
Kronik C Hepatitinin Tedavisinde İnterferon-Alfa-2b İndüksiyon Tedavişiyle İnterferon-Alfa-2b ve Ribavirin Kombinasyon Tedavisinin Karşılaştırılması

Bilgehan AYGEN*, **Orhan YILDIZ***, **Fatih BOSTANCI***, **Ömer ÖZBAKIR****,
Selma GÖKAHMETOĞLU***, **Tahir E. PATİROĞLU******

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı,
*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
**** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Kronik C hepatiti (KCH)'nin standart tedavisi 6-12 ay süreyle interferon-alfa (IFN- α) ve ribavirin kombinasyon tedavisidir. İndüksiyon tedavisi hepatit C virüs (HCV) yükünde hızlı azalmaya ve daha iyi yanıt oranlarına neden olur. Bu çalışmada, daha önce tedavi görmemiş 38 KCH'li hastadan 19'una ilk dört hafta günlük 5 MU, takiben haftada üç gün 5 MU IFN- α -2b ile indüksiyon tedavisi, 19'una ise haftada üç gün 3 MU IFN- α -2b + 1000-1200 mg/gün ribavirin kombinasyon tedavisi 12 ay süreyle verildi. İndüksiyon grubunda tedavi sonu biyokimyasal yanıt %64.3, kombinasyon grubunda %92.3 idi ($p > 0.05$). Takibin altıncı ayında ise biyokimyasal yanıt oranı indüksiyon grubunda %50, kombinasyon grubunda %53.8 olarak bulundu ($p > 0.05$). Tedavi sonu tam yanıt oranı indüksiyon grubunda %41.2, kombinasyon grubunda %76.9 iken, kalıcı yanıt oranları sırasıyla %35.3 ve %46.2 olarak bulundu. Kombinasyon grubunda tedavi sonu tam yanıt ve kalıcı yanıt oranları indüksiyon grubuna göre daha yüksekti, ancak aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). İndüksiyon grubunda relaps oranı %14.3, kombinasyon grubunda %40 bulundu ($p > 0.05$). İndüksiyon grubunda yanıtız hasta oranı %16.7 iken, kombinasyon grubunda yanıtız hasta yoktu. Çalışmanın sonuçları KCH'de yüksek doz indüksiyon tedavisi ile birlikte ribavirin uygulanmasının kalıcı virolojik ve biyokimyasal yanıt oranlarında artışa ve daha iyi histolojik düzelmeye yol açabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C, Kronik, İnterferon, İndüksiyon, Ribavirin

SUMMARY

A Comparison of Interferon-Alpha-2b Induction Therapy with Interferon-Alpha-2b Plus Ribavirin Combination Therapy for the Treatment of Chronic Hepatitis C

The standard treatment for patients with chronic hepatitis C (CHC) is a 6-12-month combination therapy with interferon-alpha (IFN- α) and ribavirin. Induction treatment could result in a faster early decline of the hepatitis C virus (HCV) load and a better response rate. In this study, naive chronically infected HCV pa-

tients (n= 38) were randomized into two groups. Induction group (n= 19) received induction treatment with a daily dose of 5 MU IFN- α -2b for 4 weeks, followed by 5 MU three times weekly until completing one year of treatment. Combination group (n= 19) received the standard dose of IFN- α -2b of 3 MU three times weekly for one year together with ribavirin (1000-1200 mg/day, according to weight). Biochemical response ratio was 64.3% in the induction group and 92.3% in the combination group at the end of treatment period and 50% in the induction group and 53.8% in the combination group in the sixth month of follow-up period. End-of-treatment complete responses were found 41.2% in the induction group and 76.9% in the combination group. Sustained responses were found 35.3% and 46.2% respectively. End-of-treatment complete response and sustained response ratios were higher in the combination group than induction group. However, responses at the end of treatment and at 6 months follow-up were not different ($p > 0.05$). Relapse ratios were found 14.3% in the induction group and 40% in the combination group ($p > 0.05$). Non-response patients' ratio was 16.7% in the induction group. There was not nonresponse patient in the combination group. In conclusion, the data of the present study suggests that high dose IFN- α -2b induction therapy combined with ribavirin may enhance rates of sustained virological and biochemical responses and may cause better histological improvement in the patients with CHC.

Key Words: Hepatitis C, Chronic, Interferon, Induction, Ribavirin

Hepatit C virüsü (HCV) dünyada kronik karaciğer hastalığının en önemli nedenlerinden biridir ve genel olarak dünya nüfusunun %1-2'sinde HCV enfeksiyonu görülmektedir^[1,2]. Türkiye'de kronik hepatit etyolojisinde hepatit B virüsünün birinci sırada olduğu, fakat hepatit B ve hepatit D virüsüne bağlı kronik hepatitlerin yıllar içerisinde azalmasına karşın, HCV'ye bağlı kronik hepatitlerin arttığı saptanmıştır^[3]. Kronik C hepatiti (KCH)'nde uzun dönemde siroz ve hepatoselüler karsinoma (HSK) gelişme riskinin yüksek olması, dolayısıyla mortalite oranının artması, tedavi konusunda yoğun çalışmaların sürmesine neden olmaktadır^[1-4]. KCH'nin onaylanmış tedavisi interferon-alfa (IFN- α) tedavisidir. Tedaviye son verildikten sonra yanıt veren hastaların yaklaşık %50'sinde relaps gözlenmekte, ancak %25'ten azında kalıcı yanıt elde edilmektedir^[1,2]. KCH'de IFN- α dozu ve süresi ile ilgili yapılan daha geniş çalışmalar, başlangıçta yüksek doz indüksiyon tedavisinin daha uzun süreyle uygulanmasının olumlu sonuçlara neden olduğunu ortaya koymuştur^[5-9]. Öte yandan KCH'nin tedavisinde ribavirinin monoterapisiyle de istenilen sonuçların elde edilememesi, kombine tedavi protokollerini gündeme getirmiştir. IFN ile birlikte ribavirin tedavisi uygulanan hastalarda kalıcı yanıt oranı, klasik IFN tedavisine kıyasla daha yüksek bulunmuştur^[10-12]. Kombinasyon tedavisi alan hastalarda gerek tedavi sonu yanıt, gerekse kalıcı yanıt oranları açısından monoterapiye göre belirgin üstünlük gözlenmiştir^[13,14]. İndüksiyon monoterapileriyle ribavirinli kombinasyonların karşılaştırıldığı çalışmalarda ise indüksiyon alan gruplarda IFN dozu arttıkça kalıcı yanıt oranlarının arttığı gözlenmiştir^[15,16]. Benzer şekilde farklı IFN dozlarıyla yapılan indüksiyon ve ribavirin kombinasyonlarıyla standart kombi-

