin HBsAg ve anti-HCV sonuçlarının yıllara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Kan vericilerinin HBsAg pozitiflik oranı %3.3 ve anti-HCV pozitiflik oranı ise %0.3 olarak bulundu. HBsAg pozitiflik oranı 2003 yılında en düşük (%2.3) saptanırken en yüksek 2004 yılında (%4.2) saptandı. Anti-HCV pozitiflik oranı en yüksek 2002 yılında (%0.7) bulunurken en düşük (%0.1) 2005 yılında bulundu.

**Tablo 1.** Kan vericilerinde yıllara göre HBsAg ve anti-HCV pozitiflik dağılımı

Yıllar	Verici sayısı	HBsAg pozitif n (%)	Anti-HCV pozitif n (%)
2002	1336	41 (3.1)	10 (0.7)
2003	1065	25 (2.3)	7 (0.6)
2004	858	36 (4.2)	4 (0.4)
2005	1107	34 (3.0)	1 (0.1)
2006	2016	75 (3.7)	6 (0.3)
2007	2635	92 (3.5)	4 (0.15)
2008	3367	107 (3.1)	5 (0.15)
<b>Toplam</b>	<b>12384</b>	<b>410 (3.3)</b>	<b>37 (0.3)</b>

Kadınlarda 2002, 2005 ve 2007 yıllarında HBsAg pozitiflik oranları sırasıyla %5.8, %5.3 ve %4.2 bulunurken 2004 ve 2006 yıllarında HBsAg pozitif vericiye rastlanmadı. Kadınlarda 2003 yılında

saptanan bir verici dışında anti-HCV pozitifliği saptanmadı. HBsAg ve anti-HCV pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Kan vericilerinde HBsAg ve anti-HCV pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı

Yıllar	Kadın			Erkek		
	Verici n (%)	HBsAg pozitif n (%)	Anti-HCV pozitif n (%)	Verici	HBsAg pozitif n (%)	Anti-HCV pozitif n (%)
2002	86 (6.4)	5 (5.8)	0	1250	36 (2.9)	10 (0.8)
2003	66 (6.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	999	24 (2.4)	6 (0.6)
2004	47 (5.5)	0	0	811	36 (4.4)	4 (0.5)
2005	56 (5.0)	3 (5.3)	0	1051	31 (2.9)	1 (0.1)
2006	87 (4.3)	0	0	1929	75 (3.9)	6 (0.3)
2007	118 (4.5)	5 (4.2)	0	2517	87 (3.45)	4 (0.15)
2008	118 (3.5)	1 (0.8)	0	3249	106 (3.2)	5 (0.15)
<b>Toplam</b>	<b>578 (4.7)</b>	<b>15 (2.6)</b>	<b>1 (0.17)</b>	<b>11806</b>	<b>384 (3.3)</b>	<b>36 (0.3)</b>

Kan vericilerinin 2006-2008 yılları arasındaki HBsAg ve anti-HCV sonuçlarının yaşa göre dağılımına bakıldığında HBsAg pozitifliği en sık 25-34 yaş grubunda (%41.8) saptanmakla birlikte kendi yaş grupları içinde yaş ilerledikçe oranın arttığı (45-54 yaş grubunda %5.2 ve >54 yaş

grubunda %6.3) görülmektedir ( $p=0.02$ ). Anti-HCV pozitifliği için ise 35-44 yaş grubu %46.7 ile en fazla pozitiflik saptanan gruptu. Yaş grupları arasında anti-HCV pozitiflik oranları bakımından fark yoktu ( $p=0.59$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Kan vericilerinde HBsAg ve anti-HCV pozitifliğinin yaşa göre dağılımı

Yaş	HBsAg pozitifler içinde n (%)	Yaş grubu içindeki HBsAg pozitifliği (%)	Anti-HCV pozitifler içinde n (%)	Yaş grubu içindeki anti-HCV pozitifliği (%)
<25	40 (14.7)	2.8	3 (20.0)	0.2
25-34	114 (41.8)	3.3	4 (26.7)	0.1
35-44	74 (27.1)	3.2	7 (46.7)	0.3
45-54	40 (14.7)	5.2	1 (6.7)	0.1
>54	5 (1.8)	6.3	0	0

### TARTIŞMA

Hepatit B virus ve HCV enfeksiyonu kan transfüzyonu ile bulaşabilen ve önlenilebilir enfeksiyonlardır. Türkiye'de HBsAg taşıyıcılık oranı %2-7'dir ve dünyada orta endemik bölge sınıfına girmektedir. Türkiye'deki kan merkezlerinde 1985-1999 yıllarında HBsAg pozitifliği %5.2 iken, 2000-2005 yıllarında %2.97 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir (1). Buna paralel olarak daha önceleri Diyarbakır, Elazığ, Van gibi Güneydoğu ve Doğu Anadolu illerinden %8-14.3 gibi yüksek oranlar bildirilirken 2000 yılı sonrasında Van'da %2.92, %2.55, Diyarbakır'da %4, %4.9 ve %7, Şanlıurfa'da %9.6 oranları rapor edilmiştir (2-7). Tekay'ın yaptığı laboratuvara başvuran hastaların değerlendirildiği çalışmada Hakkari ilinde HBsAg pozitifliği %2.7 olarak bulunmuştur (8). Hastanemiz kan merkezinde saptanan %3.3 HBsAg pozitifliği beklenenin aksine Diyarbakır'ın %4, %4.9 ve %7 sonuçlarına göre düşük bulunmuştur. İlimize ait 2002 yılından önceki verilerin olmaması nedeniyle HBsAg ve anti-HCV pozitiflik sıklığı açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda kan vericileri arasındaki kadın oranı düşük bulunmuştur (%4.7). Ancak ülkemizde kan vericilerindeki kadın oranı çoğu merkezde de yüksek değildir. Örneğin kan vericileri arasındaki kadın cinsiyet Van'dan %42, Erzurum'dan %9.3, Diyarbakır'dan %6.1 ve %30, İzmir'den %2.6, Aydın'dan %5 olarak bildirilmiştir (4, 5, 9-11).

Türkiye'de değişik merkezlerin verici kanlarında

anti-HCV sıklığı %0.54 olarak bildirilmiştir (1). Bölgemizde bulunan illerdeki anti-HCV sıklığı Van'da %0.22, Diyarbakır'da %0.4 ve %0.6, Hakkari'de %1 olarak bildirilmiştir (3, 5, 8). Bizim çalışmamızda anti-HCV sıklığı %0.3 olarak saptanmıştır ve bu oran Türkiye ortalamasının altındadır.

Kan vericilerinin yaş gruplarına göre dağılımı ile ilgili olarak Kurt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada en yüksek HBsAg pozitiflik oranları sırasıyla %9.2, %12.5 ve %10 ile 41-45, 46-50 ve 51-55 yaş arasındaki bireylerde bulunmuştur (12). Sakarya ve arkadaşlarının Aydın yöresinde yaptığı çalışmada HBsAg pozitiflik oranı 26-35 yaş grubunda %2.24 olarak bulunmuş ve bu sonuçla aynı çalışma ortalamasının (%1.85) üzerinde bildirilmiştir. Aynı çalışmada anti-HCV pozitiflik oranına 20-25, 26-35, 36-45, 46-55 yaş gruplarında bakılmış ve sırasıyla %0.087, %0.17, %0.19, %0.15 olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda 2006-2008 yılları arasındaki HBsAg pozitiflik oranı en yüksek %41.8 ile 25-34 yaş arasındakilerde bulunurken, kendi yaş grubu içindeki HBsAg pozitiflik oranına bakıldığında ise en yüksek oran sırasıyla %5.2 ve %6.3 ile 45-54 ve >54 yaş gruplarındaydı. Çalışmamızda 2002-2005 yılları arasındaki verilerdeki eksiklikler nedeniyle yaş dağılımı verilememiştir. Bu da çalışmanın bir eksikliği olarak değerlendirilebilir. Malatya'dan anti-HCV pozitif hastaların 0-12 yaş, 13-24 yaş, 25-36 yaş, 37-48 yaş ve  $\geq 49$  yaş gruplarına ayrıldığı bir çalışmada anti-HCV pozitiflik oranları sırasıyla %1.2, %1.3,

%1.5, %1.9 ve %2.7 olarak bildirilmiştir (13). Kırıkkale'den anti-HCV pozitif hastaların  $\leq 19$  yaş, 20-39 yaş, 40-59 yaş ve  $\geq 60$  yaş gruplarına ayrıldığı bir çalışmada anti-HCV pozitiflik oranları sırasıyla %0.7, %0.9, %0.7 ve %3.8 olarak bildirilmiştir. Bildirilen 60 yaş üzerinde %3.8 anti-HCV pozitiflik oranı diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur (13,14). Çalışmamızda ise  $>54$  yaş grubunda anti-HCV pozitif bireye rastlanmadı.

