

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Aile Hekimliği

Aile Hekimi koord: Doç.Dr. Mustafa YENİGÜN

Tez Danışmanı: Uz. Dr. Abdulkadir ERGEN

**KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA
PEGİLE İNTERFERON ALFA-RİBAVİRİN KOMBİNASYON
TEDAVİSİNİN TİROİD FONKSİYONLARI, TİROİD
OTOİMMUNİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

(PROSPEKTİF ÇALIŞMA)

(UZMANLIK TEZİ)

DR MEHMET VATANSEVER

İstanbul 2008

Önsöz

Uzmanlık eğitimini aldığım Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimimiz Sayın OP. Dr.Haldun ERTÜRK'e,bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Aile hekimi koordinatörümüz ve 4.Dahiliye klinik şefi:Doç.Dr.Mustafa YENİGÜN'e Aile Hekimliği ihtisasım sırasında yetişmemde emeği geçen,beni destekleyen,gösterdiği yakın ilgi ve alakadan 3.Dâhiliye klinik şefi Sayın Doç. Dr.Abdülbaki KUMBASAR , 3.Dahiliye klinik şef yardımcısı Uz.Dr.Abdülkadir ERGEN ve 3.Dahiliye ekibine Cerrahi rotasyonum sırasında beni destekleyen, gösterdiği yakın ilgi ve alakadan dolayı 2.Cerrahi klinik şefi Doç. Dr Sefa TÜZÜN ve 2.Cerrahi ekibine Kadın Hastalıkları ve Doğum rotasyonum sırasında beni destekleyen, gösterdiği yakın ilgi alakadan dolayı Kadın hastalıkları ve Doğum klinik şefi:Doç. Dr. Ahmet ÇETİN ve tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum ekibine Psikiyatri rotasyonum sırasında beni destekleyen, gösterdiği yakın ilgi ve alakadan dolayı Prof.Dr. Hayrettin KARA ve ekibine Pediatri rotasyonum sırasında beni destekleyen, gösterdiği yakın ilgi ve alakadan dolayı Pediatri klinik şefi: Dr.Murat ELEVLİ ve tüm pediatri ekibine Tezimin hazırlanmasında başlangıçtan itibaren emeği geçen vakalarımın takibinde yardımcı olan 3.Dâhiliye klinik şef yardımcısı Uz. Dr.Abdulkadir Ergen 'e(tekrardan) Tezime katkılarından dolayı Uz. Dr.Şule Poturoğlu ve Uz. Dr.M. Kemal Serez 'e 3 yıl gibi uzun bir süre birlikte çalıştığım uzman ağabeylerim ve asistan arkadaşlarıma, Biricik anneme, Ve hayatıma anlam kazandıran eşime,yeni aramıza katılan oğluma en içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr Mehmet Vatansever
2008

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	37
ÖZET.....	40
KAYNAKLAR.....	42
KISALTMALAR.....	51

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonu dünya nüfusunun yaklaşık %3'ünü etkiler. Yani HCV ile infekte kişi sayısı 200 milyon civarındadır. Bu rakam ABD (Amerika Birleşik Devletleri) için 4 milyon (anti-HCV prevalansı %1,8), Türkiye için ise yaklaşık 700 bindir (anti HCV seroprevalansı %1.0). Tüm dünyadaki kronik karaciğer hastalığı (kronik hepatit, siroz), hepatoselüler karsinoma (HSK), karaciğer nakli adayları , karaciğer nakli olanlar ve Karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin %35 ile %75'inden HCV infeksiyonu sorumludur (1,2).

Kronik Hepatit C tedavisinde antiviral ilaç çalışmalarının geçmişi 15 yılı geçen bir süreyi bulmaktadır. Hepatit C nin güncel standart tedavisini ilk olarak interferon alfa 2a ve 2b oluşturmuştur. Daha sonra ribavirinin bulunuşu ile tek başına klasik interferonun elde ettiği % 10 luk kalıcı virolojik cevap oranı % 40 lara kadar çıkmıştır. İnterferon molekülüne polietilenglikol (PEG) eklenmesiyle elde edilen pegile interferon, Amerika Birleşik Devletleri' nde ve Avrupa' da onay almasından sonra ribavirin ile birlikte Kronik Hepatit C tedavisinde önerilen tedavi seçeneği olmuştur. Tedavi cevabı yapılan çeşitli çalışmalarda 48 hafta sonunda % 38–41, kalıcı virolojik yanıt % 46 olarak bulunmuştur (3-4). İnterferon alfa- 2a ve 2b nin pegile formülasyonu olan pegylated interferon alfa-2a ve 2b, interferon alfa 2a ve 2b nin hızlı klirensini düşürmek için geliştirilmiştir. Peginterferonun insanlardaki plazma yarılanma ömrü klasik interferonunkinden yaklaşık 10 kat daha uzun olduğu için, pegile form etkin plazma ilaç konsantrasyonlarını zaman içinde devam ettirerek interferon tedavisini kuvvetlendirmektedir. Ek olarak pegile interferondaki haftada bir doz uygulama şeması, hasta uyumunu ve yaşam kalitesini pozitif yönde etkilemektedir(5,6).

İnterferon alfa (İFN- α) ile tedavi olan hastaların çoğunda, ateş, üşüme-titreme, baş ağrısı, miyalji, artralji, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma veya ishal şeklinde, genellikle geçici olan

yan etkiler görülür. Nöropsikiyatrik etkiler olarak klinik depresyon, periferik nöropati veya mental durum değişikliği sayılabilir (7). İstenmeyen etkiler ya immunité artışı yada immunitenin uygun olmayan şekilde yönlendirilmesi sonucu gelişir (8). Uzun süreli İFN- α tedavisi ile ilişkili olarak otoimmün trombositopeni, hemolitik anemi, sarkoidoz, psöriyazisin alevlenmesi, vaskülit, diabetes mellitusun alevlenmesi ve sistemik lupus eritematozus görüldüğü bildirilmiştir (9). İstenmeyen etkiler içinde en iyi tanınanı ise otoimmün tiroid disfonksiyonudur ve interferon- α tedavisi alan hastaların %2.7-%14.3'ünde görülür (10).

Bu çalışmamızda Kronik hepatit-C li hastaların tedavisinde kullanılmakta olan peginterferon alfa-ribavirin kombinasyon tedavisinin tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Virüsün Yapısı ve Özellikleri:

Hepatit C virusu parenteral yolla bulaşan non-A non B hepatitlerinin en önemli etkenidir (11). HCV 40–50 nm büyüklüğünde lipid bir zarf taşıyan küçük bir virüstür (12). Hücre kültüründe üretilmeyişi ve serumda düşük titrelerde bulunmasından dolayı viriyonun özellikleri ayrıntılı olarak bilinmemektedir. Yakın zamanlarda HCV'nin immün elektron mikroskopi ile görüntülenmesi başariabilmiş, 55–65 nm büyüklüğünde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar taşıyan partiküller görüntülenmiştir (13) Genom özellikleri en çok flavivirüslere benzemektedir. Flaviviridae ailesi içerisindeki insan flavivirüsleri ve hayvan pestivirüslerinden ayrı olarak HCV'nin ayrı bir cins olarak ele alınması bugün kabul görmekte , hepacivirus cinsi adı altında yeni bir grupta yer almaktadır (14).

Genotip Özellikleri:

Tüm genom dizileri HCV suşları incelendiğinde Virusun genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, DNA ya da protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış , bunları grup ve alt gruplar halinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul gören bir sınıflandırmaya göre bugün bu genotiplerin ana tipleri

arap harfleri ile (1, 2, 3...), alt tipleri ise küçük latin harfleri (a, b,c...) ile anılmaktadırlar (1a, 1b, 2a....) (15). Özellikle hastalarda HCV genotip 1b ile infeksiyon ve viral yükün yüksekliği, interferona (IFN) düşük düzeyde yanıt ya da yanıtızlıkta birbirinden bağımsız faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (16). Genotipler açısından incelendiğinde, genotip 2 ve 3 ile infekte olmuş hastalarda, 1b ve 1a ile infekte olanlara göre HCV RNA'nın serum, karaciğer hatta mononükleer lökositlerden eradikasyonu belirgin bir şekilde daha fazla olmaktadır (17). Genel olarak tedaviye alınacak hastaların,viral yük ve genotiplerinin belirlenmesi; tedavinin 12. haftasında viral yükün yinelenmesi; > 2log oranında virus miktarında azalma sözkonusu ise genotipe göre 24-48 hafta süreyle sürdürülmesi şeklindedir (18).

HCV Tanısında Seroloji:

HCV ile ilgili olarak etken ile temasın, geçirilmiş infeksiyonun göstergesi olan spesifik testlerin (Anti HCV)'nin yanı sıra, var olan infeksiyonun kanıtı olarak kabul edilen antijen (HCV Ag) ya da genom (HCV RNA) incelemeleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar yıllar içinde söz konusu laboratuvar testlerinin özgüllük ve duyarlılıkları açısından oldukça önemli gelişmeler kaydedilsede, henüz mükemmelere erişildiğini; % 100 doğruluk oranına ulaşıldığını düşünmek gerçekçi bir yaklaşım olmaz.