ne tedavilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda kalıcı yanıt oranlarının yüksek doz indüksiyon tedavisiyle ilişkili olduğu görülmektedir^[17,18]. Tüm bu gelişmelere karşın KCH'nin IFN- α veya IFN- α + ribavirin kombinasyon tedavisi ile ilgili kesin doz ve süreyi saptayacak çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır^[6-8].

Bu çalışmada, daha önce tedavi görmemiş KCH'li olguların bir kısmına IFN- α ile indüksiyon tedavisi, bir kısmına ise IFN- α + ribavirin kombinasyon tedavisi verilerek, her iki tedavi protokolünün karaciğer fonksiyon testleri, virolojik göstergeler ve karaciğer histopatolojisindeki değişimler üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Hasta Seçim Kriterleri

Çalışma Nisan 1999-Ocak 2002 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Gevher Nesibe Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çalışmayla ilgili EÜTF Etik Kurul onayı alınmış olup, bu çalışmaya 18-65 yaş grubunda, daha önce tedavi görmemiş KCH tanısı konulan 38 hasta alındı. Ardışık olarak olguların yarısına indüksiyon tedavisi, diğer yarısına IFN- α + ribavirin kombinasyon tedavisi verilerek, her iki tedavi protokolünün karaciğer fonksiyon testleri, virolojik göstergeler ve karaciğer histopatolojisindeki değişimler üzerine etkileri karşılaştırıldı. KCH enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik olgularda serum anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği ile beraber, serum aminotransferaz değerlerinin tedaviden önce ve en az dört hafta arayla yapılan iki ölçümde normal üst sınırın 1.5 katından fazla olması, tedavinin başlamasından en çok altı ay öncesinde karaciğer biyopsisinde KCH ile

uyumlu patolojik bulguların görülmesi olarak tanımlandı^[19-22]. KCH tanısı alan, IFN- α indüksiyon ve kombinasyon tedavileri için bilinen klasik kriterlere uygun olan hastalar çalışmaya alındı^[19,20,23].

Hastalarda infeksiyon etkeninin olası bulaş yolunu saptayabilmek için; kan ve kan ürünleri transfüzyonu, delici-kesici alet yaralanmaları, diş tedavisi, her türlü cerrahi işlem, intravenöz (IV) ilaç kullanımı ve şüpheli cinsel ilişki öyküleri sorgulandı.

Tedavi Grupları

İndüksiyon grubu: İlk dört hafta günlük 5 MU, takiben haftada üç gün 5 MU IFN- α -2b (Intron A Schering Plough Corporation) toplam 12 ay süreyle subkütan olarak verildi.

Kombinasyon grubu: Haftada üç gün 3 MU IFN- α -2b (Intron A Schering Plough Corporation) subkütan + ribavirin (Rebetol Schering Plough Corporation) 75 kg'dan hafif olanlara 1000 mg/gün, 75 kg'dan ağır olanlara 1200 mg/gün dozda, oral olarak, 12 ay süreyle verildi.

Tedaviye Yanıt Kriterleri

Yanıtsız: İndüksiyon tedavi protokolüne alınan hastalarda tedavinin üçüncü ayı sonunda serum alanın aminotransferaz (ALT) seviyelerinin normalden yüksek olması ve serum HCV-RNA değerlerinin negatifleşmemesi olarak tanımlandı. Kombinasyon tedavi protokolüne alınan hastalarda ise tedavinin altıncı ayı sonunda serum ALT seviyelerinin normalden yüksek olması ve HCV-RNA'nın negatifleşmemesi olarak tanımlandı^[24]. Bu durumda olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Kısmi yanıt: İndüksiyon tedavisi alan hastalarda üçüncü, kombinasyon tedavisi alan hastalarda ise altıncı ayın sonunda serum aminotransferaz seviyelerinin normalleşmesi (biyokimyasal yanıt) veya HCV-RNA'nın negatifleşmesi (virolojik yanıt) olarak tanımlandı. Bu durumda olan hastalarda tedavi süreleri 12 aya tamamlandı.

Tedavi sonu tam yanıt: Oniki aylık tedavi bitiminde ALT düzeyinin normale inmesi ve HCV-RNA negatifliğinin gerçekleşmesi olarak tanımlandı^[24].

Kalıcı (devamlı) yanıt: Tedavi bitiminde mevcut normal ALT ve HCV-RNA negatifliğinin takip eden en az altı aylık sürede değişmemesi olarak tanımlandı^[24].

Relaps (nüks): Tedavinin tamamlanmasından itibaren altı aylık takip döneminde, tedavi sırasında negatifleşen serum HCV-RNA'sının pozitifleşmesi ve/veya normal ALT değerlerinin yükselmesi olarak tanımlandı^[24].

Laboratuvar Testleri

Çalışmaya alınan hastalarda tedavi başlangıcında ve takip döneminde EÜTF Merkez Laboratuvarı'nda tam kan sayımı, total biyokimya ve tam idrar tahlili, ayrıca tüm hastalarda tedavi öncesinde protein elektroforezi, ferritin, hepatit göstergeleri ve batin ultrasonografisi rutin olarak yapıldı. HBsAg, anti-HBs, anti-HBc (total), anti-HBc-IgM, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV (total) (hepsi için Abbott AxSYM System, Germany ve Bio-3 Giuliana Diagnostici S.r.l. Italy) ELISA yöntemi ile çalışıldı. Anti-HCV pozitif tespit edilen hastalarda HCV-RNA testi 01 Haziran 2001 tarihine kadar hastanemiz dışında çeşitli merkezlerde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazlı kalitatif yöntemlerle çalışıldı. Bu tarihten itibaren EÜTF Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda "PCR bazlı ABI Prism 7700 sequence detector" (Perkin Elmer Corp./Applied Biosystems Foster City, CA) yöntemi ile kantitatif çalışıldı.