Adıyaman ilinin de içinde bulunduğu Güneydoğu Anadolu bölgesinde HBsAg sıklığı diğer bölgelere göre daha yüksektir (2-7). Bu çalışma ile kan merkezimize başvuran kan vericilerindeki HBsAg ve anti-HCV pozitiflik sıklığını belirlemek amaçlandı. HBV ve HCV'ye bağlı hastalıkların önlenmesinde aşılama programları ve toplumu bilinçlendirme çalışmalarının yararlı olacağını ve kan merkezlerinin bu konuda önemli rolü olduğunu düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi yayınlarının irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds), Viral hepatit 2007. 1.baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını 2005, ss 10-50.
2. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B virusu. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. (eds) Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul, Nobel Tıp kitabevleri, 2002, 1350-70.
3. Arabacı F, Şahin HA, Şahin İ, Kartal Ş. Kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve VDRL seropozitifliği. Klimik Derg 2003;16 (1):18-20.
4. Dilek İ, Demir C, Bay A, Akdeniz H, Öner AF. Seropositivity rates of HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve VDRL in blood donors in Eastern Turkey. Turk J Hematol 2007; 24: 4-7.
5. Dursun M, Gül K, Yılmaz Ş, Canoruç F, Ayyıldız O, Değertekin H. Diyarbakır'da kan merkezlerine başvuran gönüllü kan vericilerinin HBsAg ve anti-HCV pozitiflik oranları. Akademik Gastroenteroloji Derg 2003;2 (3):130-3.
6. Dursun M, Ertem M, Yılmaz Ş, Saka G, Özekinci T, Şimşek Z. Prevalence of hepatitis B infections in the Southeastern region of Turkey: Comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. Jpn J Infect Dis 2005; 58: 15-9.
7. Aslan G, Ulukanlıgil M, Seyrek A. Şanlıurfa ilinde HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCV seroprevalansı. Viral Hepatit Derg. 2001; 3: 408-10.
8. Tekay F. Hakkâri ilinde HBV, HCV ve HIV seroprevalansı. Dicle Tıp Derg 2006; 33 (3): 170-3.
9. Keskinler DÜ. Erzurum Kızılay Kan Merkezine başvuran kan donörlerinin HBV ve HCV yönünden serolojik değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 10(4): 195-8.
10. Ağuş N, Özkalay Yılmaz N, Cengiz A, Şanal E, Sert H. Kan donörlerinde HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV seroprevalansı. ANKEM Derg 2008; 22(1): 7-9.
11. Sakarya S, Tuncer G, Yaşa H, Çiçek C, Kadıköylü G, Yükselen V. Aydın bölgesindeki kan donörlerinde HBsAg ve anti-HCV seroprevalansı ve yaş ve cinsiyetle ilişkisi. Klimik Derg 2001; 14 (1): 22-4.
12. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV ve HCV seroprevalansının yaş ve cinsiyete göre dağılımı. Viral Hepatit Derg 2003; 8: 88-96.
13. Şahin K, Durmaz R, Özerol İH. Farklı sosyo-ekonomik ve yaş gruplarındaki sağlıklı kişilerde anti-HCV pozitifliğinin araştırılması. V. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kongre Kitabı, 2000: p-c12.
14. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale'de yaşa ve cinsiyete göre HAV, HBV ve HCV seropozitiflik sonuçları. Viral Hepatit Derg 2003; 8: 160-5.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Hayati DEMİRASLAN

Adıyaman Devlet Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Kliniği

ADİYAMAN

e-mail: tigin68@hotmail.com

## Araştırma

# Düzce Bölgesi Kan Vericilerinde HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV Seroprevalansı

Şükrü ÖKSÜZ<sup>1</sup>, Mustafa YILDIRIM<sup>2</sup>, Çiğdem ÖZAYDIN<sup>1</sup>, İdris ŞAHİN<sup>3</sup>, İrfan ŞENCAN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı

<sup>2</sup>Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

<sup>3</sup>Düzce Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, DÜZCE

<sup>4</sup>Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, ANKARA

### ÖZET

*Kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşan en önemli hastalık etkenleri arasında hepatit B virusu (HBV), hepatit C virusu (HCV) ve human immunodeficiency virus (HIV) yer almaktadır.*

*Bu çalışmada, Ocak 2004 - Aralık 2007 tarihleri arasında Batı Karadeniz bölgesi Düzce Kızılay Kan Merkezi donör kayıtları retrospektif olarak incelenerek, bölgemizdeki kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı araştırılmıştır. Kan merkezine başvuran ve donör tarama formuna göre kan vericiliği kabul edilen sağlıklı, %4.7'si kadın %95.3'ü erkek olan toplam 29965 kan donörüne ait kayıt bu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm donörlerin 593'ünde (%1.97) HBsAg, 127'sinde (%0.42) anti-HCV ve 61'inde (%0.20) anti-HIV seropozitifliği tespit edilmiştir. ELİSA yöntemi ile anti-HIV pozitifliği saptanan 61 olgunun tamamında Western blot doğrulama testi negatif bulunmuştur. Bunlar yalancı pozitif kabul edilmiştir.*

*Sonuç olarak, bölgemizdeki kan donörlerinde HBsAg ve anti-HCV seropozitifliği ülkemiz ortalama oranlarına benzer şekilde saptanmıştır. Artık kan ve kan ürünleri yolu ile geçen enfeksiyon riskini azaltmak için donör seçiminde ve uygulanan tanı testlerinde çok hassas davranılsa dahi sıfır risk için çalışılmalıdır.*

**Anahtar Kelimeler:** HBV, HCV, HIV, VDRL, kan donörleri, seropozitiflik.

### SUMMARY

#### Seropositivity Rates of HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV in Blood Donors in Düzce Area

*Hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency viruses (HIV) are among the most important infectious agents that transmit by the transfusion of blood and blood components.*

*In this study, the seroprevalence of HBsAg, anti-HCV and anti-HIV were screened in the blood donors by retrospectively investigating the data of donors in Düzce Kızılay blood centers of West Blacksea region between 2004 and 2007.. Total of 29965 individuals, who were admitted to blood center and accepted as a donor, and of 4.72% were females and 95.3% were males, were included to the study. The seropositivity rates of HBsAg and anti-HCV were found as 593 (1.97%) and 127 (0.42%). The seropositivity rates for HIV were found 0.20%. Sixty one patients with HIV seropositivity by ELISA technique were found to be negative by Western blot and accepted as false seropositivity.*

*In conclusion, HBsAg and anti-HCV seropositivity in blood donors in our region are similar to our country's average rate. The risk for infection with transfusion-transmitted viruses has been significantly reduced by the*

use of highly sensitive tests for blood-borne pathogens and the adoption of strict criteria in the selection of donors. However, despite these improvements, a zero risk blood supply remains a popular goal.

**Keywords:** HBV, HCV, HIV, VDRL blood donors, seropositivity.

## GİRİŞ

Günümüzde kan verilmesi gereken hastalarda kanın yerini tutabilecek bir madde yapılamamıştır. Kan, doğru kullanıldığı takdirde yaşam kurtaran bir biyolojik ilaçtır. Gerektiğinde kan ve kandan elde edilen ürünler kullanılması zorunlu olduğundan, "güvenli kan" elde edilmeli ve kullanılmalıdır. HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV gibi tarama testleri kan ürünleri veya kan transfüzyonlarından önce bakılması zorunlu testlerdir. Serolojik testler; ne kadar gelişmiş olursa olsun, halen bilinen ve bilinmeyen pek çok enfeksiyon yapıcı etkeni yüzde yüz güvenilirlikte tanıyamamaktadır. Kızılay Kan Merkezleri, ülkemizde hastaların kan ihtiyacını karşılayan en önemli kuruluşlardır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, toplanan kanların kurumlara dağılımında Kızılay Kan Merkezleri %44.3 ile ilk sırada yer almaktadır. Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonları ise kan nakli sırasında bulaşabilen başlıca hastalıklardır (1, 2). Bu çalışmada, Düzce Kızılay kan merkezi kayıtlarının incelenerek donörlerde HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

Düzce Kızılay Kan Merkezi'ne 1 Ocak 2004-31 Aralık 2007 tarihleri arasında başvuran ve donör tarama formuna göre vericiliği kabul edilen %4.7'si kadın, %95.3'ü erkek 29965 bireye ait kayıt çalışma kapsamına alındı. Araştırma kapsamındaki vericilerin HBsAg (Surase B-96 TMB, General Biologicals corp, Taiwan) anti-HCV (Nanbase C-96 TMB, General Biologicals corp, Taiwan) ve anti-HIV (Murex, Abbott, Dartford, UK) seropozitifliğinin serolojik değerlendirmeleri ELİZA yöntemiyle yapıldı. Anti-HIV pozitifliği saptanan kan donörlerine ait serum örneklerinde *Western blot* doğrulama testi uygulandı.

## BULGULAR

Araştırma kapsamındaki donörlerin HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitifliği incelenerek Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1:** Kan donörlerinde tarama testi sonuçlarının yıllara göre dağılımı

Yıl	HBsAg		Anti-HCV		Anti-HIV		Toplam
	n	%	n	%	n	%	
2004	109	2.06	34	0.64	23	0.43	5298
2005	100	1.89	13	0.25	2	0.04	5302
2006	197	2.13	41	0.44	4	0.04	9247
2007	187	1.84	38	0.27	32	0.31	10118
<b>Toplam</b>	593	1.97	127	0.42	61	0.20	29965

## TARTIŞMA

Güvenli kanın en önemli parametrelerinden biri olarak non-enfeksiyöz özellikte olması kabul edilse de, enfeksiyöz etkenlerin bulaşlarını sıfırlamak mümkün olmamakta, ancak mümkün olduğunca en alt düzeylere düşürülmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle güvenli kan için "olmazsa olmaz" kavramı kapsamında kanların mikrobiyolojik olarak taranması amacıyla yapılan

serolojik testler oldukça önemlidir. Bu testlerden zorunlu olanlar Sağlık Bakanlığı tarafından genelgelerle ilan edilmekte ve günün koşullarına göre güncellenmektedir. Tarama testlerine karşın, kan ve kan ürünleri ile virus bulaşma riski günümüzde halen az da olsa devam etmektedir. (3)

**Tablo 2.** Türkiye'nin bazı bölgelerindeki tarama testlerinin seropozitiflik oranları

Yazar	Yer	HBs Ag (%)	Anti-HCV (%)	Anti-HIV (%)
Dilek ve ark	(1) Van	2.25	0.17	0.036
Keskinler	(2) Erzurum	1.8	0.2	-
Gül ve ark	(4) Maraş	1.26	0.24	0
Ocak ve ark	(7) Hatay	2.02	0.52	0.02
Sakarya ve ark	(8) Aydın	1.85	0.16	-
Kaya ve ark	(9) Isparta	3.79	0.63	-
Tekay	(10) Hakkari	2.7	1.0	0

Kan yoluyla bulaşan hastalıkların başında viral hepatitler gelmektedir. Dünyada yaklaşık olarak 400-500 milyon, Türkiye'de de 2.4-6 milyon kişinin viral hepatit B taşıyıcısı olduğu sanılmaktadır (2). Türkiye'de donörlerde HBsAg taşıyıcılığı ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmı Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu çalışmalardan Gül ve arkadaşları 2003-2005 yıllarını kapsayan çalışmalarında HBsAg oranını %1.26, Dilek ve arkadaşları ise 1995-2003 yıllarını içeren çalışmalarında aynı oranı %2.55 olarak saptamışlardır (1, 4). (Tablo 2). Bulgularımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalardaki bulgulara benzerdir.