Anti HCV araştırması:

Bu konuda, yıllar önce kullanılan birinci jenerasyon EIA (Enzim immunoassay) testlerine kıyasla önemli adımlar atılmış, yalancı pozitiflik oranı en aza indirilirken, kitlerin duyarlılığı artırılarak daha erken tanı olanağı sağlanmıştır. Özellikle belirli bir genotipe karşı hazırlanan antikörlerin, farklı genotip antijenleri ile aynı oranda reaksiyon vermeme durumu, sadece NS4 kullanıldığı eski kitlerle sorun yaratmışken ilave olarak yapısal olmayan proteinlerin (NS3,NS5) ve özellikle kor proteinlerinin test formatlarına eklenmesi ile bu sorunun üstesinden gelinmiştir. Ancak sağlanan tüm gelişmelere rağmen, özellikle ABD kaynaklı yayınlarda, pozitif Anti-HCV sonuçlarının doğrulanmaları gereği vurgulanmakta ve bu amaçla rekombinant immunoblot (RİBA) testi önerilmektedir (19).

HCV RNA Araştırması:

Bugün elimizdeki moleküler biyoloji teknikleri ile enfeksiyonun 7.-10. gününden itibaren HCV-RNA'yı serum veya plazmada saptamak olasıdır. Enfeksiyonun erken dönemdeki tanısının yanı sıra, saptanabilir düzeyde antikor oluşturamayanlarda, yenidoğandaki enfeksiyonun gösterilmesinde ve EIA pozitifliğinin doğrulanmasında kalitatif HCV RNA testleri kullanılmaktadır. Buna karşın periferik kandaki serbest virus yoğunluğuna işaret eden kantitatif HCV-RNA araştırmaları, tedaviye karar verilmesi ve özellikle tedavi etkinliğinin izlenmesinde önemli ve yaygın olarak kullanıma girmiş olan testlerdir (20).

KLİNİK ÖZELLİKLER:

AKUT HEPATİT C:

Hepatit C'nin akut dönemde tanımlanması oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni akut hepatit C olgularının (AHC) çoğunun anikterik ve subklinik seyretmesidir (21). AHC enfeksiyonun ortalama inkübasyon periyodu yedi-sekiz (iki-yirmialtı) haftadır. Kan ve kan ürünleri ile bulaşan enfeksiyonun inkübasyon periyodu daha kısa, diğer yollarla bulaştığında ise daha uzun olabilmektedir (22,23). Bu süre sonunda prodromal semptomlar nadir görülür. Bununla beraber genellikle nonspesifik semptomlar ; halsizlik, bulantı, sağ üst kadran ağrısı, koyu renkli idrar ve hastaların yaklaşık %20'sinde sarılık görülmektedir. Bu semptomlar iki-oniki hafta sürer (23). Virusla temastan sonraki yedi-yirmibirinci günlerde serumda HCV RNA, 20-150.günlerde (ortalama 50) ise özgül antikorlar saptanabilmektedir. ALT yükselmeleri genel olarak dördüncü haftadan sonra görülür. Serum ALT düzeyi genellikle 600 İU/ml'nin altında olmakla birlikte serum aminotransferazlar akut enfeksiyon sırasında dalgalanma gösterir ve % 40 hastada normalleşir (22,24).

Sonuç olarak AHC geçiren hastaların %15-20'si tam olarak iyileşmekte, geriye kalan %80-85 hasta ise kronikleşmektedir (24).

KRONİK HEPATİT C:

Kronik Hepatit C (KHC) tanısı konulan kişilerin yarısından fazlasında bu tanı ya kan bağışı esnasında ya da check-up amacıyla yapılan bir tetkikte veya herhangi bir nedene bağlanamayan yakınmalar nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda konulmaktadır. Dolayısı ile KHC tanısı konulanların yarısından fazlasında yakınma yoktur. Doğrusu kan bağışı esnasında yapılan tetkiklerde saptanan Anti-HCV pozitifliklerinin yarısından fazlasında serumda HCV RNA yoktur (25).

Kronik Hepatit döneminde en sık bildirilen semptom yorgunluktur. Bununla birlikte iştahsızlık, bulantı, halsizlik, eklem ağrıları, karın sağ tarafında huzursuzluk ya da ağrı, kaşıntı, kilo kaybı gibi bulgu ve belirtilerde bildirilmektedir. Kimi olgularda hastalığın karaciğer dışı belirtileri de ortaya çıkabilir (24). Fizik muayenede ise en sık rastlanan bulgu hepatomegalidir. Özellikle dekompanse siroz aşamasına gelmiş hastalarda kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları (palmar eritem, spider anjioma, jinekomasti, ekimozlar, kas atrofisi), kollateraller, asit gibi abdominal bulgulara rastlanabilir (22).

KHC'de Serum ALT düzeyleri genellikle normalin üç katını geçmez. Serum alkalen fosfataz ve bilirubin düzeyleri ise genellikle normal sınırlar içerisinde (24). KHC'de görüntüleme yöntemleri, genellikle tamamen normal bulunmaktadır. Siroz geliştiğinde batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografide karaciğer striktüründe değişiklikler, portal hipertansiyon geliştiğinde ise splenomegali, asit gibi bulgular saptanabilir (22).

HCV İNFEKSİYONUN DOĞAL SEYRİ:

HCV infeksiyonunun doğal seyrini tam olarak bilmek zordur. Prospektif 20-50 yıllık takip gerekir. Ancak kısmen prospektif ve büyük oranda retrospektif araştırmalarla elde edilen sonuçlar; akut HCV infeksiyonunun %80 asemptomatik (anikterik) geçirildiğini ve kronikleşme oranının da %80 civarında olduğunu göstermektedir. Kronikleşen hastaların yaklaşık %20'sinde siroz gelişir ve sirotik evredeki Hepatit C'li hastalarda Hepatoselüler karsinom (HSK) insidansı %3 civarındadır (26,27). Bazı Özellikler seyrini olumsuz etkilemekte ve siroza gidişi hızlandırmaktadır (Şekil1) (28)

Şekil 1: Kronik C hepatitinin seyrini etkileyen faktörler

Konak	infekte olunan yaş	+++
	Irk	+
	Cins	+
	HLA-DR	±
	HFE geni	±
Virus	Genotip	±
	Viral yük	±
	Bulaşma şekli	±
Kofaktörler	Alkol	+++
	HBV	++
	HIV	++
	HGV	-
	Demir yükü	±

Transfüzyon sonrası hepatit C'nin ilk on yıllık doğal seyrini araştıran, 924 hasta ile (HCVpozitif) 475 kontrol vakası (HCV negatif) içeren yeni bir çalışmada, mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamamış ve karaciğer hastalığından ölen kişilerin yarıya yakınında hepatit C yanı sıra alkol tüketimi olduğu tesbit edilmiştir (29).

Kadınlarda ve ocuklarda HCV enfeksiyonu daha selim seyirlidir. Hem akut enfeksiyonda iyileřme oranları daha yüksek (%30-45), hem de siroza ilerleme riski (%10) daha dūřüktür.(30).

HCV İNFEKSİYONUNDA TEDAVİ:

TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR:

1990'lı yılların başından günümüze kadar aşağıdaki tedavi protokolleri uygulanmıştır.

- İnterferon alfa (24 hafta süreyle)
- İnterferon alfa (48 hafta süreyle)
- İnterferon alfa + ribavirin
- Peg-interferon
- Peg-interferon + ribavirin
- İnterferon alfa + ribavirin + diğer kombinasyonlar

1) İNTERFERON ALFA: İnterferonlar, çok çeşitli aktivitelere sahip doğal hücrel proteinlerdir. İnterferon alfa (IFN- α) hedef hücrelerin yüzeyindeki yüksek afiniteli reseptörlerin üzerine spesifik olarak bağlanır. İnfekte hücrelerde 2'-5' oligoadenilat sentetaz sistemi, Mx proteinleri ve çift sarmallı RNA bağımlı protein kinaz aracılığıyla viral replikasyonu inhibe eder. İnterferon alfa (IFN- α) bunun yanı sıra immünomodülatör etki de gösterir. MHC I antijenlerinin ekspresyonunu uyarır, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T lenfositleri gibi efektör hücreleri de aktive eder.

Son olarak interferon alfa (IFN- α) sitokin kaskadı ile kompleks bir yolla etkileşir. IFN- α aynı zamanda periferde IL-1,IL-8 ve tümör nekrozis faktörü- α üretiminin inhibisyonu ve IL-10 üretiminin stimülasyonu yoluyla da anti-inflamatuvar özellikler göstermektedir(31).

2) RİBAVİRİN:KHC tedavisinde kalıcı viral yanıtı arttırmak için İFN- α ile birlikte kullanılan bir nükleozid analogudur. İFN- α ile birlikte kullanıldığında etkileşim saptanmamıştır (32,33).

Hemoliz en önemli yan etkisidir. Çoğu hastada tedavinin ilk 4-8 haftası içerisinde hemoglobin düzeyinde 2-3 gr/dl düşme olabilir. Eğer hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'nin altına inerse ribavirin dozu yarıya düşürülmeli, hemoglobin düzeyi 8,5 gr/dl'nin altına düşerse tedavi kesilmelidir (34).