Karaciğer Biyopsilerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastalara çalışma başlangıcından önceki altı ay içerisinde ve tedavi sonlandırıldıktan altı ay sonra Menghini (Braun Melsungen AG) karaciğer iğne biyopsi seti kullanılarak perkütan karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi için hastalara gerekli açıklama yapıldıktan sonra yazılı olarak izin alındı ve biyopsi materyali EÜTF Patoloji Anabilim Dalı'nda aynı patolog tarafından değerlendirildi. Başlangıç ve kontrol karaciğer biyopsileri Knodell histolojik aktivite indeksi (HAI)'ne göre skorlandı. Kronik aktif hepatit periportal sahaya taşan portal iltihabi infiltrasyon ve köprüleşme nekrozu ("bridging" nekroz: KN), intralobuler dejenerasyon (İD) ve fokal nekroz (FN), portal inflamasyon (PI) ile portal mesafeden hepatik parankime ilerleyen fibrozisin derecesine göre değerlendirildi.

Hastaların Takibi ve Değerlendirilmesi

Hastalar tedavi süresince her ay ve tedavi bitiminden sonra üç ayda bir olmak üzere altıncı aya kadar fizik muayene ve çeşitli laboratuvar testleriyle (periferik kan bulguları, biyokimyasal parametreler) izlendi. Tedavinin birinci, üçüncü, altıncı, onikinci aylarında ve takibin altıncı ayında HCV-RNA çalışıldı.

Tedaviye alınan yanıtlar kısmi yanıt (biyokimyasal veya virolojik yanıt), tedavi sonu tam yanıt, kalıcı yanıt, yanıtsızlık ve relaps olarak değerlendirildi. Her iki tedavi grubunda ilaç yan etkileri ve gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Niteliksel değişkenlerde gruplar arası farkın belirlenmesinde ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Sürekli sayısal değişkenlerde, gruplar arası farkın incelenmesinde Student's t-test, grup içi değişkenlerin analizinde paired t-testi, grup içlerinde başlangıç, birinci ay, üçüncü ay, altıncı ay ve takibin altıncı ayındaki değişimin incelenmesinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Kesikli sayısal değişkenlerde gruplar arası farkın incelenmesinde Mann-Whitney U testi, grup içilerindeki farkın incelenmesinde Wilcoxon "signed rank" testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki incelemesinde korelasyon analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki tedavi grubu ara-

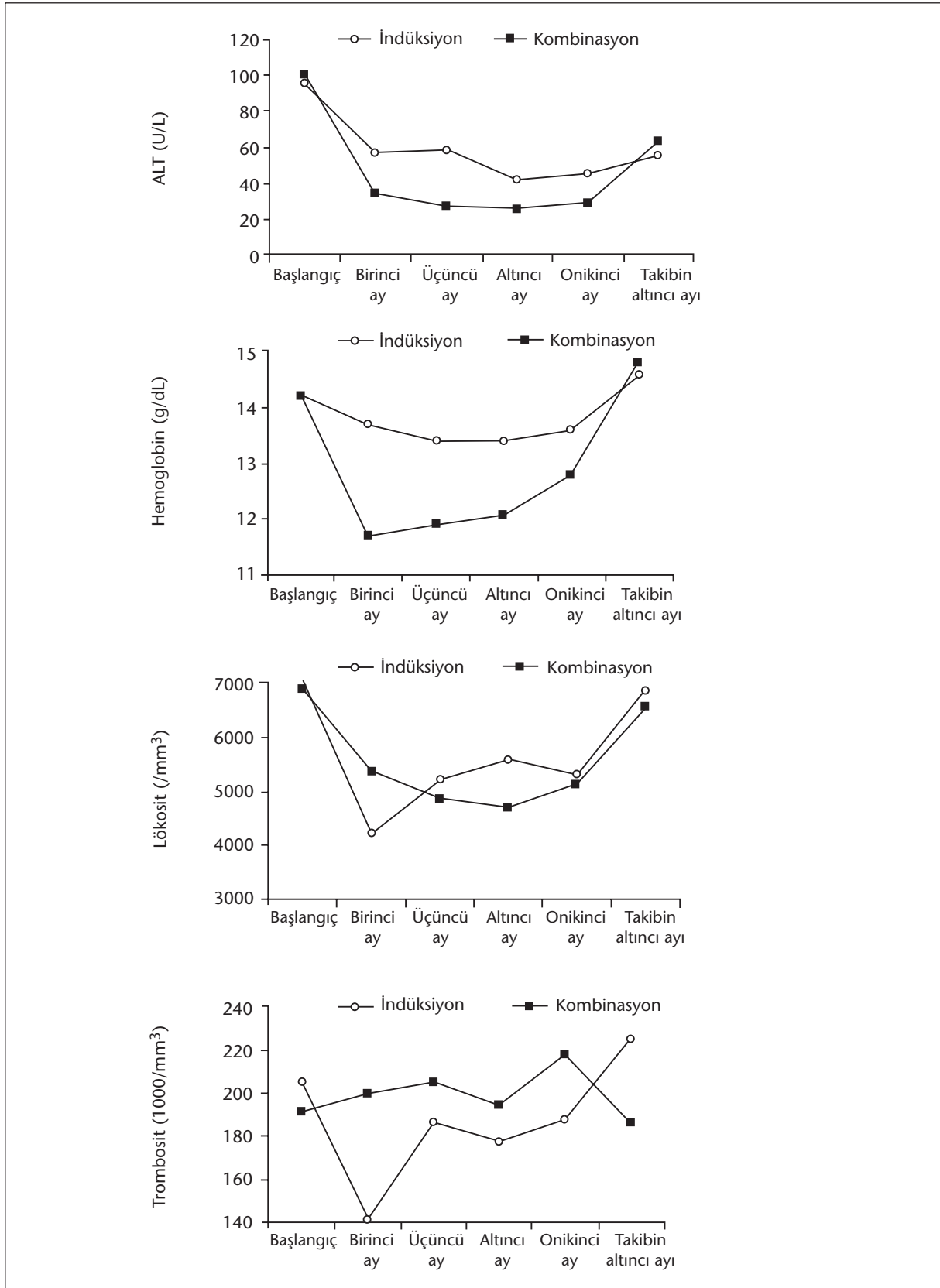
sında cinsiyet, yaş, ağırlık, infeksiyon etkeninin olası bulaş yolu, ALT, hemoglobin, beyaz küre, trombosit ortalamaları ve HAI ortancası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$). İnfeksiyon etkeninin hastaların %94.7'sinde parenteral yol ile bulaştığı saptandı. Hastaların hepsinde HCV-RNA düzeyleri kantitatif olarak çalışlamadığı için ortalama bir değer vermek mümkün olmadı.