Anti-HCV seroprevalans çalışmaları HCV enfeksiyonunun tüm dünyada yaygın olarak görülebildiğini ancak dağılımın tek tip olmadığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda dünyada yaklaşık 500 milyon kişinin HCV ile karşılaştığını göstermektedir (1). Enfeksiyon prevalansı genel olarak %0.5-2 oranında değişmektedir. Seroprevalans çalışmaları genellikle sağlıklı kan donörlerinde yapılmakta olup, risk gruplarındaki prevalans hızlarını göstermemektedir. Bin dokuz yüz seksen dokuz yılından beri anti-HCV taramalarının yapılmasından dolayı transfüzyon ile anti-HCV bulaşı %3.8'den %0.6'ya düşmüştür (5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda kan donörlerinde anti-HCV prevalansı %0.16-1.0 olarak bulunmuştur. (Tablo 2). Bizim çalışmamızda anti-HCV oranı %0.4 olarak saptanmıştır. Bu sonuç ülkemizde yapılan bazı çalışmalardan yüksek bazı çalışmalardan ise düşük bulunmuş olmakla birlikte ülke ortalaması içinde olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda görülen bölgeler arası farklılıklar o bölgenin sosyo-ekonomik seviyesi, donör popülasyonun özellikleri, etkenin o bölgedeki prevalansı ve kullanılan tarama testlerinin sensitivitesi gibi değişken faktörlere bağlıdır (6).

Kan donörlerinde yapılan çalışmalarda, anti-HIV seropozitivitesi, Aydın, Erzurum ve Isparta'da

yapılan çalışmalarda saptanmazken, Hatay'da 2005 yılında %0.02 ve Van'da yapılan çalışmada 2007 yılında %0.036 olarak saptanmıştır (Tablo 2). Çalışmalarda anti-HIV pozitif saptanan olgularda *Western blot* doğrulama testi ile pozitiflik saptanmamıştır. Bu çalışmada, anti-HIV seropozitiflik oranı %0.1 olarak tespit edilmiş olup, *Western blot* doğrulama testi ile HIV pozitif olguya rastlanmamıştır. *Western blot* doğrulama testi ile negatif saptanan olgular ve kanın kaynağının sadece insan olduğu göz önüne alındığında hata oranı daha düşük ve ekonomik tarama testlerinin geliştirilmesi gerekliliği düşünülmüştür.

Sonuç olarak her ülkenin nüfusu ile orantılı olarak kan ve kan ürünlerine gereksinimi vardır. Güvenli kan elde etmekte ilk basamak kanın güvenli donörden alınmasıdır. Güvenli kan elde edebilmek ve hepatitlerin toplumdaki yaygınlığının önlenmesi mücadelesinde öncelikle bölgesel yaygınlığın bilinmesi, kan donörlerin de tarama testlerinin uluslararası standartlara uygun olarak yapılması ve donörlerden elde edilen kanların en doğru, ucuz ve hızlı şekilde tarama testlerinin yapılması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Dilek İ, Demir C, Bay A, Akdeniz H, Öner AF. Seropositivity rates of HBsAg, anti-HCV, anti-HIV and VDRL in blood donors in Eastern Turkey. *Turk J Hematol* 2007; 24: 4-7.
2. Keskinler DÜ. Erzurum Kızılay kan merkezine başvuran kan donörlerinin HBV ve HCV yönünden serolojik değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 10(4): 195-8.
3. Uluhan R. Güvenli kan. *ANKEM Derg* 2007; 21(Ek 2): 142-5.
4. Gül M, Çıragil P, Aral M, Doğramacı N. Gönüllü ve

- gönüllü olmayan kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve sifiliz tarama test sonuçlarının değerlendirilmesi, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006; 36(1): 35-9.
5. Turunç T, Sezgin N, Uncu H, Demiroğlu YZ, Arslan H. Kan donörlerinde Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2003; 8(3): 171-73.
  6. Heper Y. Transfüzyonda mikrobiyolojik tarama testleri, *ANKEM Derg* 2007; 21(Ek 2): 146-52.
  7. Ocak S, Duran N, Savafi L, Önlü Y, Dibek MA. Hatay bölgesindeki kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve VDRL Seropozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi*, 2005; 10(1): 49-53:
  8. Sakarya S, Tuncer G, Yaşa H, Çiçek C, Kadıköylü G, Yükselen V. Aydın bölgesindeki kan donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV seroprevalansı ve yaş ve cinsiyetle ilişkisi. *Klinik Dergisi* 2001; 14(1): 22-4.
  9. Kaya S, Cicioğlu Arıdoğan B, Ali Adiloğlu AK, Demirci M. Isparta bölgesi kan donörlerinde HBsAg ve Anti-HCV seroprevalansı. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg* 2005; 12: 36-8,
  10. Tekay F. Hakkâri İlinde HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi*, 2006; 33(3): 170-3.

**YAZIŞMA ADRESİ**

Uz. Dr. Çiğdem ÖZAYDIN  
Düzce Atatürk Devlet Hastanesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji  
Muncurlu-DÜZCE  
e-mail: drcozaydin@hotmail.com



## Araştırma

# Kırklareli Devlet Hastanesi Kan Merkezine Başvuran Donörlerde HBV, HCV ve HIV Seroprevalansı: Retrospektif Bir Çalışma

Derya ŞAHİN<sup>1</sup>, İbrahim ŞAHİN<sup>2</sup>, Faruk SÖZERİ<sup>2</sup>, Kürşad ÖNDER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu

<sup>2</sup> Kırklareli Devlet Hastanesi, KIRKLARELİ

### ÖZET

*Çalışmamızın amacı Kırklareli Devlet Hastanesi Kan Merkezi kayıtlarını inceleyerek kan merkezine başvuran donörlerin HBV, HCV ve HIV seroprevalansını ortaya koymaktır.*

*Çalışmamızda Kırklareli Devlet Hastanesi Kan Merkezi kayıt defteri taranmış ve 2005-2007 tarihleri arasında HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV testi çalışılan 2147 donör verisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Alınan kanlar kemiluminesans immunoassay yöntemi ile çalışılmıştır.*

*2147 donörün (18-65 yaş) çoğunluğunu 26-45 yaş grubundaki donörler oluşturmuştur. Donörlerin 2098'i (%97.7) erkek, 49'u (%2.3) kadın donördü. Çalışılan serum örneklerinde HBsAg seropozitifliği %1.7 (n=36); HCV seropozitifliği %0.3 (n=6) olarak saptanmış olup, anti-HIV pozitifliğine rastlanmamıştır.*

*Kırklareli Devlet Hastanesi Kan Merkezine başvuran donörlerde HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitiflik oranları düşüktür ve çalışmamız sonuçları erkek donör sayısının fazla olmasından dolayı daha çok erkeklere özgü hepatit ve HIV seroprevalansını ortaya koymuştur.*

**Anahtar kelimeler:** Donör, kan merkezi, viral hepatit, HIV.

### SUMMARY

#### **HBV, HCV and HIV Seroprevalance in Applicant Donors of Kırklareli State Hospital Blood Center: A Retrospective Study**

*The aim of our study is to determine HBV, HCV and HIV seroprevalance of applicant donors to blood center by analysing the records of the applicant donors in Kırklareli State Hospital blood center.*

*In our study the registry records of Kırklareli State Hospital blood center were searched thoroughly and 2147 donor data were evaluated retrospectively, obtained by means of analyzing the HBsAg, anti-HCV and anti-HIV tests during January 2005 to December 2007. The blood samples were analyzed by chemiluminescence immunoassay method.*

*The donors who were between 26-45 years of age form the majority of 2147 donors (between 18-65 years of age). Our sample was formed 2098 (97.7%) male donors and 49 (2.3%) female donors. HBsAg seropositivity*

and HCV seropositivity were determined as 1.7% (n=36) and 0.3% (n=6) respectively. No data was found for anti-HIV positivity.

The ratio of seropositivity among the applicant donors in Kırklareli State Hospital blood center for HBsAg, anti-HCV and anti-HIV is low. The results of our search rather point out the seroprevalance data for hepatitis B and C and HIV infection peculiar to the male population because of the male donor dominance.

**Keywords:** Donor, blood center, viral hepatitis, HIV.

## GİRİŞ

Kan transfüzyonları günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Transfüzyonla virus enfeksiyonlarının bulaşabilmesine ilişkin ilk veriler 1940'lı yıllara kadar uzanmaktadır (1). Transfüzyonun en önemli yan etkisi başta viral olmak üzere birçok enfeksiyöz patojenin direkt olarak hastaya verilmesidir (2, 3). Kan yolu ile bulaşan hastalıklar arasında viral hepatitler, HIV, sıtma vb. enfeksiyonlar sayılabilir.

Hepatit B virus enfeksiyonu (HBV) karaciğerin yaygın, ciddi bir inflamatuvar hastalığı olup, akut hepatitin yanı sıra kronik hepatit, karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine yol açması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur (4).

Hepatit C virus enfeksiyonu (HCV) ise neden olduğu enfeksiyonun %60-80'e varan oranlarda kronikleşmesi, siroz etiyolojisindeki önemi, karaciğer kanserinin en önemli sebebi olması, kesin bir tedavisinin olmaması, sağlık çalışanlarının risk grubunda olması ve aşısının henüz bulunamamış olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur (5).

Dünyada HIV ile yaşayan insan sayısı 2007 yılında 33 milyondur. "Human immunodeficiency virus" (HIV) enfeksiyonu, konak hücre DNA'sına yerleşen retrovirusların neden olduğu, asemptomatik taşıyıcılık durumundan ağır düşünlük ve ölümcül hastalıklara kadar değişen geniş bir klinik tablo ile sonlanabilen bir enfeksiyondur. Sağlık Bakanlığı 2006 yılı verilerine göre Türkiye'de HIV taşıyıcı sayısı 1800'dür (6, 7, 8).

Kan bağıışı ve kan transfüzyonu oldukça önemli bir uygulamadır, "güvenli kan" elde edilmesi ve kullanılması gereklidir (9). Kanın güvenilirliğini saptamak için ülkemizde HBV yüzey antijeni (HBsAg) ile anti-HCV ve anti-HIV antikorlarının varlığının araştırılması ile ilgili tarama testleri kullanılmaktadır (3, 10).