3) PEG-İTERFERON: İFN- α 'nın etkinliği, kötü stabilitesi, kısa yarılanma ömrü ve immünojenitesini içeren protein özelliklerinden ötürü kısıtlı kalmaktadır. Tedavi sırasında dışarıdan verilen İFN- α konsantrasyonundaki dalgalanmaların, ilacın antiviral etkinliğini olumsuz etkilediği düşünülmektedir. İlaç konsantrasyonlarının uzun süreli hedef veya hedefe yakın idamesinin sağlanması, genellikle klinik olarak bir avantajdır. Devamlı antiviral baskı virüs replikasyonunu önlemesi ve dirençli varyantların ortaya çıkmasını engelleyebilmesi açısından, antiviral tedavide özellikle yararlıdır (35). Ek olarak pegilasyon değişikliği, sık uygulama ile ilişkili, doruk ilaç konsantrasyonlarındaki büyük değişikliklere bağlı olarak gelişen veya değiştirilmemiş proteinlerin immünojenitesine bağlanabilen istenmeyen etkileri azaltabilir (36). Peg molekülü protein değiştirici bir ajan olarak birçok önemli avantaja sahiptir. 1) inerttir, vücut içinde kendi aktivitesi yoktur; 2) suda çözünür, eklendiği terapötik İFN proteinin çözünürlüğünü ve dağılımını artırır; 3) toksik değildir (37).

İFN uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra saptanamaz düzeydedir ve bu nedenle viral aktivasyona (breakthrough) ve direnç gelişimine imkan vermektedir. Peginterferonun insanlardaki plazma yarılanma ömrü klasik interferonunkinden yaklaşık 10 kat daha uzun olduğu için, pegile form , etkin plazma ilaç konsantrasyonlarını zaman içinde devam ettirerek interferon tedavisini kuvvetlendirmektedir. Ek olarak pegile interferondaki haftada bir doz uygulama şeması, hasta uyumunu ve yaşam kalitesini pozitif yönde etkilemektedir (38).

HANGİ HASTALAR TEDAVİ EDİLMELİDİR?

Ciddi KHC olan hastaların, yani biyopside orta-ağır nekroinflamatuvar aktivite ile evre 2-3 fibrozisi (periportal fibroz septalar veya portal-portal, portal-santral fibroz bantların gelişmesi) olan kişilerin progresif bir seyirle siroza ilerleme riski yüksektir ve tedavi edilmesi gerekir. Biyopside minimal-hafif nekroinflamatuvar aktivite ve evre 0-1 arası fibrozis saptanan kişilerle, hastalığı ilerlemiş, yani siroz gelişmiş hastalarda tedavi kararının hastaya göre verilmesi görüşü saptanmıştır (39,40). ALT düzeyi normal veya normale çok yakın değerlerde (< 1.3X NÜS)

olan hastalarda tedavi kararı konusunda görüş birliği yoktur. Bu hastalarda karaciğer biyopsisinde ciddi kronik hepatit varsa tedavi edilmelidirler. Ayrıca genotip 2 veya 3 olan hastalar ALT düzeyi normal bile olsa tedaviye iyi cevap verirler. Genotip 1 veya 4 olan vakalarda ise tedaviye cevap daha zordur. Ülkemizde de hakim genotip 1b olup, tedaviye nisbeten dirençli bir hasta popülasyonuna sahip olduğumuzu bilmeliyiz (41). Hangi hastaların tedavi edilmesi konusunda AASLD (American Association for the Study of the Liver Disease) tarafından 2004 yılında yayınlanan konsensus raporunda şu ifadeler yer verilmiştir (42).

Genel Görüş Birliği Olan Hastalar :

- Yaş > 18 yıl
- ALT yüksek
- Karaciğer biyopsisinde belirgin fibrozis
- Klinik olarak kompanse karaciğer hastalığı
- Biyokimyasal parametreler (hemoglobin; erkek > 13 gr/dl, kadın > 12 gr/dl, nötrofil sayısı > 1500 /ul, trombosit > 75000 /ul, serum kreatinin < 1.5 mg/dl, albümin > 3.4 gr/dl, total bilirubin < 1,5 mg/dl)
- Daha önce hepatit C için tedavi edilmemiş olmak
- Ciddi psikiyatrik sorunu olmamak (kontrol edilebilen depresyonda tedavi verilir.)
- Tedaviye istekli olmak ve gereklerini yerine getirebilme yeteneğini göstermek

Hastaya Göre Karar Verilmesi:

- Devamlı normal ALT düzeyi olanlar
- Daha önce yapılmış interferon veya peg-interferon monoterapisine veya interferon-ribavirin kombine tedavisine cevapsız veya nüks olmuş vakalar
- Biyopside fibrozis olmayan veya çok hafif olan vakalar
- Akut C hepatiti vakaları
- HIV koinfeksiyonu olanlar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Ekstra hepatik hastalığı olanlar (mikst kriyoglobulinemi-semptomatik vaskülit)
- Diyaliz programında olan veya olmayan böbrek yetersizliği hastaları

- Dekompansé siroz
- Karaciğer transplant hastaları
- Halen uyuşturucu ilaç ve alkol alma alışkanlığı devam eden ancak bunlarla gerekli şekilde (alkol bırakma veya uyuşturucu alışkanlığı için tedavi kliniklerinde) mücadele etmeyi kabul eden hastalar

Mevcut Tedavinin Kontrendike Olduğu Durumlar:

- Ciddi psikiyatrik hastalık (major depresyon vb)
- Böbrek, kalp, akciğer transplant alıcıları
- İnterferon ve ribavirin ile alevlenen hastalıklar (otoimmün hastalıklar)
- Tedavi edilmemiş tiroid hastalıkları (hipertiroidi, hipotiroidi)
- Yeterli gebeliği önleyici tedbir alınamayan veya halen gebe olanlar
- Ciddi hipertansiyon ve/veya iskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kontrol edilemeyen diabetes mellitus
- Tedavide kullanılan ilaçlara karşı aşırı duyarlılık hali

KRONİK HCV TEDAVİSİNDE KARACİĞER BİYOPSİSİ:

Günümüzde kronik HCV tedavisinden önce hastaların çoğuna biyopsi yapılmaktadır. Ancak tüm hastalarda gerekliliği artarak tartışılır hale geldi. Biyopsinin avantajları şu şekilde Özetlenebilir:

- Hastalığın evresini ve prognozunu saptar.
- Siroz saptanırsa periyodik hepatoselüler karsinom taraması ve varis için gastroskopi yapılır.
- Tedavi sırasında yan etkiler olursa ileri histolojik evresi olanda tedaviyi kesmek için şartlar zorlanır.
- Eş zamanlı ikinci hastalık saptanır (hemokromatozis, alkolik hepatit, sarkoidoz)

Tedavi öncesi biyopsi önerileri zamanla değişmektedir. Örneğin 1997 yılında NIH konsensus raporunda bütün hastalara tedavi öncesi biyopsi tavsiye edildi. 2002 yılında NIH konsensus

raporunda ise'' bütün hastalara tedavi öncesi biyopsi gerekmebilir'' ifadesi kullanıldı. Özellikle genotip 2 ve 3'te tedavi başarısı çok yüksek olduğu için biyopsinin gerekmediği belirtildi. Konsensus raporunda karaciğer biyopsisi portal veya bridging fibrozis yada en azından orta dereceli inflamasyon ve nekroz gösteren hastaların tedavi edilmesi gerektiği belirtilmekle beraber , aynı raporda bütün HCV'li hastaların tedavi adayı olduğu söylenmektedir.Fibrozis olmayan hastalara izlem önerilmekte ancak bu izlemin nasıl (biyopsi ile mi)yapılacağı belirtilmemektedir. Ayrıca fibrozis ileri derecede ise tedaviye cevap oranı azalmaktadır (40).

KRONİK C HEPATİTİNDE TEDAVİ:

Tarihsel gelişim süreci içinde kronik C hepatitinde uygulanan tedaviler alfa interferon monoterapisi, alfa interferon-ribavirin kombinasyonu, indüksiyonlu alfa interferon-ribavirin kombinasyonu ve PEG IFN-ribavirin kombinasyonu şeklinde sıralanabilir. Bu tedavilerin etkinliği kalıcı cevap oranları (tedavi bittikten altı ay sonra aminotransferazların normal ve HCV RNA'nın negatif bulunması) ile değerlendirilir. Ortalama kalıcı cevap oranları altı aylık klasik alfa interferon monoterapisi ile %6, 12 aylık klasik alfa interferon monoterapisi ile %13 ve12 aylık klasik alfa interferon+ ribavirin kombinasyonu ile %41'dir (43). Lindsay ve arkadaşlarının yapmış olduğu pegile interferon alfa-2b ile klasik interferonun randomize karşılaştırıldığı çalışmada, tedavi sonundaki yanıt oranı pegile interferon grubunda % 49 iken klasik interferon grubunda % 41 bulunmuştur. Ancak kalıcı yanıt oranı her iki 10 grupta % 25'e % 23 ile benzer bulunmuştur. Kalıcı virolojik yanıt pegile interferon grubunda % 39'a % 19 olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (44).