İlaç yan etkileri nedeniyle indüksiyon grubunda 1 (%5.2) hasta, kombinasyon grubunda 5 (%26.3) hasta, çalışma protokolüne uyumsuzluk nedeniyle indüksiyon ve kombinasyon gruplarında birer hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışma süresince her iki tedavi grubundaki hastalarda gözlenen ALT, hemoglobin, beyaz küre ve trombosit düzeylerindeki değişimler grafiklerde şematize edilmiştir (Şekil 1). Tedavi süresince her iki grup karşılaştırıldığında, birinci ay sonunda indüksiyon grubunda beyaz küre ve trombosit, kombinasyon grubunda ise ALT ve hemoglobin değerlerindeki azalma daha belirgindi ($p < 0.05$). Kombinasyon grubundaki hastalarda tedavinin

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların başlangıç özellikleri

Hastaların özellikleri	İndüksiyon grubu (n= 19)		Kombinasyon grubu (n= 19)		χ^2	p
	Sayı	%	Sayı	%		
• Kadın	13	68.4	14	73.7	0.128	> 0.05
• Erkek	6	31.6	5	26.3		
• İnfeksiyonun olası bulaş yolu					2.111	> 0.05
Parenteral bulaş	17	89.5	19	100		
Nonparenteral bulaş	1	5.3	0	0		
Bilinmeyen	1	5.3	0	0		
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	t	p
• Yaş (yıl)	47.0	10.7	48.5	7.4	0.512	> 0.05
• Ağırlık (kg)	70.3	12.2	73.3	13.5	0.719	> 0.05
• ALT (U/L)	95.7	35.9	99.8	52.3	0.282	> 0.05
• Hemoglobin (g/dL)	14.2	1.7	14.2	1.4	0.065	> 0.05
• Beyaz küre (mm ³ 'te)	7051.6	1924.7	6879.0	1211.3	0.331	> 0.05
• Trombosit (mm ³ 'te)	205050.0	46508.0	191947.0	70756.0	0.675	> 0.05
	Ortanca	Min-Mak	Ortanca	Min-Mak	U	p
• HAI	5	3-13	6	3-10	148.5	> 0.05
PN ve KN	1	1-6	1	1-3	175.0	> 0.05
İD ve FN	1	0-1	1	0-1	161.5	> 0.05
PI	2	1-3	3	1-3	116.5	< 0.05
Fibrozis	1	0-3	1	0-3	176.0	> 0.05

SD: Standart sapma, $\bar{x}$: Aritmetik ortalama, HAI: Histolojik aktivite indeksi, PN ve KN: Piecemeal nekroz ve köprüleşme nekrozu, İD ve FN: İntralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz, PI: Portal inflamasyon.



Şekil 1. Tedavi gruplarında laboratuvar değerlerindeki değişimler.

üçüncü ayında ALT ve hemoglobin, altıncı ayında ise yalnızca hemoglobin değerlerindeki azalma indüksiyon grubuna göre daha belirgindi ($p < 0.05$). Tedavi sonunda ve takibin altıncı ayında ise ortalama ALT ve hematolojik değerler karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Tedavi süresince her iki grupta ALT değerleri bakımından birinci ayda belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş kombinasyon grubunda altıncı aya kadar kısmen devam etmiştir. İndüksiyon grubunda ise birinci ay sonu değerlerine benzer kalmıştır. Tedavinin altıncı ayından sonra ALT değerleri tedavi sonuna kadar her iki grubun hastalarında da hafif artış göstermiştir, ancak tedavi kesildikten sonra kombinasyon grubunda ALT değerlerinde belirgin artış olmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 3'te her iki grupta ALT düzeyleri normal sınırlara inen hastaların karşılaştırmalı sonuçları görülmektedir. İndüksiyon grubunda tedavinin birinci, üçüncü, altıncı, onikinci ve takibin altıncı aylarında ALT değerleri normal düzeylere inen hasta oranları açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Kombinasyon grubunda tüm kontrol dönemlerinde ALT düzeyi normal olan hasta yüzdesi, indüksiyon grubuna

göre daha yüksek olmakla beraber aradaki farklar istatistiksel açıdan önemsiz bulundu ($p > 0.05$).

Tablo 4'te her iki gruptaki hastalarda virolojik yanıt oranları görülmektedir. İndüksiyon grubunda birinci, üçüncü, altıncı ve takibin altıncı ayındaki virolojik yanıt oranları, kombinasyon grubuna göre daha yüksek olmakla beraber aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Onikinci aydaki virolojik yanıt oranı ise kombinasyon grubunda indüksiyon grubuna göre yüksek olmakla beraber bu fark da istatistiksel açıdan önemsizdi ($p > 0.05$).