Araştırmamızda Ocak 2005 ile Aralık 2007 yılları arasında kan merkezine başvuran donörlerin

kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızın amacı kan merkezine başvuran donörlerin HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitiflik oranı hakkında bilgi sahibi olmaktır.

## MATERYAL ve METOT

1 Ocak 2005 - 31 Aralık 2007 tarihleri arasındaki mevcut kayıtlardan HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV testleri çalışılan 18-65 yaşları arasındaki 2147 donörün test sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumlar kemiluminesans yöntemi ile (UniCel DxI 800, Beckman Coulter, USA) çalışıldı, sonuçları pozitif çıkan testler ikinci kez aynı sistemle değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS 10.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma kapsamında incelenen 2147 donörden 2098'i (%97.7) erkek, 49'u (%2.3) kadındı. Donörlerin yaş ortalaması  $35.66 \pm 9.46$  olup, %66.67'si (n=753) 26-45 yaşlar arasında bulunmuştur. Analiz edilmiş 2147 serum örneğinin 36'sında (%1.7) HBsAg pozitifliği, 6'sında (%0.3)

**Tablo 1.** 2005-2006-2007 yıllarında Kırklareli Devlet Hastanesi Kan Merkezine başvuran donörlerin yaş dağılımı

Yaş	Sayı (n)	Yüzde (%)
18-25	322	15.00
26-35	753	35.07
36-45	671	31.25
46-55	372	17.33
56-65	18	0.84
Kayıt dışı	11	0.51
Toplam	2147	100.00

anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Anti-HIV pozitifliği ise saptanmamıştır. Donörlerin yaşı ile HBsAg, anti-HCV seropozitifliği arasında istatistiksel bir fark yoktur ( $p=0.955$ ,  $p=0.932$ ,  $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

## TARTIŞMA

İnsandan insana kan transfüzyonuna izin verilen ilk kişi olan *James Blundel*'den günümüze kadar kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile ilişkili çalışmalar birçok evrelerden geçmiştir. Bu süreçte temel amaç her zaman güvenli kan olmuş hatta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2000 yılında 7 Nisan Dünya Sağlık Gününün konusunu güvenli kan olarak belirlemiştir (11).

Kan hastalıklarının tedavisindeki gelişmeler, hemodiyaliz, kemik iliği organ transplantasyonu, kanser ve kardiyovasküler cerrahideki uygulamalar sonucunda kan ve kan ürünlerinin kullanımını yaygın hale getirmiştir (12). Bu durum enfeksiyon hastalıklarının bulaşması açısından önem kazanmıştır.

HBV enfeksiyonu tüm dünyada en yaygın enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Bugün dünyada yaklaşık 2 milyar kişi bu virus ile enfekte olmuş ve 400 milyonu kronik enfekte olarak değerlendirilmiş vakalardır (13, 14). Ülkemizde HBV taşıyıcılığı %2-7 arasındadır ve ülkemiz orta derecede endemik bölgedir. Ülkemizde 2004 yılında Hepatit B vaka sayısının 6951 olduğu belirlenmiştir (15, 16). Ülkemizde kan donörlerinde HBsAg seropozitifliği açısından pek çok çalışma vardır. Özdemir ve ark. (17) (1993'ten 2002'ye kadar) HBsAg pozitifliğinin %7.3'ten %2.1'e düştüğünü göstermişlerdir Diğer yurt içi çalışmalarda HBsAg pozitiflik oranı %1.3 ile %4.2 arasında değişmektedir (3, 12, 18, 19, 20). Yurtdışında benzer konuda yapılmış çalışmalarda ise *Andrade* ve ark. (21) HBs Ag oranını %0.27, *Sardesh* ve ark. (22) ise %0.71 olarak belirtmiştir. Türkiye'de 2000-2005 yılları arasında yapılan araştırmalara göre, HBsAg seropozitifliği kan merkezlerinde %2.97 olarak bildirilmiştir (23).

Bizim çalışmamızda HBsAg seropozitifliği %1.7 olarak belirlenmiştir. Türkiye'deki çalışmalara bakıldığında elde ettiğimiz HBsAg oranı oldukça düşük, çalışmamızda yer alan yurtdışı verilerine göre yüksek bir orandır. Değerlerimizin düşük çıkmasında, aşılama konusunda halkın yeterince bilgilendirilmiş olması ya da kan bağışi konusunda halkın duyarlı olması, asker donörlere çok fazla başvurulmasının rolü olabileceği ki ülkemizde askerlerdeki HBsAg seropozitiflik oranı %7.4'tür

(13). Yurtdışında ise korunmada önemli bir yeri olan bağışıklama programının daha sağlıklı ve erken dönemde uygulanmaya başlanmasının bir sonucu olabileceği görüşündeyiz. 1982 yılında kullanıma giren aşıların ülkemizde 1998 yılında uygulanmaya başlanması bunun bir göstergesidir.

Hepatit C virusu, bir diğer kan yolu ile bulaşan kronik hepatit etkenidir. Bu virus ile enfekte 3.8 milyon insan olduğu belirtilmiştir (14). Hastalık Kontrol Korunma Merkezi (CDC)'nin sürveyans verilerine göre ABD nüfusunun %1.8'inin HCV ile enfekte olup, enfekte olanların %4'ünü kan nakli yapılanlar oluşturmuştur (24). Ülkemizde HCV prevalansı %0.6'dır (25). Transfüzyon sonrası hepatitlerin %90'ının HCV enfeksiyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (9). Günümüzde Enzim Immuno-Assay (EIA) yöntemi kullanımı ile anti-HCV pozitifliği riski her ünite kan için %0.19'dan %0.03'e düşmüş, ancak HCV taramasında 52 günlük pencere dönemindeki kişilerin saptanamaması nedeniyle, bulaş tümüyle ortadan kaldırılamamıştır. Bu nedenle daha duyarlı testler geliştirilmelidir (2, 5).

Ülkemizde Ağuş ve ark. (20) İzmir'de yaptıkları çalışmada 61409 donörün %0.54'ünde, Gül ve ark. (12) 4107 donörün %0.24'ünde, Tekay (26) 3854 serum örneğinin %1'inde, Keskinler (9) ise 6680 donörün %0.2'sinde anti-HCV pozitifliği saptamışlardır. Temiz tarafından (2) yine Dicle Üniversitesi Kan Merkezine başvuran donörlerde 2000-2003 yılları arası anti-HCV oranı %0.59 olarak saptanmıştır. Yurtdışında yapılmış çalışmalarda ise anti-HCV pozitiflik oranı %0.3 ile %0.9 olarak belirlenmiştir (21, 22). Türkiye'de kan merkezlerinde 2000-2005 yıllarında anti-HCV ortalaması %0.54 olarak belirlenmiştir (23). Bizim çalışmamızda anti-HCV pozitiflik oranı %0.3 olarak belirlendi. Türkiye'deki prevalansa ve diğer illerde yapılan çalışmalara baktığımızda değerlerimizin yine belirtilen oranların altında kalmış olmasının sevindiricidir. Ancak bu oranlar ilimiz gerçeğini tam olarak yansıtmayıp, sonuçlar daha çok kan merkezimize başvuran donörlerin prevalansını yansıtmaktadır. Kan merkezimize başvuran donörlerin sağlıklı kişilerden oluşuyor olması, kullanılan testlerin yanlış pozitiflik ve negatiflik vermesi ve 3 aylık pencere dönemi önemli faktörlerdir ve bu etkenlerin değerlerimizin düşük bulunmasında etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Yaşla HBsAg, anti-HCV seropozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda 26-45 yaş grubu donörlerin fazla olduğu görülmektedir. Her ne kadar önerilen yaş

grubu 18-65 yaş arası olsa da yaşlılarda sağlık sorunları, gençlerde de kan değerlerinin uygun olmaması ya da kan verme işleminden korkma etkisi ile başvuruların azalması 26-45 yaş grubundaki yığılmanın nedeni olabilir.