Manns ve arkadaşlarının pegile interferon alfa-2b ile klasik interferon tedavilerini karşılaştırdıkları 1016 hastalık çalışmada kalıcı virolojik yanıt oranı pegile interferon grubunda % 54 iken klasik grupta % 47 bulunmuştur (45).

Fried ve arkadaşlarının peginterferon alfa-2a ile klasik interferon alfa-2a tedavilerini karşılaştırdıkları çalışmada, kalıcı virolojik cevap pegile interferon grubunda % 56, klasik interferon grubunda % 44 bulunmuştur(46).

Alfaleh ve arkadaşlarının yapmış olduğu, pegile interferon ve klasik interferon tedavilerinin karşılaştırıldığı ve çoğunluğunu genotip 4'lü hastaların oluşturduğu 96 hastalık çalışmasında, tedavi sonu virolojik ve biokimyasal yanıt pegile interferon grubunda % 70.8, klasik interferon grubunda % 52.1 ; kalıcı virolojik ve biokimyasal yanıt % 52.1' e % 43.8 olarak bulunmuştur (47).

Zeuzem ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 6 aylık PEG IFN alfa 2b 1.5 µg/hafta ve ribavirin 800–1400 mg şeklindeki kombinasyon tedavisi ile genotip 2 ile infekte hastalarda %93, genotip 3 ile infekte hastalarda da %79'luk bir kalıcı cevap elde edilmiştir. Özellikle genotip 2'li vakalarda cevap oranlarının yüksekliği, bu hasta grubunda daha kısa süreli tedavilerin de etkili olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmektedir. Buna karşılık yüksek viremili genotip 3'lü hastalarda cevap oranları daha düşük kalmakta, bu grupta tedavi süresini uzatmanın gerekebileceğini düşündürmektedir (48).

İnterferon alfa 2b ve ribavirinle kombinasyonu, peginterferon alfa ve ribavirinle kombinasyonu farklı sürelerle kullanılarak kalıcı yanıt oranları karşılaştırıldığında en iyi sonuçlar peg-interferon alfa 2b (1,5 µg/kg/haftada bir kez) + ribavirin kombinasyonu ile alınmıştır. Ayrıca peg-interferon + ribavirin kombinasyonu fibrozis ve sirozu azaltmaktadır. Günümüzde kronik C hepatitinin standart tedavisi PEG IFN + ribavirin kombinasyon tedavisidir (49).

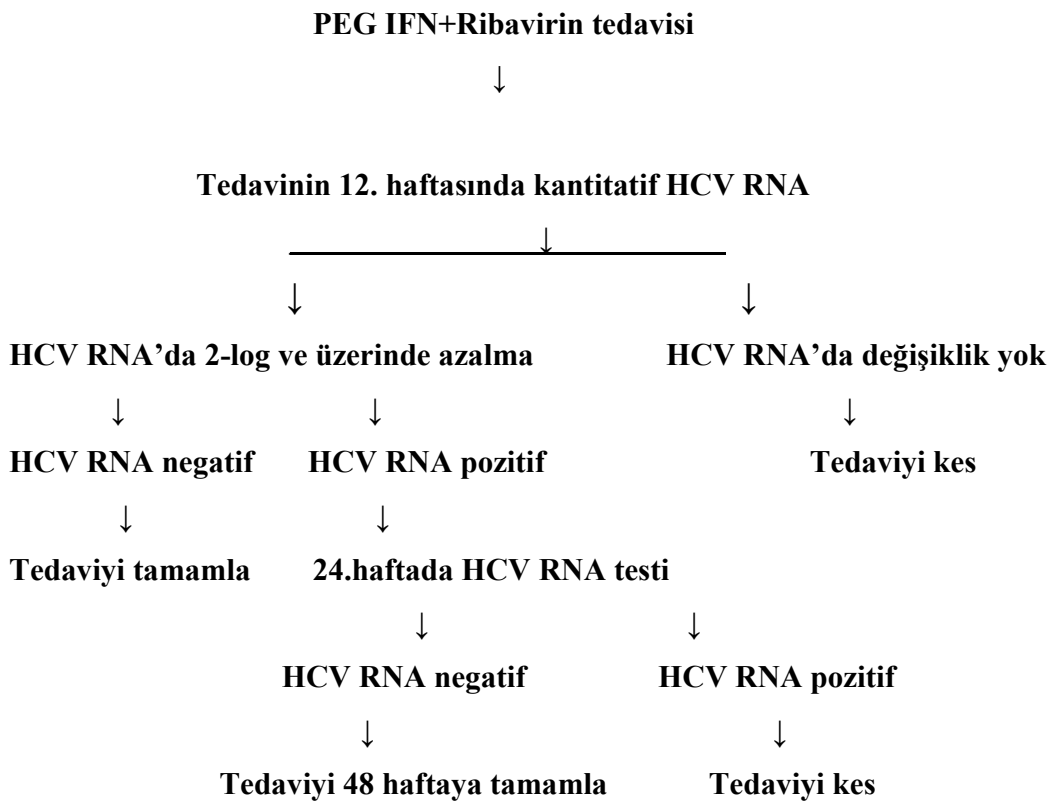
Kronik C hepatitinde kullanılan kombinasyon tedavisinin maliyeti yüksektir. Önceden kalıcı cevap verme ihtimali olmayan hastaların tesbit edilmesi, gereksiz yere tedavinin sürdürülmesini engelleyeceği için maliyet yönünden avantaj sağlayacaktır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında tedaviye başlarken ve tedavinin 12. haftasında viral yük seviyesinde 2logluk veya daha fazla azalma olması durumunda tedaviye devam edilmelidir.

Eğer 12. haftada HCV RNA'da 2logluk bir azalma olmuş, ancak HCV RNA halen pozitif ise 24. haftada niteleyici PCR ile HCV RNA testi tekrarlanır, negatif bulunursa tedavi 48. haftaya kadar uzatılır. Eğer 12. haftada HCV RNA negatif ise altıncı ayda HCV RNA testi tekrarlanmaz, tedavi 12 aya tamamlanır. Tedavi süresi genotip 1 ve 4'de 48 hafta, genotip 2, 3 de ise 24 haftadır. Genotip 2,3 ile infekte hastalarda 12. haftada %95-96'sında HCV RNA'da 2 logluk azalma elde edildiğinden, erken virolojik cevap yönünden bir değerlendirme yapmak gereksizdir. Dolayısıyla

genotip 2,3 ile infekte hastalarda tedavi başlanıp altı ay devam ettirilir ve kesilir. Pegylated interferonlar, kronik C hepatitinin tedavisinde yeni bir devri başlatmıştır. Genotip 1, yüksek viral yük, siroz , zenci olmak kronik C hepatitinde tedaviye cevabı olumsuz etkileyen ve değiştiremeyeceğimiz faktörler olarak öne çıkmaktadır.

Şişmanlık, alkol kullanmak ve tedaviye uyumsuzluk ise yine cevabı azaltan fakat modifiye edebileceğimiz risk faktörleridir (43).(Şekil 2)

Şekil 2: Kronik hepatit C’de tedavi algoritmi.



Kronik hepatit C tedavisinden sonra kalıcı virolojik yanıt; tedavi bitiminde ve altı ay sonra PCR yöntemi ile HCV RNA’nın negatif saptanmasıdır.(50)

SİROZLU HASTALARIN TEDAVİSİ:

Sirozlu hastalarda alfa interferon tedavisi son derece az etkilidir; yaklaşık % 9 kalıcı biyokimyasal yanıt ve % 5'ten az kalıcı virolojik yanıt alınır (51,52). Bu türlü hastalarda İnterferon tedavisi, daha sık yan etkilerle birlikte dir. Sirozlu hastaların alfa interferon-ribavirin kombinasyon tedavisi üzerine çok az veri bulunmaktadır. Bir meta analiz in sonuçları, kombinasyon tedavisinin özellikle genotip 2 ve 3'lü hastalarda, tek başına interferondan daha etkili olduğu düşünölmektedir(53).Yakın dönemlerdeki çalışmalarda alfa interferon terapisinin, komplikasyon riskini ya da hepatoselöler karsinoma insidansını azaltabileceği izlenimi doğmuşt u (54,55).Geniş bir hasta topluluğ unda yürütölen yeni bir çalışmada, interferon terapisinden sonra gerek kalıcı virolojik, gerekse kalıcı biyokimyasal yanıt veren hastalarda hepatoselöler karsinoma riskinin azaldığı; yanıt vermeyenlerde potansiyel yararın, çok daha az belirgin olduğu gösterildi. Karaciğ er sirozlu hastaların 12 aylık Peg IFN + ribavirin kombinasyonları ile %43-44'lük bir kalıcı virolojik cevap elde edilmektedir. Bu hasta grubunda virolojik cevap elde edilemezse, karaciğ er sirozunun uzun süreli seyrini olumlu etkilemek, karaciğ er yetersizliği,hepatoselöler karsinom ve varis kanaması gibi komplikasyonların geliş me riskini azaltmak umuduyla düşük doz peg-interferonlarla idame tedaviler planlanmıştır. Hem PEG IFN alfa 2a (HALT-C) hem de 2b (COPILOT, EPIC) ile ayrı ayrı planlanan bu çalış malar sürmektedir (43,56).COPILOT çalış masının (PEG IFN alfa 2b 0.5 µg/kg/hafta ve kolş isin 2x0.6 mg/gün verilerek iki kola ayrılmış, önceden uygulanan IFN + ribavirin tedavilerine cevapsız evre 3 ve 4'te 537 hasta) iki yıllık sonuçları yeni bildirilmiştir.Bu verilere göre Peg interferon kolunda portal hipertansiyon geliş me oranı, kolş isin grubuna göre anlamlı derecede daha azdır (57).