Her iki grubun başlangıç ve kontrol karaciğer biyopsilerinin toplam HAI'deki düzelme oranları karşılaştırıldığında, kombinasyon grubundaki düzelme daha belirgindi ($p > 0.05$). İndüksiyon grubunda İD ve FN, kombinasyon grubunda PN ve KN'de başlangıç biyopsilerine göre anlamlı düzelme gözlemlendi ($p < 0.05$). Hastaların tedavi sonu HAI'lerindeki düzelme oranları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5). Kontrol biyopsileri yapılan 24 hastanın 19 (%79.2)'unda toplam HAI skoru başlangıca göre azalmış, 5 (%20.8)'inde artmıştı. İndüksiyon grubunda tedavi sonrası kontrol karaciğer biyopsisi yapılan 13 hastanın 10 (%76.9)'unda HAI

Tablo 2. Tedavi gruplarındaki hastaların aylara göre ortalama ALT düzeyleri

Tedavi ve takip dönemi	İndüksiyon grubu ($\bar{x} \pm SD$)	Kombinasyon grubu ($\bar{x} \pm SD$)	t	p
• Başlangıç	95.7 $\pm$ 35.9	99.8 $\pm$ 52.3	0.282	> 0.05
• Birinci ay sonu	56.9 $\pm$ 40.2	34.1 $\pm$ 28.4	2.005	< 0.05
• Üçüncü ay sonu	58.2 $\pm$ 58.5	27.3 $\pm$ 22.1	2.076	< 0.05
• Altıncı ay sonu	42.1 $\pm$ 44.0	25.9 $\pm$ 18.4	1.282	> 0.05
• Onikinci ay sonu	45.1 $\pm$ 39.4	29.4 $\pm$ 22.8	1.282	> 0.05
• Takibin altıncı ayı	55.4 $\pm$ 45.0	63.3 $\pm$ 54.3	0.416	> 0.05

Tablo 3. Gruplar arasında biyokimyasal yanıtların karşılaştırılması

Tedavi ve takip dönemi	ALT değerleri normal olan hastalar				χ^2	p
	İndüksiyon grubu		Kombinasyon grubu			
	Sayı/n	%	Sayı/n	%		
• Birinci ay	7/18	38.9	14/19	73.7	3.252	> 0.05
• Üçüncü ay	9/18	50.0	13/16	81.3	Fisher	> 0.05
• Altıncı ay	10/15	66.7	13/14	92.9	Fisher	> 0.05
• Onikinci ay	9/14	64.3	12/13*	92.3	Fisher	> 0.05
• Takibin altıncı ayı	7/14	50.0	7/13*	53.8	0.000	> 0.05

Cochran Q testi: İndüksiyon grubu 5.231 ($p > 0.05$), kombinasyon grubu 14.857 ($p < 0.05$).

* Mc Nemar testi: Kombinasyon grubunda tedavinin onikinci ayı ile takibin altıncı ayındaki sonuçlar karşılaştırıldı ($p < 0.05$).

Tablo 4. Gruplar arasında virolojik yanıtların karşılaştırılması

Tedavi ve takip dönemi	HCV-RNA negatifliği olan hastalar				χ^2	p
	İndüksiyon grubu		Kombinasyon grubu			
	Sayı/n	%	Sayı/n	%		
• Birinci ay	12/18	66.7	12/19	63.2	0.000	> 0.05
• Üçüncü ay	13/18	72.2	10/16	62.5	0.056	> 0.05
• Altıncı ay	11/15	73.3	10/14	71.4	Fisher	> 0.05
• Onikinci ay	11/14	78.6	11/13	84.6	Fisher	> 0.05
• Takibin altıncı ayı	10/14	71.4	9/13	69.2	Fisher	> 0.05

Cochran Q testi: İndüksiyon grubu 1.474 (p> 0.05), kombinasyon grubu 2.667 (p> 0.05).

Tablo 5. Her iki tedavi grubunda tedavi sonu tam ve kısmi yanıt veren hastaların histopatolojik olarak değerlendirilmesi

	İndüksiyon grubu (n= 13)						Kombinasyon grubu (n= 11)					
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		z	p	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		z	p
	Ort	Min-Mak	Ort	Min-Mak			Ort	Min-Mak	Ort	Min-Mak		
• HAİ	5	3-3	4	0-11	-1.336	> 0.05	7	3-10	4	1-9	-1.873	> 0.05
PN ve KN	1	1-6	1	0-4	-1.300	> 0.05	1	1-3	1	0-3	-2.392	< 0.05
İD ve FN	1	0-1	0	0-1	-2.449	< 0.05	1	0-1	1	0-1	-1.000	> 0.05
PI	2	1-3	2	0-3	-0.992	> 0.05	3	1-3	2	0-3	-1.606	> 0.05
Fibrozis	1	0-3	0	0-4	-0.690	> 0.05	1	0-3	1	0-3	-0.000	> 0.05

HAİ: Histolojik aktivite indeksi, PN ve KN: Piecemeal nekroz ve köprüleşme nekrozu, ID ve FN: Intralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz, PI: Portal inflamasyon.

skorunda azalma görülürken, kombinasyon grubunda 11 hastanın 9 (%81.8)'unda HAİ skorunda azalma saptanmıştır (p> 0.05). Tablo 6'da görüldüğü gibi her iki grupta hastaların tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik değerlendirmesi, uygulanan tedavi rejiminden bağımsız ele alındığında HAİ, PN ve KN, ID ve FN, PI skorlarındaki azalma istatistiksel olarak an-

lamlı (p< 0.05), fibroziste gözlenen azalma ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p> 0.05). Kontrol biyopsileri yapılan 24 hastanın 19 (%79.2)'unda toplam HAİ skoru başlangıca göre azalmış, 5 (%20.8)'inde artmıştı.

Tablo 7'de her iki gruptaki tedavi sonuçları görülmektedir. Kombinasyon grubunda tedavi sonu

Tablo 6. Tedaviden bağımsız olarak tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesi

	Tedavi öncesi (n= 24)		Tedavi sonrası (n= 24)		z	p
	Ortanca	Min-Mak	Ortanca	Min-Mak		
• HAİ	5	3-13	4	1-11	-2.236	< 0.05
PN ve KN	1	1-6	1	0-4	-2.665	< 0.05
ID ve FN	1	0-1	0.5	0-1	-2.530	< 0.05
PI	3	1-3	2	0-3	-1.936	< 0.05
Fibrozis	1	0-3	1	0-4	-0.516	> 0.05

HAİ: Histolojik aktivite indeksi, PN ve KN: Piecemeal nekroz ve köprüleşme nekrozu, ID ve FN: Intralobuler dejenerasyon ve fokal nekroz, PI: Portal inflamasyon.