Sonuç olarak, kan merkezimize başvuran donörlerin HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seropozitiflik oranları düşük olup, sonuçlarımız daha çok erkeklere özgü hepatit ve HIV seroprevalansını ortaya koymuştur. Kan bağıışı ve transfüzyonu işlemlerinde sağlık çalışanlarının dikkatli davranması gerekmektedir. Donör sorgulama formlarının özenle kullanılması, uygun taramaların yapılması ve doğrulanması ondan sonra kullanılması, halkın bilgilendirilmesi, koruyucu hizmetleri kapsamında aşılama programlarının devlet tarafından sadece bebeklere ve çocuklara değil tüm halka uygulanmasının kanla bulaşan enfeksiyonlardan biri olan hepatitlerin azaltılmasına yardımcı olacağı kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Temiz H, Gül K. Kan vericilerinin HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve VDRL test sonuçlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2008; 22(2): 79-82.
2. Temiz H, Nergiz Ş, Özbek E ve ark. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran donörlerden alınan kanların HBsAg, anti HCV, anti HIV ve sifiliz yönünden değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9(3): 166-9.
3. Öztürk C, Delialioğlu N: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezi donörlerinin HBsAg, anti HCV, anti HIV ve RPR sonuçları. *Genel Tıp Dergisi* 2001; 1(1): 29-31.
4. Özdemir S, Sezer EK, Sonsuz A ve ark. Ülkemizde asemptomatik "sağlıklı" HBsAg taşıyıcılığı. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1998; 29(3): 141-4.
5. Doldur Ç, Çöl C, Dağlı Z. Hepatit C virüsüne yenilmeyelim. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2000; 9: 1.
6. WHO, Global summary of the AIDS epidemic, December 2007. <http://who.int/hiv/en>.
7. Babayiğit M, Bakır B. HIV enfeksiyonu ve AIDS: Epidemiyoloji ve korunma. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2004; 3(11): 280-90.
8. Türkiye'de HIV/AIDS [http://www.sabah.com.tr/ozel/tak2620/dosya\\_2623.html](http://www.sabah.com.tr/ozel/tak2620/dosya_2623.html).
9. Keskinler DÜ. Erzurum Kızılay Kan Merkezi'ne başvuran kan donörlerinin HBV ve HCV yönünden serolojik değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 10(4): 195-8.
10. Ördekçi S. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006; 2(4): 113-22.
11. Kocazeybek B. Kan ve kan ürünleriyle bulaşan enfeksiyonlar; rutin tarama testleri ve moleküler tarama yöntemleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2003; 34(3): 158-63.
12. Gül M, Çıragil P, Aral M, Doğramacı N. Gönüllü ve gönüllü olmayan kan donörlerinde HBV, HCV ve sifiliz tarama testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006; 36(1): 35-9.
13. Soydal T, Uğurlu M, Usta E. Hepatit B hastalığının Türkiye'deki durumu. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9(3): 170-6.
14. Bhattacharya P, Chandra PK, Datta S, et al. Significant increase in HBV, HCV, HIV and syphilis infections among blood donors in West Bengal, eastern India 2004-2005: exploratory screening reveals high frequency of occult HBV infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13(27): 3730-3.
15. Kılıç D, Uluat B, Kaya İ, Ceyhan R, Taşkın Ö. Sağlık istatistikleri 2004. Yayın no: 677. Onur matbaacılık, Ankara, 2005.
16. Türkiye'de Hepatit B vaka ve taşıyıcılarının yıllara göre dağılımı, Türkiye, 1985-2004. <http://www.saglik.gov.tr/istatistikler/temel2004/tablo-42.htm>.
17. Dursun M, Gül K, Yılmaz Ş, Canoruç F, Ayyıldız O, Değertekin H. Diyarbakır'da kan merkezlerine başvuran gönüllü kan vericilerinin HBsAg ve anti-HCV pozitiflik oranları. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2003; 2(3): 130-3.
18. Özdemir M, Baykan M. Kan merkezimize başvuran gönüllü donörlerde hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı. *Selçuk Tıp Dergisi* 2005; 21(1): 1-4.
19. Kaya S, Aridoğan BC, Adiloğlu AK, Demirci M. Isparta bölgesi kan donörlerinde HBsAg ve anti HCV seroprevalansı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12(1): 36-8.
20. Ağuş N, Yılmaz NÖ, Cengiz A, Şanal E, Sert H. Kan donörlerinde HBsAg, anti HCV, anti HIV seroprevalansı. *ANKEM Dergisi* 2008; 22(1): 7-9.
21. Andrade AF, Oliveira-Silva M, Silva SG, Motta IJ, Banvicino CR. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro Brazil, 1998-2005. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(6): 673-6.
22. Sandesh K, Varghese T, Harikumar R, et al. Prevalence of hepatitis B and C in the normal population and high risk groups in north Kerala. *Trop Gastroenterol* 2006; 27(2): 80-3.
23. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi yayınlarının irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral Hepatit 2007*. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2007: 10-50.
24. Türker T, Babayiğit MA, Tekbaş ÖF, ve ark. GATA Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2002-2004 yılları arasında viral hepatit nedenli yatışların sıklığı ve dağılımı. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48: 125-31.



25. Sakarya S, Tuncer G, Yaşa H, Çiçek C, Kadıköylü G, Yükselen V. Aydın bölgesindeki kan donörlerinde HBsAg, anti HCV seroprevalansı ve yaş ve cinsiyetle ilişkisi. *Klinik Dergisi* 2001; 1481: 22-4.
26. Tekay F. Hakkari ilinde HBV, HCV ve HIV seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33(3): 170-3.

#### YAZIŞMAADRESİ

Arş. Gör. Derya ŞAHİN  
Kırklareli Üniversitesi  
Sağlık Yüksekokulu  
KIRKLARELİ  
e-mail: deryatopay@hotmail.com

## Araştırma

# Isparta Yöresinde SEN Virus Sıklığı

Canan DEMİR<sup>1</sup>, Füsün Zeynep AKÇAM<sup>1</sup>, Selçuk KAYA<sup>2</sup>, Onur KAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD

<sup>2</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, ISPARTA

### ÖZET

Akut ve kronik hepatitli hastaların bir kısmında bilinen hepatit virüsleri tespit edilememekte olup bu hepatitler non-A non-E hepatit olarak sınıflandırılmaktadır. Non-A non-E hepatit etkenleri konusu üzerine araştırmalar devam etmektedir. SEN virus (SENV) bu çalışmalar esnasında tanımlanmış bir DNA virüsü olup çeşitli bölge ve gruplarda farklı sıklıklarda bildirilmiştir. Genel olarak parenteral bulaş riski yüksek olan popülasyonlarda yüksek, kan donörlerinde ise düşük prevalansta saptanmıştır.

Bu çalışmada Isparta bölgesinde kan donörlerinde ve hemodiyaliz hastalarında SENV prevalansının tespiti amaçlandı. 250 kan donörü ve 30 hemodiyaliz hastası çalışma kapsamına alındı. SENV varlığı PZR (BioBasic®) yöntemi ile serumda SENV DNA araştırılarak belirlendi kan donörlerinin hiçbirinde SENV DNA pozitifliği saptanamadı. Hemodializ hastası olan gruptaki pozitiflik oranı (%10), kan donörlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

SENV'nin hepatit etiolojisindeki rolü ve gerçek sıklığının belirlenmesi amacıyla daha geniş topluluklarda araştırma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit, SEN virus, kan donörü, hemodiyaliz, PZR

### SUMMARY

#### The prevalence of SEN virus in Isparta region

In some of the acute and chronic hepatitis patients, the known types of hepatitis viruses are not detected and these incidents are classified as non-A non-E hepatitis. The researches on non-A non-E hepatitis are still in progress. The SEN virus is a DNA virus which has been characterized during these studies, and has been reported with varying frequencies in various regions and groups. Generally, it has been reported with a high prevalence in populations with a high risk of parenteral contamination, and with a low prevalence in blood donors.

In this study, we aim to determine the SENV prevalence among blood donors and hemodialysis in patients in Isparta region. 250 blood donors and 30 hemodialysis patients were included in the study. The presence of SENV was determined by analyzing the serum for SENV DNA using the PCR (BioBasic®) method. None of the blood donors tested positive for SENV DNA. The positivity ratios of hemodialysis patients (10%) were found to be significantly higher compared to the ratios of blood donors ( $p < 0.05$ ).

In order to determine the role of SENV in hepatitis etiology and the actual frequency, large scale population studies should be performed.

**Keywords:** Hepatitis, SEN virus, blood donor, haemodialysis, PCR.

## GİRİŞ

Dünyada viral hepatitlerin %80'den fazlası 5 virus tarafından meydana getirilmektedir. Bunlar; hepatit A (HAV), hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), hepatit D (HDV) ve hepatit E (HEV) viruslarıdır. Akut hepatit, kronik hepatit ve siroz olgularının yaklaşık %20'sinde etken olarak yukarıda bahsedilen viruslar saptanamamaktadır. Non-A non-E (NANE) olarak adlandırılan bu hepatitlerden sorumlu olabileceği ileri sürülen etkenler ise son yıllarda keşfedilen hepatit G virus (HGV), transfusion transmitted virus (TTV), TT benzeri mini virus (TTV like mini virus-TLMV), SANBAN virus, YONBAN virus, TUS01, PMV ve SEN viruslarıdır (1).

İlk defa 1999 yılında Dr. *Danielle Primi* liderliğindeki İtalyan araştırmacılar intravenöz ilaç bağımlısı HIV ile enfekte ve nedeni bilinmeyen post transfüzyon hepatitli bir hastanın serumunda yeni bir virus izole ettiklerini bildirmişlerdir. Bu virusa hastanın adının baş harfleri olan SEN adını vermişlerdir (2, 3). SEN virus (SENV) tek sarmallı, helikal yapıya zarfsız, *Circoviridae* familyasından bir DNA virusudur. TTV ile yakın benzerlik göstermektedir. SENV yapısal olarak TTV'ye benzemekte ancak TTV ile SENV arasında en fazla %55'e kadar sekans, %37'e kadar da aminoasit homolojisi bulunmaktadır (3). SENV birçok ülkede araştırmalara konu olmuş ve değişik oranlarda prevalanslar bildirilmiştir (4, 5).

Çalışmamızda bölgemizde parenteral bulaş açısından riskli bir grup olan hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kan donörlerinde SENV prevalansının saptanması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

Çalışmaya, Mayıs 2007-Ağustos 2007 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi kan bankasına başvuran, HBsAg, Anti-HIV, Anti-HCV negatif 250 kan donörü ve aynı dönemde Devlet Hastanesi Hemodializ ünitesinden hizmet alan HBsAg, Anti-HIV, Anti-HCV negatif 30 hemodiyaliz hastası alındı.

Alınan kan örnekleri bekletilmeden serumlar ayrılarak steril eppendorf tüplerine konuldu. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çalışılacağı kadar -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Çalışma basamakları aşağıdaki sırayla gerçekleştirildi:

1. Viral DNA eldesi: *blood genomic DNA minipreps kit* (EZ-10®) kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirildi.

2. PZR ile çoğaltma: Aşağıdaki primerler (BIO BASIC®) kullanılarak SEN virus DNA'sı *Multicolor real time detection* sistemde (BIO-RAD IQ5®) çoğaltıldı.
  - a) Sensprimer: AI-1F (sequence5'-3'):TWC YCMAACgAC CAg CTA qAC CT.
  - b) Antisensprimer: AI-1R (sequence5'-3'): gTTTgT ggT gAg CAg AAC gg.
3. Çoğaltılan ürünler %2'lik jel elektroforez ile saptandılar.
4. Değerlendirme: Pozitif değerlendirilen numunelerde ethidium bromidin DNA'yı boyayarak işaretlemesi sonucu transilluminatörde değerlendirilen jeldeki ışınma standart DNA eşliğinde değerlendirildi. Negatif değerlendirilen numunelerde jelde bir ışınma gözlenmedi.