AKUT HEPATİT C TEDAVİSİ

Akut hepatit C'li hastaların, akut hepatit tanısı konulan evrede, yani mümkün olan en erken dönemde tedavi edilmelerini haklı kılan veriler artmaktadır. HCV infeksiyonunun yüksek oranda kronikleşmesi, çalışmaları buraya yönlendirmiştir.

Yapılan çalışmalara göre yüksek başarı oranlarından dolayı (virolojik yanıt oranları %98'lere kadar bildirilmiştir) tüm akut hepatit C olgularında alfa interferon tedavisi önerilmektedir(58).

Tedavi süresi 6 aydan 24 aya kadar, alfa interferonun dozu ise haftada üç kez üç milyon üniteden günde on milyon üniteye kadar değişmektedir(59).

Ancak yine de hastaların akut hepatit C dönemini genellikle hafif, belirtisiz geçirmeleri nedeniyle bu dönemde çok sık tespit edilemiyor olmaları, çalışmaları kısıtlamaktadır.

ALT DÜZEYLERİ NORMAL HASTALARIN TEDAVİSİ:

KCH hastalarda tanı, tedavi ve takip protokollerinde serolojik ve histopatolojik parametrelerin yanı sıra biyokimyasal parametre olarak ALT'nin (Alanin aminotrasferaz) yüksekliği (> 1- 1.5 kat NÜS) günümüzde kabul edilen değerlerdir (60).Aminotransferazlar, günlük klinik pratikte yaygın olarak kullanılan laboratuvar bulgularından biri olarak birçok asemptomatik karaciğer hastasının tespitinde ilk aşamayı oluşturur.Ancak birçok kronik karaciğer hastalığı da normalden sadece biraz fazla ALT ve AST düzeyleri ile seyretmektedir ve bazılarında da tamamen normal sınırlarda olabilmektedir.Ayrıca vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olanlar,alkol kullananlar, glikoz intoleransı olanlar , hiperlipidemisi olanlarda ve bazı ekstrahepatik hastalıklarda da ALT düzeyleri yüksek bulunabilmektedir (61).

KCH'li hastaların önemli bir kısmında (%30-50) ALT'nin normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir. Altı ay içerisinde en az 2 veya 3 defa ölçülen ALT değerinin normal çıktığı bu gruba PNALT (Persistent Normal ALT) grubu denmektedir (60). KCH'li hastaların karaciğer patolojileri ile ALT düzeyleri arasındaki ilişki tartışmalı sonuçlar vermesine rağmen çok iyi araştırılmıştır. Genel olarak normal ALT'li hastalarda karaciğer hasarının daha seyrek ve daha hafif görüldüğü kabul edilmektedir (62).Vakaların yaklaşık 2/3 ünde karaciğerde patoloji yoktur veya hafiftir, buna karşılık %5-30 vakada anlamlı histolojik aktivite ve fibrozis bulunmuştur (63). Buna karşılık bu tip hastaların %80'nde hafif,orta, şiddetli karaciğer hasarı veya karaciğer sirozu bulunduğu yönünde de yayınlar vardır.Hatta ALT'si normal veya yüksek KCH'li hastaların histopatolojik bulguları arasında fark olmadığı yönünde de yayınlar vardır (64).

Vandelli ve arkadaşları, 153 KCH tanısı konmuş hastanın histolojik bulgularını değerlendirmişler ve vakaların %52'sinde yüksek ALT, %48'nde normal ALT tesbit etmişlerdir. Normal ALT'li

hastaların %11'nde nekroinflamatuvar aktivite bulunmuştur. Anlamli derecede fibrozis, köprüleşme ve nadir nodül gelişimi izlenmiştir (65).

Runi ve arkadaşlarının, normal ALT'li 622 vakanın histopatolojik değerlendirilmesinde %22 oranında anlamli histopatolojik aktivite göstermişlerdir (66).

Alberti ve arkadaşlarının, normal ALT'li 1154 vakanın değerlendirildiği 23 çalışmanın toplu sonuçlarını incelemiş ve yine %22 oranında fibrozis bulunduğunu rapor etmişlerdir (67).

Normal ALT'li hastaların çoğunda hafif karaciğer hasarı olsa bile bir kısım hastada ciddi, takip ve tedavi gerektirir karaciğer hastalığı olduğu kesin olarak söylenebilir. Bu vakalarda uzun süreli takiplerde fibrozisin ilerlediği ve zamanla karaciğer sirozunun geliştiği izlenmektedir (66). ALT değerinin KCH'li hastalarda karaciğer histopatolojisini yansıtmadığı ve tanıda prediktif değeri olmadığı ifade edilmiştir (68).

Günümüzde PEG INF + ribavirin ile ALT'si normal hastalarda alınan sonuçların ALT'si yüksek hastalarla aynı olduğu bildirilmektedir (69).

İNTERFERON TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ:

Grip benzeri semptomlardan baş ağrısı ve miyalji pegile interferon grubunda sırasıyla % 64 ve % 61, klasik interferon grubunda % 58 ve % 53 olarak bulunmuştur. Gastrointestinal semptomlar açısından değerlendirildiğinde bulantı ve anoreksi pegile interferon grubunda % 25 , klasik interferon grubunda % 20 ve % 17 olarak tespit edilmiştir. Huzursuzluk % 17 ye % 24 olarak klasik interferon grubunda daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Uykusuzluk oranları % 20 ye %23 olarak iki grubun değerleri birbiri yakındır. Dermatolojik semptomlar açısından değerlendirdiğimizde pegile interferon grubunda % 34, klasik inteferon grubunda % 22 olarak bildirilmiştir. İnjesiyon bölgesinde inflamasyon pegile interferon grubunda % 40, klasik interferon grubunda % 16 olarak sunulmuştur (44).

Manns ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada pegile interferon grubunda hastaların % 14'ünde , klasik interferon grubunda ise %13'ünde yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi söz konusu olmuştur. Yine pegile interferon grubunun % 42 sinde, klasik interferon grubunun % 34'

ünde herhangi bir yan etki görülmüştür. Anemi klasik interferon grubunun % 13'ünde, pegile interferon grubunun % 9'unda tespit edilmiştir. Nötropeni pegile interferon grubunda % 18, klasik interferon grubunda % 8 oranında görülmüştür. Grip benzeri semptomlardan yorgunluk, myalji ve baş ağrısı her iki grupta % 60 lara varan oranda en sık görülen semptomlar olmuştur. Kilo kaybı pegile interferon grubunda % 29 oranında klasik interferon grubunda % 17 oranında görülmüştür. Ateş ise % 46'ya % 44 gibi benzer oranlarda seyretmiştir. Gastrointestinal semptomlar açısından bakıldığında pegile interferon grubunda en sık % 43 oranında bulantı ile birlikte iştahsızlık, diyare, kusma gibi şikâyetler açısından da klasik interferonla karşılaştırıldığında daha yüksek seyretmiştir. Psikiyatrik semptomlar açısından değerlendirildiğinde konsantrasyon bozukluğu, depresyon, uykusuzluk, huzursuzluk gibi şikâyetler benzer oranda seyretmiştir. Dermatolojik açıdan değerlendirildiğinde alopesi pegile interferon grubunda % 36 iken klasik interferon grubunda % 32 tespit edilmiştir.

Kaşıntı, deri döküntüleri, kuru deri, enjeksiyon yerinde inflamasyon ve reaksiyon gibi şikâyetler her iki grupta benzer oranda görülmüştür(45).

İnterferon alfa tedavisi, antinükleer antikor ve romatoid faktör gibi çeşitli otoantikor türlerinin yapımını tetikleyebilmektedir(70,71). Vakaların çoğunda bu otoantikorların klinik bir önemi olmamaktadır. Ancak bazı hastalarda lupus eritematozus (72), diabetes mellitus (73) ve psöriyazis (74) gibi otoimmün hastalıkların görüldüğü bildirilmiştir. İnterferon alfa tedavisi ile ilişkili en sık rastlanan otoimmün bozukluk, %0.6-8.6 oranlarında görüldüğü bildirilen **tiroid disfonksiyonudur**(75,76).