Tablo 7. Gruplar arasında tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

	İndüksiyon grubu		Kombinasyon grubu		χ^2	p
	Sayı/n	%	Sayı/n	%		
• Yanıtsız	3/18	16.7	0/14	0	Fisher	> 0.05
• Kısmi yanıt	8/18	44.4	5/14	35.7	0.019	> 0.05
• Tedavi sonu tam yanıt	7/17	41.2	10/13	76.9	2.516	> 0.05
• Kalıcı yanıt	6/17	35.3	6/13	46.2	0.051	> 0.05
• Relaps (nüks)	1/7	14.3	4/10	40.0	Fisher	> 0.05

tam yanıt, kalıcı yanıt ve relaps oranları indüksiyon grubuna göre daha yüksek olmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). İndüksiyon grubunda gözlenen %14.3'lük relaps oranı, kombinasyon grubunda görülen %40'luk orandan çok daha az olmasına karşın bu oran da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı indüksiyon ve kombinasyon gruplarında en sık gözlenen yan etkiler sırasıyla influenza benzeri semptomlar (%100-100), iştahsızlık, dispepsi, bulantı, karın ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar (%89.5-78.9), alopesi ve kaşıntı gibi dermatolojik semptomlar (%89.5-89.5) ve anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk gibi psikiyatrik semptomlar (%42.1-15.8) idi, ancak yan etkilerin görülme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). İndüksiyon grubunda bir hastada trombosit sayısı $< 70.000/\text{mm}^3$ olduğu için IFN dozu geçici olarak %50 azaltıldı. Kombinasyon grubunda tedavinin ikinci haftası ile üçüncü ayı arasında dört hastada hemoglobin değeri 10 g/dL'nin altına düştüğü için ribavirin dozu %50 azaltıldı. Bu hastaların sadece bir tanesinde doz azaltılmasına olumlu cevap alındı ve tam doza geçildi. Kombinasyon grubunda bir hasta hipotiroidi, bir hasta vertigo ve 3 (%15.8) hasta anemi (hemoglobin değeri < 8.5 g/dL), indüksiyon grubunda ise bir hasta ciddi depresyon nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

TARTIŞMA

KCH'nin uzun dönemde siroz ve HSK gelişme riskinin olması ve dolayısıyla mortalite oranının artışı tedavi konusunda yoğun çalışmaların yapılmasına neden olmaktadır. Son yıllara kadar IFN- α KCH'li olgularda kullanılan tek ilaçtı. Ne yazık ki bu tedavi hastaların çok az bir bölümünde etkili olmaktadır. Yapılan çalışmalar hastalığın tedavisi için daha etkili bir antiviral tedavinin gerekliliğini ortaya koymuştur^[25]. Daha önceden tedavi almamış veya standart

dozda tek başına IFN- α tedavisine yanıtsız KCH'li hastalarda, IFN- α dozunun ve tedavi süresinin artırılması ile olumlu biyokimyasal ve virolojik yanıtların sağlandığı gösterilmiştir^[8,9,26,27]. Bu çalışmaların sonuçları KCH'nin tedavisinde günlük yüksek doz IFN- α uygulanarak HCV-RNA'nın dolaşımdan erken temizlenmesinin, kalıcı virolojik yanıtı arttıracak görüşünü doğurmuştur. Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma KCH'li hastaların tedavisinde IFN- α + ribavirin kombinasyon tedavisinin standart dozda (haftada üç gün 3 MU) IFN- α 'nın tek başına kullanımına göre hem biyokimyasal ve virolojik kalıcı yanıt oranlarını arttırdığı hem de relapsların daha az olduğunu göstermiştir^[12,13,28,29].

Yapılan çalışmada KCH'nin tedavisi konusunda yoğun tartışmaların sürmesi nedeniyle farklı iki tedavi protokolünün karşılaştırılmasını amaçladık. Bu nedenle önceden tedavi almamış KCH'li olgularda indüksiyon tedavisi ile kombinasyon tedavisinin biyokimyasal, virolojik, histopatolojik etkinliklerini karşılaştırdık. Her iki gruba alınan hastaların tedavi öncesi genel özellikleri benzerdi. İndüksiyon grubunda olguların %16.7'si yanıtsız kabul edildi ve çalışmadan çıkarıldı. Kombinasyon grubunda ise altıncı ayda yapılan değerlendirmede yanıtsız hasta yoktu. HCV-RNA negatifleşmesi tedavinin birinci ve üçüncü aylarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da indüksiyon grubunda belirgin olarak yüksekti. Tedavinin altıncı ayında bu oranlar benzer iken, onikinci ayda kombinasyon grubunda virolojik yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi ribavirin ve IFN'nin birlikte kullanımı ile geç viral klerensin olabileceğini, dolayısıyla KCH'li olgularda değerlendirmenin tedavinin altıncı ayında yapılması gerektiği görüşünü desteklemektedir^[13,29,30].

Çalışmamızda biyokimyasal yanıt oranları incelendiğinde, tedavi süresince kombinasyon grubunda ki ALT düzeyi normal olan olguların oranlarının in-

düksiyon grubundaki hastalara göre daha fazla olduğu saptandı. Buna karşın tedavi kesildikten sonra hem indüksiyon hem de kombinasyon grubunda bulunan hastaların ALT değerlerinde yükselme görüldü. Bu yükselme kombinasyon grubunda daha belirgindi. Kombinasyon grubunda takibin altıncı ayında gözlenen ALT artışı tedavi sonu ALT düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kombinasyon grubunda ALT düzeylerindeki bu belirgin yükselme ribavirinin kesilmesinden kaynaklanabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada da ribavirinin ALT değerlerinin normalleşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir^[11]. Buna karşın ribavirinin KCH'nin tedavisindeki tam etki mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Bu ilacın in vitro guanozin nükleotidlerin deplesyonu, RNA bağımlı RNA polimerazın inhibisyonu gibi etkilerinin in vivo geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Ribavirin tek başına HCV'ye karşı antiviral etkisi az olan, ancak IFN ile birlikte kullanıldığında etkisi artan bir ilaçtır^[10,13,25,31]. Bu nedenle araştırmacılar IFN- α + ribavirin kombine tedavisinin sinerjistik antiviral etkilerinin olduğunu ve KCH'de tedavi başarısını arttırdığını öne sürmektedirler.