**İstatistiksel analiz:** İki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak ki-kare testiyle karşılaştırıldı. (p <0.05) olması üzerine istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR ve TARTIŞMA

Kan donörlerinden oluşan grubun 110'u (%44) kadın 140'ı (%66) erkekti ve yaş ortalamaları 34.9±8.3 yıl, ortanca 34.0 (yaş dağılımı 20 ile 57 arasında) idi. Hemodiyaliz hastaları ise yaş ortalaması 41.8±15.6 yıl, ortanca 37.5 (yaş dağılımı 19 ile 72 arasında) olan 20 (%66) kadın ve 10 (%33) erkekten oluşmakta idi. SENV DNA'sı hemodiyaliz hastalarının 3'ünde (%10) pozitif bulunurken kan donörlerinin hiçbirinde SENV DNA'sı tespit edilemedi. Hemodiyaliz hastaları ile kan donörleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p <0.05).

SENV, *Circoviridae* ailesinden bir DNA virusu olup sekiz farklı genotipi tanımlanmıştır (A-H). SENV D ve SENV H genotipleri diğerlerine oranla transfüzyonla ilişkili NANE hepatitlerinde daha sık, buna karşılık sağlıklı popülasyonda ve kan donörlerinde daha nadir görülmektedir. Çoklu transfüzyon yapılan hastalarda, intravenöz ilaç bağımlılarında, hemodiyaliz hastaları gibi parenteral bulaş riski fazla olan hastalarda daha yaygın olarak bulunmuştur (2). HBV ve HCV ile SENV D ve SENV H koenfeksiyonuna sık rastlanmaktadır (3). HBV veya HCV'li olgulardaki SENV koenfeksiyon prevalansı sağlıklı bireylerdeki SENV prevalansına göre anlamlı derecede yüksek bulunması, virusun HBV veya HCV ile benzer bulaş

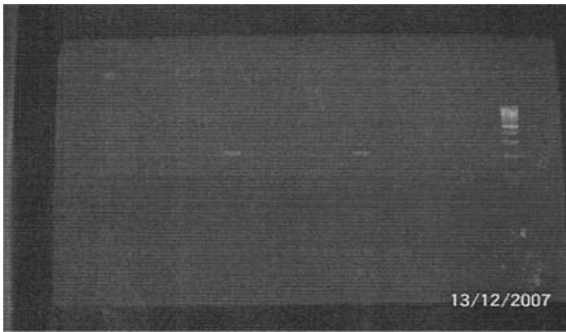
yollarını kullanması sonucu olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda HBsAg, Anti-HIV, Anti-HCV negatif olan intravenöz ilaç bağımlılığı ve mesleki riski olmayan 250 kan donörünün hiçbirinde SENV DNA pozitifliği saptayamadık. Bu durum benzer popülasyonlarda Avrupa'da yapılan araştırmalara yakın ancak Uzak Doğunun çeşitli bölgelerindeki SENV prevalansından düşük bulunmuştur. Çeşitli ülkelerde sağlıklı popülasyon ve kan donörlerinde yapılan prevalans çalışmalarında Amerika'da %1.8, Japonya'da farklı iki çalışmada %10 ve %22, Tayvan'da %15, Almanya'da %16.8, Tayland'da %5 oranında SENV DNA pozitifliği saptanmıştır (6-10).

Bu çalışmada 30 hemodiyaliz hastasının 3'ünde (%10) SENV DNA pozitifliği saptadık. Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kan donörlerinden oluşan grup karşılaştırıldığında pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ).

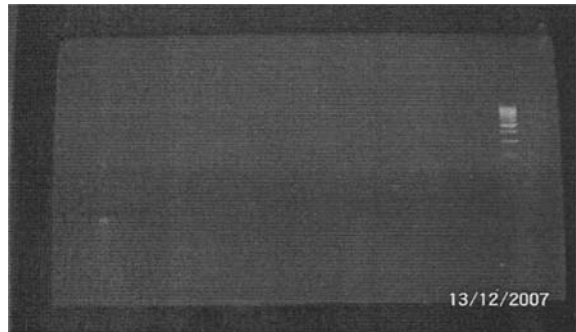
SENV prevalansı bölgesel farklılıklar gösterebilmekte ve parenteral bulaş açısından riskli gruplarda yüksek oranda görülmektedir. Ancak SENV ile non-parenteral yollarla da bulaşın olabileceği düşünülmektedir (2, 4, 11). Diyaliz hasta grubumuzdaki SENV DNA prevalansı da Tayvan (%68), Japonya (%38) ve Almanya (%12.8) gibi diğer ülkelerle karşılaştırıldığında daha düşük bulundu (7-9). Ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında Toraman ve arkadaşlarının 89 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmalarında SENV DNA'yı %29.1 oranında bizim çalışmamızdan

yüksek oranda saptadıkları görülmektedir (12). Çalışmalardaki farklı oranlar muhtemelen bölgesel SENV DNA prevalansındaki farklılığın sonucudur. Ayrıca SENV enfeksiyon prevalansı HCV'de gösterildiği gibi hemodiyaliz üniteleri arasında, aynı ülke veya coğrafi bölge içinde bile transfüzyon pratikleri ve hijyenik standartlardaki farklılıktan dolayı anlamlı olarak değişebilir. SENV genotiplerinin enfektivitesindeki değişiklikler ve uygulanan PZR tekniklerinin duyarlılık farkları da bu değişikliğe neden olmuş olabilir. SENV'nin hepatit virusu olarak klinik anlamı halen tartışmalı olup, SENV DNA pozitifliğinin primer mi, rekürrens mi ya da re-enfeksiyon mu olduğu henüz tanımlanamamış değildir. Yapılan çalışmalarda SENV ile enfekte kişilerin viremisinin bir süre devam ettiği ve daha sonra vireminin kaybolduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki hemodiyaliz hastalarında SENV prevalansının (%10), kan donörlerinden (%0) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç literatürlerdeki verilerle uyumlu olarak değerlendirildi. Kan donörlerindeki negatifliğin sebebi olarak bölgesel özellikler ve düşük riskli yaşam tarzı düşünüldü. Bununla beraber, SEN virusun hepatit etiyolojisindeki rolü ve ülkemizdeki gerçek sıklığının belirlenmesi amacıyla daha geniş topluluklarda araştırma yapılması gerektiği düşünülmektedir.



**Şekil 1.** Pozitif örnek



**Şekil 2.** Negatif örnek

**KAYNAKLAR**

1. Kaya O, Akçam FZ. Yeni hepatit virüsleri. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED) 2005; 14: 179.
2. Sagır A, Kirschberg O, Heintges T, Erhardt A, Haussinger D. SEN virus infection. Rev Med Virol 2004; 14: 141-8.
3. Tanaka Y, Primi D, Wang RY et al. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. J Infect Dis 2001; 183: 359-67.
4. Primi D, Sottini A. Identification and characterization of SEN virus, a family of novel DNA viruses. Antiviral Therapy 2000; 5 (suppl 1): G.7.
5. Shibata M, Wang RY, Yosiba M, Shih JW, Alter HJ, Mitamura K. The presence of a newly identified infectious agent (SEN virus) in patients with liver diseases and in blood donors in Japan. J Infect Dis 2001; 184: 400-4.
6. Umemura T, Yeo AE, Sottini A, et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion associated hepatitis. Hepatology 2001; 33: 1303-11.
7. Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of a newly identified infectious agent (SEN virus) in Taiwan. J Infect Dis 2002; 185: 389-92.
8. Kobayashi N, Tanaka E, Umemura T, et al. Clinical significance of SEN virus infection in patients on maintenance haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 348-52.
9. Schröter M, Laufs R, Zöllner B, Knödler B, Schäfer P, Feucht HH. A novel DNA virus (SEN) among patients on maintenance hemodialysis: prevalence and clinical importance. J Clin Virol 2003; 27: 69-73.
10. Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Sriponthong M. SEN virus infection in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Thailand. J Gastroenterol 2003; 38: 142-8.
11. Pirovano S, Bellinzoni M, Ballerini C, et al. Transmission of SEN virus from mothers to their babies. J Med Virol. 2002; 66: 421-7.
12. Toraman ZA, Bulut Y, Aksoy A, Özdarendere A, Seyrek A. Hemodiyaliz hastalarında SENV D ve SENV H virüs prevalansı. III. Ulusal Moleküler ve Tamsal Mikrobiyoloji Kongresi. 28 Haziran-1 Temmuz 2004; Ankara. Bildiri kitapçığı poster No: P63 Sayfa: 216.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr. F. Zeynep AKÇAM  
 Turan Mah. 2213 sokak No:4  
 Mehmet Bilginer Sitesi A Blok Daire:9  
 ISPARTA  
 e-mail: fzeynep@med.sdu.edu.tr

## Olgu sunumu

# Hemodiyaliz Hastasında Gelişen Bir Akut Hepatit C Olgusu

Nuran SARI, Derya Özcan KANAT, Dilek ARMAN, Firdevs AKTAŞ, Fatma ULUTAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

*Hepatit C virus enfeksiyonu hemodiyaliz hastalarında çok önemli ve sık görülen bir sorundur. Kronikleşme oranının yüksek olması ve tedavi ile önemli ölçüde önlenmesi nedeni ile akut hepatit C enfeksiyonunun erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Burada hipertansif nefropati nedeni ile iki yıldır hemodiyaliz programında bulunan 55 yaşında erkek hasta sunulmuştur. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kilo kaybı, çabuk yorulma, eklem ağrısı, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma yakınmaları bulunan hastada karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanılması üzerine yapılan serolojik incelemede anti-HCV negatif, serumda polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi ile HCV RNA pozitif saptanmıştır. Akut hepatit C tanısı ile pegile interferon alfa-2a tedavisi başlanmış ve altı ay süre ile tedaviye devam edilmiştir. Transaminazlar tedavinin altıncı haftasında normale gerilemiş, anti-HCV sekizinci haftada pozitifleşmiştir. Tedavinin ikinci haftasında HCV RNA negatifliği saptanmış, tedavi sonrası bir yıllık takiplerinde HCV RNA negatifliği devam etmiştir. Tedavi sonrası dört yıllık izlem sonunda halen HCV RNA negatif olmakla birlikte, anti-HCV de negatif bulunmuştur.*