İNTERFERON İLE İLİŞKİLİ TİROİD DİSFONKSİYONU

IFN alfa tedavisinden önce, kronik C hepatiti infeksiyonun otoimmün tiroid disfonksiyonundaki rolü açık değildir. Bazı çalışmalar, bu hastalarda tespit edilen tiroid otoantikorları prevalansının, yaş ve cinsiyet açısından eşdeğer genel popülasyonla aynı olduğunu bildirmiştir (77,78). Ancak başka çalışmalar kronik C hepatitli hastalarda görülen otoimmün tiroid hastalığı prevalansının ortalamasında %20.4'e kadar çıkan bir artış bildiriyor ki bu oran, kronik B hepatitli hastalarda görülen %4.5'lük prevalans artışı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmaktadır (78,79,80,81).

İnterferon alfa'nın tiroidi çeşitli yollarla etkilediği bilinmektedir. Tiroid disfonksiyunun ortalama insidansı %6 olup, hipotiroidiye tirotoksikozdan daha sık rastlanılır. Tirotoksikoz genellikle sessiz tiroide sekonder olarak gelişir.

(82). İFN alfa tedavisine başlandıktan sonra hipotiroidi en erken 2 ay ve en geç 2 yıl sonra sonra görülmüştür (72,76). Benzer şekilde hipertiroidi de tedavinin başlamasını izleyen ilk 6 ay içinde veya tedavinin sona ermesinden 6 ay sonrasına kadar gelişebilir (80,83). Tiroid disfonksiyonu vakaların üçte ikisinden fazlasında geçici olmaktadır ve tedavinin kesilmesinden 17 ay sonrasına kadar tiroid fonksiyon testlerinin normalleşebildiği bildirilmiştir (84).

Gerek viral infeksiyonun rezolusyonunda, gerekse pek çok otoimmün hastalığın ortaya çıkışında tip 1 immün cevap çok önemli bir rol oynamaktadır (85,86). Ancak otoimmün tiroid hastalığında aynı hastalarda yardımcı (Helper) T(Th)₁ ve Th₂ cevapların her ikisi de, hastalık sürecinin değişik klinik ifadeleriyle ilişkili olarak farklı yoğunlukta olsalar da, birlikte bulunurlar (87). Tip 1 cevap haşimato tiroiditinde görülen hipotiroidi ile sessiz hipotiroidin seyrinde ön planda gibi görünürken, tip 2 cevap esas olarak graves hastalığına yakalanmış kişilerde hipertiroidin ortaya çıkışıyla korelasyon göstermektedir (88,89). Öte yandan Graves tirotoksikozu, yapımının Th₂ hücre fonksiyonuna bağlı olması muhtemelen tirotropin reseptörünü uyaran otoantikorlar tarafından ortaya çıkarılır (90). Bu mekanizmalar interferon ile ilişkili tiroid otoimmunitesinde dikkate alınmalıdır. Bu görüşe göre interferon alfa tedavisi esnasında Graves tirotoksikozu gelişen hastalarla, tiroid bezinde harabiyet meydana getiren bir süreç sonucu hipotiroidi veya gecici tirotoksikoz oluşan hastaların immunolojik olarak farklı kabul edilmeleri gerekir (91). İFN + ribavirin kombinasyon tedavisinin, tiroid bezinde Th₁'in aracı olduğu sitotoksik bir süreci sadece genetik olarak otoimmün hastalık gelişmesine predispoze kişilerde tetikleyebilir (92).

İFN'lar çeşitli hücrelerin yüzeylerinde MHC klas I molekülleri ile hücrel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu çoğalttığı ve böylece, hem viral infeksiyonun ortadan kaldırılmasında hem de pek çok otoimmün bozukluğun gelişmesinde belirleyici rolü olan tip 1 immün cevabı güçlendirdiği iyi bilinmektedir (93,94). İFN'lar makrofajların diferansiyasyonuna, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yardımcı olmakta ve sabit immünoglobulin bölgesinin yüzey reseptörlerinde bir artışa sebep olabilmektedir. Bu etkiler, sitokin üretimi ve antikora bağlı sitotoksititeyi güçlendirerek doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik aktivitelerinde bir artışa neden

olmanın yanı sıra makrofajların antijen sunumundaki etkinliklerinin artışında yol açar (93,95). Her ne kadar İFN tedavisi sırasında görülen tiroid hastalığının en muhtemel açıklaması bir otoimmün reaksiyon veya immün sistem regülasyonunun bozulması olsada, otoimmünite olmadan hipotiroidi gelişen hastalarda tiroid hücreleri üzerinde toksik bir etkinin söz konusu olduğu varsayılabilir (96).

İnterferonların hem in vivo hemde insan tiroid hücre kültürlerinde tiroksin sekresyonunun yanı sıra iyot tutulumunda inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu inhibisyona tiroid hücreleri üzerindeki doğrudan toksik bir etkinin mi, yoksa iyot tutulumunda rol oynayan anahtar enzimlerin anormal ekspresyonu ve fonksiyonunun mu yol açtığı bilinmemektedir (97).

Kronik HCV'li hastalarda interferon tedavisine başlanmadan önce otoimmün tiroid hastalığı prevalansında artış görülmesi, hepatit C virusunun tetiklemiş olduğu doğal interferon üretimi artışına bağlı olarak, tiroid bezinde immün değişikliklerin meydana gelmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu durumu açıklamak için önerilen mekanizmalar arasında, HCV ile tiroid doku proteinlerinin ortak bir aminoasite sahip olmaları veya viral komponentler ve tiroisitlerin her ikisine birden gelişmiş otoantikolar sayılabilir (98). Kronik HCV'li hastalarda tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobuline (TG) karşı ortaya çıkan antikoların tedavi öncesi yüksek prevalansı interferon tedavisi esnasında veya tedavinin tamamlanmasından sonra otoimmün tiroid disfonksiyonu gelişmesine neden olabilir (99). İlaveten HCV'li hastalarda ötiroid olanların dörtte birinde, TSH artışının eşlik etmediği düşük serbest T4 ve serbest T3 seviyeleri tespit edilmiştir. Bu bulgular ötiroid hasta sendromuna benzer bir paterni akla getirmektedir (80). Tiroid hormonları normal seviyede iken, yüksek TSH değerleri ile birlikte subklinik hipotiroidi görülebilir. İFN alfa tedavisinin kesilmesinden sonra TSH ve tiroid antikor seviyeleri genellikle 2-4 ay içinde normale dönerler, ama 18 aya kadar da yüksek kalabilirler. Çoğu vakada tiroid disfonksiyonu interferon alfa tedavisinin başlamasını takip eden 6 ay içerisinde ortaya çıkmış, ama az sayıda vakada tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonra bile görülmüştür (98,100).

İnterferon tedavisinin, var olan veya daha önceden geçirilmiş, anti-TPO veya anti Tgantikorları pozitif otoimmün tiroid bozukluklarını alevlendireceğini eldeki kanıtlar açık olarak göstermektedir. Önceden tiroid otoantikoları mevcut olan hastalarda tedavi ile ortaya çıkan biyokimyasal bozukluk, bu antikoların bulunmadığı hastalara göre daha belirgindir (80).

Kronik HCV'nin interferon alfa ile tedavisinde tiroid disfonksiyonun yüksek insidansı nedeniyle, tedaviden önce özgeçmiş, ailede tiroid hastalığı hikayesi ve anti-TPO antikorlarını içeren bir tiroid değerlendirilmesi yapılmalıdır (Şekil 3). IFN alfa tedavisi uygulanması düşünülen bütün hastalar klinik semptomlar açısından taranmalı ve hepsinde tiroid palpasyonu yapılmalıdır. Özellikle kadın hastalarda subklinik tiroid bozukluklarını ortaya çıkarmak amacıyla TSH düzeyi tayin edilmelidir. Tedaviden önce tiroid hastalığı bulunan hasta, IFN alfa tedavisinin başlanmasından önce ötiroid hale getirilmelidir(77,99,101). Pozitif tiroid antikorları tedaviye kontrendikasyon oluşturmasa da, bu bulgunun tespit edildiği hastalarda en az iki ayda bir ve tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonrasına kadar uzun bir TSH ve anti-TPO antikor titreleri izlenmelidir. Çoğu vakada, otoimmün tiroid disfonksiyonu geliştiğinde, gerekli hormonal supresyon veya replasman tedavisi uygulanarak IFN alfa tedavisine devam edilebilir. Önceden tiroid bozukluğu olup da IFN alfa tedavisi alan hastalarda, tiroid fonksiyonlarında iyoda bağlı anormallikler bildirilmiştir. Bu nedenle, ötiroid hastalara fazla iyot verilmemesine dikkat edilmelidir (78, 79, 102).

Tiroid disfonksiyonu görülen hastaların %70'nde aynı zamanda tiroid otoimmunitesi de mevcuttur ve önceden var olan pozitif anti-TPO titresi tiroid anormalliklerinin meydana gelmesinde güvenilir bir prediktör olarak ortaya çıkmaktadır. Tiroid disfonksiyonu esas olarak subklinik seyretmekte ve interferon tedavisine son verilse de verilmese de hastaların hemen hemen %60'nda spontan olarak düzelmektedir. IFN tedavisine son verilmesi nadiren gerekmeğe de, Graves hastalığı ve aşikar hipertiroidi gelişen hastalarda tedavinin kesilmesi gerekebilir (103).