Çalışmada indüksiyon grubunda %41.2, kombinasyon grubunda ise %76.9 oranlarında tedavi sonu tam yanıt alınmıştır. Tedavi bitiminde sağlanan normal ALT ve negatif HCV-RNA değerinin takip eden en az altı aylık sürede değişmemesi olarak kabul edilen kalıcı (devamlı) yanıt oranları indüksiyon grubunda %35.3 iken, kombinasyon grubunda %46.2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre KCH'li olgularda kombinasyon tedavisinin indüksiyon tedavisine göre hem tedavi sonu yanıt hem de kalıcı yanıt açısından üstün olduğu gözlenmiştir. Özellikle tedavi sonu tam yanıt oranı kombinasyon grubunda indüksiyon grubuna göre yaklaşık iki kat daha yüksekti. Bu yüksekliğe rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak önemli farkın olmaması veri azlığından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda tedavi sonu virolojik ve biyokimyasal yanıt oranları ayrı ayrı değerlendirildiğinde kombinasyon tedavisinin, indüksiyon tedavisine göre üstünlüğü dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmadaki ilginç bir sonuç indüksiyon grubunda relaps oranının %14.3 bulunmasına karşın kombinasyon grubunda bu oranın %40 olmasıydı. Kombinasyon grubunda kalıcı yanıt oranı indüksiyon grubuna göre yüksek olmakla beraber, relaps oranı indüksiyon grubundan yaklaşık üç kat fazlaydı. Tedavi sonu tam ve kalıcı yanıtlar açısından kombinasyon tedavisinin daha başarılı olmasına karşın relaps oranının yüksek olması, kombinasyon tedavisinde tedavi süresince virolojik

yanıt oranlarının genel olarak indüksiyon grubundan düşük olması ile açıklanabilir. Bu konuda yapılabilecek bir diğer yorum kombinasyon grubunda tedavi süresince indüksiyon grubuna göre biyokimyasal yanıtın daha iyi olmasına karşın, tedavi kesildikten sonra ALT düzeylerinde hızla yükselişin gözlenmesidir. Bunun nedeni büyük olasılıkla ribavirinin ALT düzeyleri üzerine olan olumlu etkisinin kaybolmasıdır.

Literatürlerde KCH'nin indüksiyon veya kombinasyon tedavisi ile ilgili çalışmalarda tedavi dozu, süresi ve yanıt parametreleri açısından farklı kriterlerin kullanılmış olması, yapılan çalışma sonuçlarının benzer çalışmalarla karşılaştırılmasını güçleştirmektedir^[15-18,29,32-34]. Kombinasyon tedavisiyle düşük doz indüksiyon monoterapisini karşılaştıran bir çalışmada iki grup arasında tedavi sonu tam ve kalıcı yanıt oranları açısından anlamlı fark bulunamamıştır^[34]. Başka bir çalışmada ise indüksiyon ve ribavirin kombinasyonunun erken virolojik yanıtlar açısından klasik kombinasyon tedavisinden daha üstün olduğu saptanmış, ancak kalıcı yanıt oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir^[18]. Öte yandan farklı dozlarda indüksiyon tedavileriyle birlikte ribavirin kombinasyonunun uygulandığı çalışmada yüksek doz indüksiyon tedavisinin kalıcı yanıt oranlarını arttırdığı görülmüştür^[17].

Yapılan birçok çalışmada karaciğerin histopatolojik inflamasyon değerlendirmesinde en az iki puanlık azalma olarak tanımlanan histolojik düzelmenin en iyi IFN- α + ribavirin kombinasyonu ile alındığı belirtilmiştir^[13,28,29,31]. Çalışmamızın sonuçları HAI skorunda azalma açısından gruplar arasında fark saptanmasa da kombinasyon tedavisinin karaciğer histopatolojisi üzerine monoterapidenden daha olumlu katkı sağladığını göstermektedir. Relaps oluşan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karaciğer biyopsileri karşılaştırıldığında, indüksiyon grubunda relaps gösteren bir hastanın HAI'sinde düzelme yokken, kombinasyon grubunda relaps gösteren dört hastanın üçünde HAI'de düzelme olmuştur. Literatür verilerine ve bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak KCH'nin tedavisinde daha fazla histopatolojik iyileşme sağlanıp sağlanmadığını görmek için yüksek doz IFN- α ile ribavirinin birlikte kullanımının araştırılması yararlı olabilir. Çünkü böyle bir kombinasyonda yüksek doz IFN kullanımı ile IFN'nin bilinen potansiyel antifibrotik ve antiproliferatif etkileri arttırılabilir, ayrıca ribavirin eklenmesi ile elde edilen immünomodülatör etki de bu duruma olumlu katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda indüksiyon grubunda bir, kombinasyon grubunda beş hasta ilaç yan etkileri nedeniyle

le çalışma dışında bırakılmıştır. Tedavinin birinci ayında kombinasyon grubunda hemoglobinin, indüksiyon grubunda beyaz küre ve trombosit değerlerindeki belirgin azalmanın nedenleri, kombinasyon grubunda ribavirin, indüksiyon grubunda ise uygulanan günlük yüksek doz IFN- α tedavisidir. Günlük verilen IFN- α tedavisinin sonlandırılması ve haftada üç gün uygulanması ile indüksiyon grubunda beyaz küre ve trombosit değerlerindeki hızlı düşüş durmuştur. Sonuç olarak yapılan çalışmada KCH'de 5 MU IFN- α ile yapılan indüksiyon tedavisinin güvenli olduğu ve kabul edilebilir yan etkilere neden olduğu söylenebilir. Kombinasyon grubunda ise sadece ortalama hemoglobin ve beyaz küre değerlerinde azalma görüldü, ancak hastaların %26.3'ünde ilaç yan etkileri nedeniyle tedavinin kesilmesi ve dolayısıyla bu hastaların çalışmadan çıkarılması gerçekten yüksek bir orandır. Özellikle hastaların üçünde (%15.8) anemi nedeniyle tedavinin kesilmesi ribavirinin azımsanmayacak ölçüde anemi yapıcı etkisini ve dolayısıyla hemoglobinin düzeyinin tedavi süresince çok dikkatli takip edilmesi gerekliliğini vurgulamak açısından önemlidir.