**Anahtar Kelimeler:** Akut hepatit C, hemodiyaliz, tedavi.

### SUMMARY

#### A Case of Acute Hepatitis C in a Hemodialysis Patient

*Hepatitis C virus (HCV) infection is a common and important problem in hemodialysis patients. Acute hepatitis C infection has a high rate of chronicity and chronicity has been shown to be preventable at a great rate with treatment. Therefore early identification and treatment is important. This case, a 55 years old male was on hemodialysis for two years due to hypertensive nephropathy. He was presented with weakness, anorexia, nausea, weight lose, fatigue, arthralgia, itching and urine darkness. Laboratory investigations demonstrated increased liver function tests, negative antibodies to HCV. HCV RNA was detected positive by polimerase chain reaction (PCR). He was diagnosed as acute hepatitis C infection. Treatment with pegylated interferon alfa-2a was started and continued for 6 months. Transaminase levels decreased to normal levels by the 6th week of therapy and anti-HCV was positive at 8th week of therapy. HCV RNA, which was negative at the end of the 2nd week of treatment, continued to be negative during the posttreatment observation period of 1 year. At the end of the 4th year of posttreatment follow up, not only HCV RNA, but anti-HCV was found negative as well.*

**Keywords:** Acute Hepatitis C, hemodialysis, treatment.

## GİRİŞ

Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın görülen önemli bir sağlık sorunudur ve hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalar özel risk grubunu oluşturmaktadır. Akut enfeksiyonun tanısı, belirsiz seyri nedeni ile zordur. Doğal seyrinde kronikleşme oranı %50-85'dir. Akut hepatit geliştiğinde interferon tedavisi ile %90 oranında başarı sağlanmaktadır. Burada hemodiyaliz hastasında gelişen ve pegile interferon alfa-2a tedavisi ile uzun süreli kalıcı viral yanıt alınan bir akut hepatit C olgusu sunulmuştur.

## OLGU

Hipertansif nefropatiye bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeni ile son iki yıldır haftada üç kez hemodiyaliz programına alınan 55 yaşında erkek hasta, son on gündür artan halsizlik, iştahsızlık, eklem ağrısı, kaşıntı, kilo kaybı, çabuk yorulma, bulantı, idrar renginde koyulaşma şikayetleri ile polikliniğe başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 12.5 g/dL, hematokrit %35.6, lökosit  $4.2 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , trombosit  $209 \times 10^3 / \mu\text{L}$  sedimantasyon 15 mm/saat, protrombin zamanı 12.3 sn, kan üre nitrojeni 60 mg/dL, kreatinin 8.2 mg/dL, aspartat aminotransferaz 406 U/L, alanin aminotransferaz 491 U/L, gamma glutamil transferaz 552 U/L, laktat dehidrogenaz 281 U/L, alkalin fosfataz 262 U/L, total bilirubin 0.6 mg/dL, direkt bilirubin 0.3 mg/dL idi. İdrar incelemesi ve abdominal ultrasonografisi normal saptandı. Serolojik incelemede anti-HAV IgG pozitif, anti-HAV IgM negatif, HBsAg negatif, anti-HBs pozitif, anti-HCV negatifti. PCR ile bakılan HCV RNA  $3.95 \times 10^5$  kopya/mL olarak tespit edildi. Yapılan genotip analizi 1a ile uyumlu bulundu. Akut hepatit C tanısı konulan hastaya pegile interferon alfa-2a (Pegasys® Roche) 180  $\mu\text{g}/0.5$  mL/hafta subkutan tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci haftasında HCV RNA negatifleşti, altıncı haftasında transaminazlar normale indi. Anti-HCV sekizinci haftada pozitifleşti (tam otomatik kemilüminesans, *Beckman Coulter*). Tedavi altı ay sürdürüldü. Tedavinin tamamlanmasından itibaren 12 aylık takipleri boyunca karaciğer fonksiyon test düzeyleri normal ve HCV RNA negatif olarak saptandı (kalıcı viral yanıt). Anti-HCV bir yıllık takip sonunda dört hafta ara ile önce şüpheli pozitif daha sonra negatif saptandı. Tedavi sonrası dört yıldır izleme devam edilen hastanın HCV RNA ve anti-HCV negatifiği devam etmekteydi.

## TARTIŞMA

Akut ve kronik olmak üzere iki klinik seyir gösteren HCV enfeksiyonunun en önemli özelliği, akut enfeksiyondan sonra normal immün sisteme sahip bireylerin %15-25'inin virustan tamamen temizlenerek sekelsiz iyileşebilmesidir (1, 2). %60-85 oranında ise kronik hepatit gelişmektedir. Kronikleşen olguların %4-24'ünde, özellikle yaşlılarda siroz gelişmektedir. Siroz olgularının %75'inde yavaş seyir görülse de %25'inde hepatosellüler kanser (HSK), transplantasyon gereksinimi veya ölüm ortaya çıkmaktadır (3-7). HCV enfeksiyonu riski kronik böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz uygulanan hastalarda yüksek olup, bu hasta grubunda önemli morbidite ve mortalite nedenidir (8-11). Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun yüksek oranlarda görülmesine neden olan risk faktörleri arasında; kan transfüzyonları sayısının fazla olması, diyaliz süresi (10 yıl üzerinde risk artmaktadır), diyaliz şekli (hemodiyaliz, periton diyalizine göre yüksek riskli), ünite içi yüksek prevalans, organ transplantasyonu, intravenöz ilaç kullanımı ve erkek cinsiyet gösterilmektedir (10). Ancak bizim hastamızda kronik böbrek yetmezliği nedeni ile iki yıldır haftada üç kez hemodiyaliz uygulanması ve erkek cinsiyet dışında risk faktörü bulunmamaktaydı.

Akut hepatit C enfeksiyonlarının çoğunun asemptomatik seyretmesi, ancak siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomların ortaya çıkması nedeni ile erken dönemde HCV enfeksiyonunun sıklığını saptamak güçtür. Klinik ve epidemiyolojik özellikler persistan veya kronik karaciğer hastalığı gelişimi için belirleyici değildir. Mevcut laboratuvar bulguları, kronik enfeksiyonu akut ya da iyileşmiş enfeksiyondan ayırt ettirememektedir. Akut enfeksiyonda en sık saptanan şikayetler yorgunluk, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantıdır. HCV RNA akut enfeksiyondan iki hafta sonra serum/plazmada saptanabilmektedir. Birkaç hafta sonra akut karaciğer hasarının gelişmesi ile serum aminotransferaz seviyelerinde artış görülmektedir. Serokonversiyon ise temastan dört-on hafta sonra gelişmektedir (12-14). Olgumuzda subjektif yakınmalarla birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik etiyolojisi araştırılırken hepatit işaretlerinde patolojik bulguya rastlanmamış; HCV RNA PCR pozitif saptanarak akut hepatit C tanısı konulmuştur.

Kronikleşme olasılığının yüksek olması (%85) nedeni ile akut hepatit C tedavisinde farklı protokoller araştırılmıştır. Uygun tedavi ile başarılı

sonuçlar alınmış olmasına rağmen tedaviye başlanma zamanı, tedavi dozu, tedavi süresi, tekli (interferon, klasik interferon, pegile interferon) veya kombinasyon tedavisi ile ilgili cevaplanması gereken sorular mevcuttur (15-17). Kamal ve ark. (18) yaptığı çalışmada akut hepatit C'li hastaların pegile interferon (PEG IFN) monoterapisinde %80, PEG IFN + ribavirin (RBV) kombinasyon tedavisinde %85 kalıcı viral yanıt elde edilmiştir. Bu çalışmada PEG IFN- alfa tedavisi ile HCV spesifik CD4 + T helper erken uyarılmasının, kronikleşmeyi önlediği, yüksek kalıcı virolojik yanıt elde edildiği, kombinasyonun, monoterapiye üstün olmadığı, erken dönemde ve uzun süreli (24 hafta) tedavi ile kalıcı viral yanıt oranlarının arttığı gösterilmiştir. Genotip 1 ile enfekte akut hepatit C olguları daha dirençli ve spontan klirens daha düşüktür (19). Bu olgularda da PEG IFN monoterapisinin kronikleşmeyi anlamlı oranda azalttığı belirtilmiş, ribavirin eklenmesi gerekli görülmemiştir (13, 14). Ribavirin tedavisi hemodiyaliz alan hastalarda yol açtığı hematolojik yan etkiler nedeni ile kronik hepatit olgularında da önerilmemektedir (20). Olgumuzda yapılan gen analizi genotip 1a ile uyumlu saptanmış, PEG IFN monoterapisine başarılı yanıt alınmıştır. Akut hepatit C olduğu kanıtlanan olgulardan 12. haftada HCV RNA (kalitatif) pozitifliği devam eden hastalarda 24 hafta süre ile kronik hepatit C tedavisinde kullanıldığı dozlarda, RBV eklenmeden, interferon alfa/pegile interferon alfa monoterapisinin, karaciğer biyopsisi aranmaksızın uygulanması görüşü Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin hazırladığı Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi'nde yerini almıştır (21). Ülkemizde altı ay interferon alfa-2b tedavisi ile kalıcı viral yanıt alınan akut hepatit C olguları daha önce de bildirilmiştir (22-25). Ancak en fazla iki yıllık izlem söz konusudur. Tedavi sonrası iki yıl izleme devam edilen hastaların birinde nüks nedeni ile kombinasyon tedavisi başlanmış, başka bir hastada anti-HCV kaybı saptanmıştır (22). Olgumuzda tedavi sonrası 4 yıllık izlemi boyunca virolojik ve biyokimyasal yanıt devam etmiştir.

Akut hepatit C enfeksiyonu olgularının çoğunda tedavi etkili olmakla birlikte, normal immun sisteme sahip bireylerin %15-25'i virustan tamamen temizlenerek sekelsiz iyileşebilmektedir (1, 2). Yan etkiler ve maliyet nedeni ile gereksiz tedaviden kaçınılması amacıyla akut hepatit yerine erken kronik hepatit döneminde tedavi uygulanması tartışmalıdır. Çocuklar, genç erişkinler, kadınlar, biyokimyasal, virolojik açıdan uygun ve komorbiditesi olmayan hastalarda

spontan rezolüsyon açısından tedavi iki-dört ay ertelenebilmektedir. Yüksek riskli hastalarda tedavi hemen başlanmalıdır (14, 17, 26, 27). Olgumuzda kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, erkek cinsiyet, genotip 1a ile enfekte olması, biyokimyasal ve virolojik olarak yüksek değerlere sahip olması gibi risk faktörleri nedeni ile tedavi geciktirilmeden başlanmıştır.