Interferon ile tedavi olan HCV'li hastalarda görülen tirotoksikoz prevalansı tüm tedavi edilen hastaların %2-3'ü olarak bildirilmiştir (104). IFN alfa tedavisi sırasında tiroid antikorları pozitifleşen pek çok hastanın tiroid bezinde destrüktif tiroidit olarak adlandırılan bir inflamatuvar olay gelişir. Destrüktif tiroidit genellikle interferon tedavisinin ilk haftalarında meydana gelmektedir ve tiroid otoantikorlarının, özellikle Tg antikorlarının ortaya çıkışı ile arasında yakın bir zaman ilişkisi mevcuttur. IFN ile ortaya çıkan tirotoksikozun hipotiroidiye ilerleyişine tiroid otoantikor paterninde karakteristik bir değişiklik eşlik eder. Tedavi öncesi tiroid otoantikorları

negatif olan hastalarda önce Tg antikoru ortaya çıkar. Sadece Tg antikorlarının düşük titrede pozitifleşmesi tiroid folikül harabiyetinin spesifik bir göstergesidir, ama Tg antikorlarının varlığı tiroid disfonksiyonu gelişmesi açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir (105).

Şekil 3

Kronik C Hepatiti için Interferon Alfa Tedavisi:

Tarama ve İzleme Önerileri

IFN alfa tedavisi düşünülen bütün hastalar

Anamnez ve fizik muayene

Tiroid hastalığı veya otoimmün hastalık açısından öz ve soygeçmiş

Tiroid hastalığının klinik semptomları

Tiroid palpasyonu

Kadın hastalara özellikle dikkat ederek, TSH düzeyi tayini

Anti-TPO antikor titrelerinin kantitatif tayini

Bulguları pozitif olan hastalarda

Serum serbest tiroksini ölç

Biyokimyasal bozuklukları düzelt

Hasta ötiroid olduğunda IFN alfa tedavisine devam et

Her 2-6 ayda bir, tiroid bozukluğunun klinik semptomları açısından yakından izle

Her 2-6 ayda bir TSH düzeyini periyodik olarak ölç

Eğer semptomlar mevcutsa, anti-TPO antikor titresini tekrar tayin et

Bulguları negatif olan hastalarda

IFN alfa tedavisine devam et

Her 6 ayda bir klinik değerlendirmeyi tekrarla

Her 6 ayda bir TSH düzeyini tayin et

IFN alfa tedavisinin kesilmesinden sonra her 6 ayda bir izlemeye devam et

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kronik Hepatit C'li hastaların tedavisinde kullanılan Pegile interferon alfa -2a veya 2b (pegile interferon alfa 2b-1,5 µg/kg haftada tek doz, subkutan; pegile interferon alfa 2a-1,5 µg/kg haftada tek doz, subkutan) + ribavirin (1000-1200mg/gün) kombinasyon tedavisinin, tiroid otoimmunitesi ve tiroid fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Hastalar

Çalışma grubumuz, S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hepatoloji ve Gastroenteroloji Polikliniğine 2007–2008 yılları arasında başvuran; Anti HCV (ELISA), HCV RNA'sı pozitif (RT-PCR),karaciğer biyopsisi ile doğrulanmış kronik C hepatit tanısı alan ve tedavi programına

alınarak altı aylık tedavileri izlenen 45 hastadan (20 erkek, 25kadın) oluşmaktadır. Bu amaçla S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hepatoloji ve Gastroenteroloji başvuran hastalara;

-ELISA yöntemi ile anti-HCV,

-RT-PCR yöntemi ile serum HCV RNA testleri yapılmıştır.

Pozitif bulunan hastaların 6 ay sonra tekrar serum HCV RNA 'larına bakılıp pozitif bulunan hastalara kronik hepatit C tanısı konmuştur.

Çalışma öncesi tiroid fonksiyonu normal olan, anti-TPO ve anti-Tg antikörleri negatif, daha önce tedavi almamış, serum ALT düzeyleri en az altı ay süreyle yüksek (>43 IU), protrombin zamanı, albümin, total bilirubin, serum kreatinin değerleri normal tespit edilen, hematolojik açıdan hemoglobin > 12g/l, lökosit sayısı > 3×10^6 /l, nötrofil sayısı > $1,5 \times 10^9$ /l, trombosit sayısı > 100×10^9 /l olan, otoantikör (AMA, ASMA, ANTI-LKM-1, ANA) titrasyonu 1:160 dan düşük tespit edilmiş olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Dekompanse sirozlu, serum α - fetoprotein değeri > 50- μ g/l den yüksek, HIV enfeksiyonu , HBs Ag pozitifliği , daha önce organ nakli yapılmış , başka nedene bağlı karaciğer hastalığı , dekompanse kardiovasküler hastalığı , önceki psikiyatrik veya konvulsif hastalıkları, hemoglobinopatileri, hemofilisi kontrol altına alınmamış, kontrolsüz diyabeti veya otoimmün hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Biyokimyasal Tetkikler

Serum fT4, fT3, TSH düzeyleri Abbott Ci 16000 entegre sistemlerinde kemilüminesans micropartikül immünoassey metodu ile çalışıldı. anti-Tg, anti-TPO düzeyleri kemilüminesans enzim immünoassey yöntemiyle Immulite 2500 analizöründe (DPC, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) ölçüldü. 45 TSH çalışmasında üçüncü jenerasyon kiti kullanılmış olup, analitik duyarlılığı 0,004 μ IU/ml, referans aralığı 0.35-4.94 μ IU/ml olarak kabul edildi. (Döngü içi CV: %3,8, döngüler arası CV:%4,6)

fT3 ve fT4 için referans aralığı sırasıyla 1.71-3.71 pg/ml, 0.7-1.48 ng/dl'dir.

Anti-Tg ve anti-TPO için referans aralığı sırasıyla 0-40 IU/ml, 0-35 IU/ml'dir.

Seum ALT düzeyleri Olympus AU 5223 oto analizöründe enzimatik yöntemle ölçüldü.

(Diasis, Dusseldorf, Germany)

Tanımlar

fT3, fT4, TSH, Anti-TPO, anti-Tg ve ALT düzeyleri anti viral tedaviden önce,1.3.6.aylarda değerlendirildi.Bütün hastalar tedaviden önce ötiroiddi ve tiroid otoantikoları negatifti. Aşıkarpotiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırlar üzerinde olması, serum fT4'ün normal sınırların altında olması ve serum fT3'ün normal sınırlarda ya da altında olması şeklinde tanımlandı. Hipertiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırların altında olması ve fT4 ve fT3'ün yüksek olması şeklinde tanımlandı.Aşıkarpotirodi ve hipertiroidi gelişen hastalar L-tiroksin ve propiltiourasil ile tedavi edildi.Subklinik hipotiroidi, serum TSH değerlerinin normal sınırlar üzerinde olması, fT4 ve fT3'ün normal sınırlar içinde olması ve subklinik hipertiroidi ise serum TSH değerlerinin normal sınırların altında olması, fT4 ve fT3'ün normal sınırlar içinde olması şeklinde tanımlandı. Subklinik hipertiroidi veya hipotiroidi olan hastalar tedavi edilmeyip tedavi süresince izlendiler.

İstatiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı.

Karşılaştırmalarda paired t test, student's t, Mann Whitney u, ki-kare ve Fisher exact test uygulandı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmada S.B.Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniğine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan 45 kronik hepatit C hastası (20 erkek, 25 kadın); ortalama yaş (47.50, dağılım:33-61) tedavi verilmek üzere çalışmaya alınmıştır .(Tablo 1)

	N	Minimum	Maxsimum	Ort	Std Sapma
YAŞ	45	33	61	47,50	7,61

TABLO 1: Hastaların Yaş Dağılımı

	CİNSİYET	Ort	Std Sapma	p
YAŞ	ERKEK	49,65	8,23	
	KADIN	47,45	9,55	0,175

TABLO 2: Hastaların yaş ortalaması dağılımı

20 erkek hastanın yaş ortalaması $49.65 \pm 8.23,25$ kadın hastanın yaş ortalaması 47.45 ± 9.55 olarak bulundu (Tablo 2).