Sonuç olarak yapılan çalışmada; kombinasyon grubunda tedavi sonu tam yanıt ve kalıcı yanıt oranları indüksiyon grubuna göre daha yüksek bulunmuştur, ancak indüksiyon grubunda gözlenen relaps oranı, kombinasyon grubuna göre çok daha düşüktür. Bu veriler KCH'de yüksek doz indüksiyon tedavisi ile birlikte ribavirin uygulanmasının, hem tek başına yüksek doz IFN tedavisinden hem de standart IFN dozlarıyla birlikte uygulanan ribavirin tedavisinden çok daha yüksek kalıcı virolojik, biyokimyasal yanıtlara ve daha iyi histolojik düzelmeye yol açabileceği kanısını doğrulamıştır. Bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren, randomize ve kontrollü çalışmaların yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:2-10.
2. Terrault NA, Wright TL. Viral hepatitis A through G. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, Klein S (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998:1123-70.
3. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y, Dinçer D, Beşışık F. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. *Türk Gastroenteroloji Dergisi* 1998;2:113-5.
4. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:21-8.
5. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al. A comparison of three interferon alpha-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1995;332:1457-62.
6. Chemello L, Pontisso P, Rose KA, et al. The long-term response (LTR) to interferon alpha (IFN-2a) in chronic hepatitis C is influenced by dose and duration of treatment and by the HCV serotype. *J Hepatol* 1993;18:510.
7. Ferenci P, Stauber R, Steindl-Munda PS, et al. Interim analysis of a randomized controlled trial of combination of ribavirin and high dose interferon- α in interferon non-responders with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 1999; 6:53-8.
8. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: Effects of dose and duration. *Hepatology* 1996;24:778-9.
9. Lindsay KL, Davis GL, Schiff ER, et al. Response to higher doses of interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis C: A randomized multicenter trial. *Hepatology* 1996;24:1034-40.
10. Reichard O, Schvarcz R, Weiland O. Therapy of hepatitis C: Alpha interferon and ribavirin. *Hepatology* 1997;26:108-11.
11. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991; 337:1058-61.
12. Brillanti S, Garson J, Foli M, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alpha for interferon alpha-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994;107:812-7.
13. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
14. Bekkering FC, Stalgis C, McHutchison JG, Brouwer JT, Perelson AS. Estimation of early hepatitis C viral clearance in patients receiving daily interferon and ribavirin therapy using a mathematical model. *Hepatology* 2001;33:419-23.
15. Senturk H, Ersoz G, Ozaras 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.
16. Di Marco V, Ferraro D, Almasio P, et al. Early viral clearance and sustained response in chronic hepatitis C: A controlled trial of interferon and ribavirin after high-dose interferon induction. *J Viral Hepat* 2002;9:354-9.
17. Ferenci P, Brunner H, Nachbaur K, et al. Australian Hepatitis Study Group. Combination of interferon induction therapy and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:1006-11.
18. Perez R, Jimenez M, Crespo J, et al. Comparative study of the efficacy of an induction dose of interferon-alpha 2b with ribavirin compared with standard combined treatment in naive patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2003;10:437-45.
19. Saracco G, Rizzetto M. A practical guide to the use of interferons in the management of hepatitis virus infections. *Drugs* 1997;53:74-85.

20. Tong MJ, Reddy KR, Lee WM, et al. Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon: A multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology* 1997;26:747-54.
21. Hoofnagle JH. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997;26:15-20.
22. 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.
23. Sostegni R, Ghisetti V, Pittaluga F, et al. Sequential versus concomitant administration of ribavirin and interferon alpha-n3 in patients with chronic hepatitis C not responding to interferon alone: Results of a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998;28:341-6.
24. Craxi A, Camma C, Giunta M. Definition of response. European Association for the Study of the Liver International Consensus Conference on Hepatitis C Congress (2). Paris, 1999:26-7.
25. McHutchison J. Hepatitis C therapy in treatment-naive patients. *Am J Med* 1999;107:56-61.
26. Bekkering FC, Brouwer JT, Leroux-Roels G, Vlierberghe HV, Elewaut A, Schalm SW. Ultrarapid hepatitis C virus clearance by daily high-dose interferon in non-responders to standard therapy. *J Hepatol* 1998;28:960-4.
27. Ouzan D, Babany G, Valla D, Opalon P. Comparison of high initial and fixed-dose regimens of interferon alpha 2a in chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 1998;5:53-9.
28. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
29. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
30. Mangia A, Villani MR, Minerva N, et al. Efficacy of 5 MU of interferon in combination with ribavirin for naive patients with chronic hepatitis C virus: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2001;34:441-6.
31. Pol S, Nalpas B, Bourliere M, et al. Combination of ribavirin and interferon-alfa surpasses high doses of interferon-alfa alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:1338-44.
32. Steindl-Munda P, Ferenci P, Brunner H, et al. Impact of high-dose interferon induction and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C relapsing after or not responding to interferon monotherapy. *Liver Int* 2003;23:269-75.
33. 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.
34. Scotto G, Campanozzi F, D'Adduzio A, Grimaldi M, Fazio V. Interferon-alpha (IFN alpha) daily dose versus IFN alpha plus ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C patients infected by genotype 1b. *BioDrugs* 2003;17: 281-6.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Orhan YILDIZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

38039 KAYSERİ

e-mail: oyildiz@erciyes.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 17.03.2004

Kabul Tarihi: 03.09.2004