Uzun süre hemodiyaliz alan hastalar veya renal transplantasyon hastalarında antikor yanıtı yetersizliği ve antikor kaybı görülebilmektedir (28, 29). Diyalize giren bazı kronik hepatit C hastalarının tekrarlayan viremiye sahip oldukları bildirilmektedir (30). Başka bir nedenle açıklanamayan biyokimyasal profil bozukluğu ve semptomları olan olgularda sadece hepatit serolojisi değil aynı zamanda HCV RNA ve HBV DNA testleri de bakılmalıdır. Özellikle hemodiyaliz hastalarında anti-HCV negatif, HCV RNA pozitif gizli (*occult*) hepatit C olguları bildirilmektedir (31). Ancak hastamızda başlangıçta negatif olan anti-HCV sekizinci haftada pozitifleşmiş, takiplerinde önce şüpheli pozitif, sonra (tedavi sonrası dokuzuncu ayda) negatif olarak saptanmıştır ve takiplerinde negatiflik devam etmiştir. Bir çalışmada; renal transplantasyon sırasında ikinci jenerasyon *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA II) ile anti-HCV pozitif saptanan 17 hastanın 10'unda nakil sonrası 21-97 aylık izlemlerinde ELISA II ile kontrol edildiğinde anti-HCV pozitif, ikinci jenerasyon rekombinant immunoblot assay (RIBA II) ile pozitiflik bulunmakla birlikte C22 dışındaki antijenlere karşı reaktivitede azalma görülmüş, negatif olan beş hastada anti-HCV pozitif saptanmıştır (32). Hemodiyaliz alan veya immun yetmezliği bulunan hastalarda ELISA yöntemi ile yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir (33). Olgumuzda anti-HCV tam otomatik kemilüminesans yöntemi ile çalışılmıştır. Bu yöntemin %100 duyarlılık ve %98 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir (34).

Tedavide kullanılan ilaçlardan tüm hastaların yarar sağlayamaması, ilaçların yan etkilerinin fazlalığı, temas sonrası antiviral ajan veya immunoglobulin gibi profilaksisinin bulunmaması ve henüz güvenle kullanılabilir bir aşının geliştirilememiş olması, bu enfeksiyonun önemini artıran diğer faktörlerdir. Bu nedenle mutlaka etkin korunma önlemleri alınması gerekmektedir (3, 35). Bizim olgumuzda hemodiyaliz, erkek cinsiyet dışında risk faktörü saptanmamış olması konunun önemini bir kez daha vurgulanmasını gerektirmektedir.

Hemodiyaliz ünitelerinde anti-HCV pozitifliği sıklığı ortalama %20'dir (2, 14). Hemodiyaliz olgularında anti-HCV sıklığı merkezler arasında değişmek üzere ülkemizde %2.8-81.4, diğer ülkelerde ise %6.1-34 olarak bildirilmiştir (36). HCV sıklığının artması enfeksiyon kontrol önlemlerinin yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Hastaların izolasyonu, ayrı makine kullanımı ve diyalizle ilgili malzemelerin yeniden kullanımının engellenmesi konusu tartışmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) HBsAg pozitif hastalardan farklı olarak, anti-HCV ve HCV RNA pozitif olan hastalarda makinelerin ayrılmasını ve hastaların izolasyonunu önermemektedir. Ancak standart enfeksiyondan korunma önlemlerine sıkı bir şekilde uyulması, hijyene dikkat edilmesi, diyaliz makinelerinin sterilizasyonunun titiz olarak uygulanması, rutin serolojik testlerin çalışılması ve düzenli sürveyans çalışmalarının yapılmasını tavsiye etmektedir (2, 37, 38).

Sonuç olarak; hepatit C kan ile bulaşan enfeksiyonlardan olup hemodiyaliz ünitelerinde bulaşık görülmektedir. Diyaliz ünitelerinde çalışanların uygun görev dağılımı ve düzenli eğitimleri, enfekte hastaların tespit ve tedavilerinin yapılması, standart önlemlerin uygulanması ile enfeksiyonun önlenmesi önceliklidir. Bizim olgumuzda hemodiyaliz uygulaması dışında bir risk faktörü saptanmamıştır. Akut HCV enfeksiyonu klinik yakınmalarla birlikte transaminaz yüksekliği araştırıldığında serumda HCV RNA pozitifliği ile saptanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz gibi antikor yanıt problemi olabilecek hastalarda karaciğer enzim yüksekliği saptanması durumunda PCR araştırması mutlaka yapılmalıdır. Akut hepatit C tedavisi için bazı uzmanlar iki-dört ay beklenmesini önermekteyse de hastamız hemodiyaliz programında olduğundan bu hasta grubunda enfeksiyondan doğal temizlenmenin yeterli olamayabileceği düşünülerek tedavi başlanmıştır. Altı ay süre ile subkutan uygulanan peginterferon alfa-2a (Pegasys-Roche) 180 µg/0.5 mL/hafta tedavisi ile olumlu sonuç alınmıştır. Tedavi sonrası dördüncü yıl kontrollerinde HCV RNA negatif bulunmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: Present status and future prospect. *J Infect Chemother* 2006; 12: 227-32.
2. *Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR Recomm Rep* 2001; 50: (RR-5): 1-43.
3. Çelik İ, Akbulut A. Kronik Hepatit C İnfeksiyonu. *Kronik Hepatitlerin Tanısında Güncel Yaklaşımlar: Köksal İ, Leblebicioğlu H (eds). Ankara 2007; 121-36.*
4. Kadanalı A, Pirioglu 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.
5. Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis c transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 546-68.
6. Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center, Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of viral hepatitis C infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program office. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2360-78.
7. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 231-64.
8. Lampe E, Yoshida C, Oliveira R, Lauer GM, Lewis-Ximenez LL. Molecular analysis and patterns of ALT and Hepatitis C virus seroconversion in hemodialysis patient with acute hepatitis. *Nephrology* 2008; 13: 186-92.
9. Lemos LB, Perez RM, Matos CA, Silva IS, Silva AE, Ferraz ML. Clinical and laboratory characteristics of acute hepatitis C in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 208-11.
10. Boyacıoğlu S. Kronik renal yetmezliği bulunanlarda kronik hepatit sorumu. *Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatit 2005. 106-18.*
11. Ridruejo E, Cusumano A, Diaz C, et al. Hepatitis C virus infection and outcome of renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 3127-30.
12. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: A chronic problem. *Hepatology* 2008; 47: 321-31.
13. Angerami RN, Gonçalves Junior FL. Therapeutic approach to acute hepatitis C. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11: 535-39.
14. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008; 49: 625-33.

15. Dökmetaş İ. Akut Hepatit C: Tedavi ve İzlem. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (eds). Ankara 2007; 165-72.
16. Alberti A, Boccatto S, Vario A, Benvegna L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S195-200.
17. 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.
18. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: Relation to hepatitis C virus- specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004; 39: 1721-31.
19. Lehmann M, Meyer MF, Monozahian M, Tillmann HL, Manns MP, Wedemeyer H. High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. *J Med Virol* 2004; 73: 387-91.
20. Berenguer M. Treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patients. *Hepatology* 2008; 48: 1690-9.
21. Hepatit C İnfeksiyonunda Tanı ve Tedavi. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi. Viral Hepatit Savaşım Derneği 2008; 21-7.
22. Yıldırım T, Şimşek F, Yüksel F, Savaş L. Akut Viral Hepatit C'de interferon alfa 2b tedavisi: İki yıl takip edilen yedi olgu. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9: 72-5.
23. Akhan S, Kanalı EA, Vahaboğlu H. Pegile INF- $\alpha$ 2b ile tedavi edilen akut hepatit C: Olgu sunumu. *Viral Hepatit Dergisi* 2005; 10: 119-120.
24. Demirtürk N. Hastane kaynaklı bir akut hepatit C olgusu. *İnfeksiyon Dergisi* 2003; 17: 491-3.
25. Ertem GT, Tülek N, Oral B, Kınıklı S. Sağlık personelinde gelişen akut hepatit C enfeksiyonunda kombine tedavi. Bir olgu sunumu. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9: 53-9.
26. Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001; 345: 1495-7.
27. Ishii S, Koziel MJ. Immun response during acute and chronic infection with hepatitis C virus. *Clin Immunol* 2008; 128: 133-47.
28. Charest AF, Grand'Maison A, McDougall J, Goldstein MB. Evaluation of naturally acquired hepatitis B immunity in the long-term hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1193-9.
29. Amariah O. Hepatitis C antibodies. *Medscape Infectious Disease*. 2002.
30. Kaygusuz S. Kronik böbrek yetmezliği ve viral hepatitler. *Klinik Dergisi* 2004; 17: 71-81.
31. Barril G, Castillo I, Arenas MD, et al. Occults hepatitis C virus infection among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 2288-92.
32. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Geubel A, Squifflet JP, van Ypersele de Strihou C. Outcome of HCV infection after renal transplantation. *Kidney Int* 1994; 45: 551-5.
33. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statements 2002; 19: 1-46.
34. Afşar İ, Şener AG, Gönül B, Kurultay N, Türker M. Tam otomatik kemilüminesans immunoassay ile düşük düzeyde anti-hepatit C virüs (Anti-HCV) pozitif saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2007; 21: 85-8.
35. Wasley A, Graytdal S, Gallagher K; CDC. Surveillance for acute viral hepatitis. United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008; 57: 1-24.
36. Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Keşli R, Berktaş M. Hepatit C virüs prevalansının yaş, cinsiyet ve hemodiyaliz süresi ile ilişkisi. *Viral Hepatit Dergisi* 2006; 11: 142-7.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C Virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-39.
38. Natov SN, Pereira BJ. Hepatitis C virus in chronic dialysis patients. *Minerya Urol Nefrol* 2005; 57: 175-97.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Arş. Gör. Dr. Nuran SARI  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD  
Beşevler / ANKARA  
e-mail: nuran\_sari2003@yahoo.com