	N	%
CİNSİYET		
Erkek	20	44.44
Kadın	25	55.56
YAŞ		
<50	24	53.33
50+	21	46.67
ALT		
<40	15	33.33
40+	30	66.67

TABLO 3:Hastaların cinsiyet, yaş ve ALT değerlerine göre dağılımı

45 hastanın % 44.44'ü erkek, % 55.56'sı kadındı (tablo3)

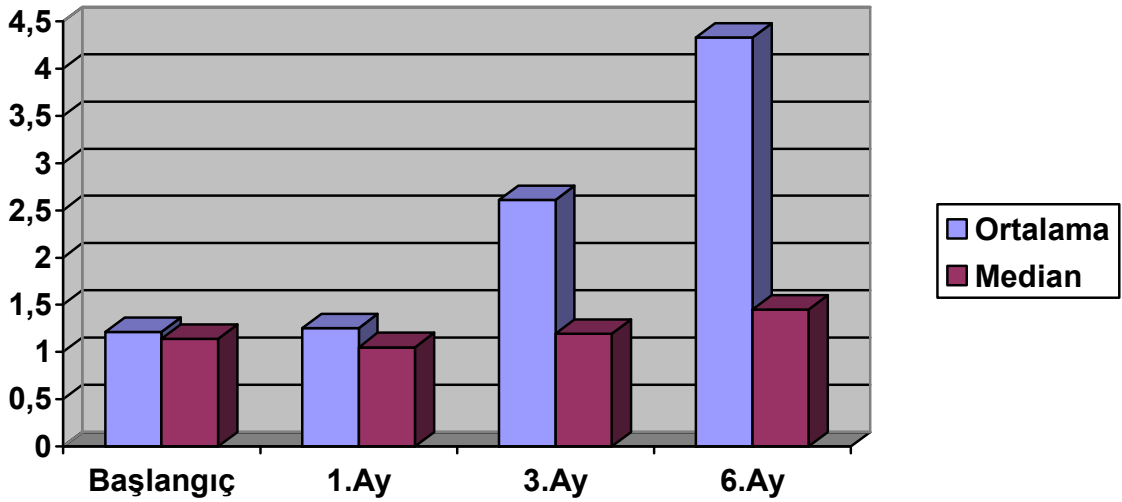
TSH(μ IU/ml)	Ortalama	Standart Sapma	median	p
Başlangıç	1.21	,73	1,14	
1.ay	1,25	,87	1,05	
3.ay	2,61	7,24	1,19	
6.ay	4,33	9,61	1,45	0,624

TABLO 4:Hastaların dönemsel TSH dağılımı

TSH(μ IU/ml)	Başlangıç	1.ay	3.ay
1.ay	,771		
3.ay	,267	,289	
6.ay	,079	,091	,085

TABLO :5 Hastaların dönemsel TSH karşılaştırması

TSH değerlerinde dönemler arasında anlamlı bir değişme olmamıştır ($p>0.05$) (tablo4)



TABLO 6:Hastaların dönemsel TSH dağılım grafiği

CİNSİYET	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
TSHB Normal	20	100,0	25	100,0	45	100,0
TSH 1ay.Normal	20	100,0	23	92,0	43	95,5
Yüksek			2	8,0	2	4,5
TSH 3ay. Düşük	1	5,0	3	12,0	4	8,9
Normal	19	95,0	19	76,0	38	84,4
Yüksek			3	12,0	3	6,7
TSH 6ay.Düşük	1	5,0	6	24,0	7	15,5
Normal	19	95,0	11	44,0	30	66,7
Yüksek			8	32,0	8	17,8

TABLO 7: Hastaların dönemsel TSH derecesine göre dağılımı

Kronik C hepatitli 45 hastadan 15'inde (1 erkek-14 kadın) (%33,3) altı aylık antiviral tedavi sonunda tiroid disfonksiyonu gelişti ($TSH > 4,94$ veya $TSH < 0.35$ MIU/l).Tedavinin 1.ve 3.aylık sonuçlarına bakılacak olursa; 1.ay sonunda 2 hastada (2 kadın), 3.ay sonunda ise 7 hastada (1 erkek, 6 kadın) tiroid disfonksiyonu gelişti. (Tablo-6)

fT3 (pg/ml)	Ortalama	SS	median	p
Başlangıç	4,33	,77	4,61	
1.ay	4,24	,75	3,98	
3.ay	4,03	,81	4,24	
6.ay	3,87	,83	3,89	,024*

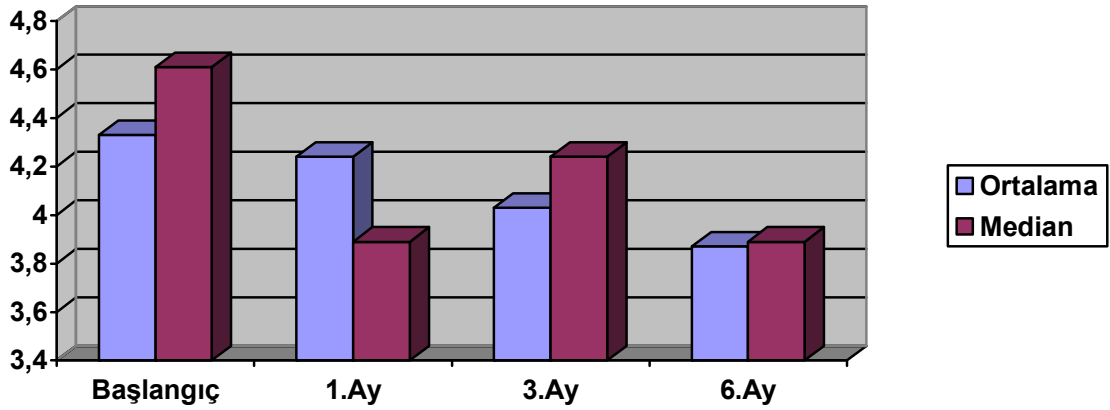
TABLO 8:Hastaların dönemsel fT3 dağılımı

ft3 (pg/ml)	Başlangıç	1.ay	3.ay
1.ay	0,001***		
3.ay	0,004**	,441	
6.ay	0,006*	,571	0,224

TABLO 9: Hastaların dönemsel ft3 karşılaştırması

Başlangıç ft3 değerleri, *** 1.ay,** 3.ay ve * 6.ayda anlamlı derecede düşmüştür. (p<0.01 ve p<0.001).

Diğer dönemler arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (tablo 7)



TABLO 10:Hastaların dönemsel ft3 dağılım grafiği

Tedavi öncesi ft3 değerleri ortalama $4.33 \pm .77$ pg/ml iken, 1,3,6 aylık tedavi sonundaki değerleri ise sırayla $4.24 \pm .75$ pg/ml, $4.03 \pm .81$ pg/ml, 3.87 ± 83 pg/ml olarak ölçüldü.(tablo.8)

CİNSİYET	Erkek		Kadın		Toplam		Ki- Kare	p
	n	%	n	%	n	%		
ft3B Normal	10	50,0	10	40,0	20	44,45		
Yüksek	10	50,0	15	60,0	25	55,55		0,261
ft3 Normal 1.ay	11	55,0	20	80,0	31	68,9		
Yüksek	9	45,0	5	20,0	14	31,1	2,24	0,109
ft3 Düşük 3.ay			1	4,0	1	2,2		
Normal	15	75,0	14	36,0	29	64,5		
Yüksek	5	25,0	10	60,0	15	33,3		
ft3 Normal 6.ay	13	65,0	13	52,0	26	57,8		
Yüksek	7	35,0	12	48,0	19	42,2	0,05	0,601

TABLO 11: Hastaların dönemsel ft3 derecesine göre dağılımı

Tedavi öncesi kronik hepatit C'li 45 hastanın 25'inde ft3 değerleri yüksekti.6 aylık tedavi sonrası 19 hastanın ft3 değerleri yüksek bulundu.6 hastanın ft3 değerlerinde düşme gözlemlendi. Diğer hastalarda anlamlı sayılabilecek değişiklik gözlenmedi.

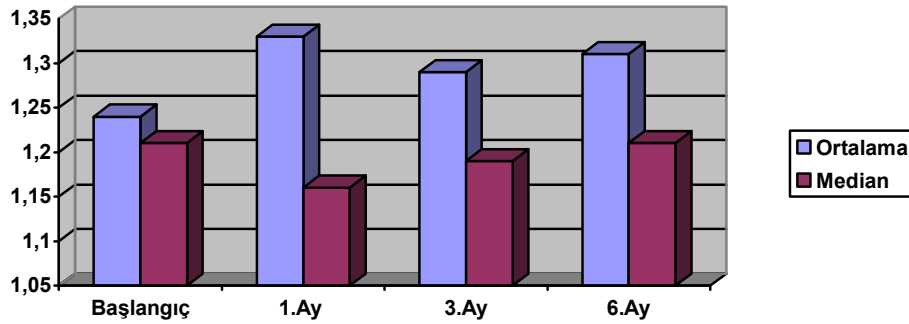
fT4(ng/dl)	Ortalama	SS	median	p
Başlangıç	1,24	,16	1,21	
1.ay	1,33	,72	1,16	
3.ay	1,29	,61	1,19	
6.ay	1,31	,33	1,21	0,624

TABLO 12: Hastaların dönemsel fT4 dağılımı

fT4(ng/dl)	Başlangıç	1.ay	3.ay
1.ay	,561		
3.ay	,532	,876	
6.ay	,524	,632	,635

TABLO 13: Hastaların dönemsel fT4 karşılaştırması

fT4 değerlerinde dönemler arasında bir değişme olmamıştır ($p>0.05$)



TABLO 14: Hastaların dönemsel fT4 dağılım grafiği

Tedavi öncesi fT4 değerleri ortalama $1.24 \pm .16$ ng/dl iken; 1,3,6 aylık tedavi sonundaki değerleri ise sırasıyla; $1.33 \pm .72$ ng/dl, $1.29 \pm .61$ ng/dl, $1.31 \pm .33$ ng/dl olarak ölçüldü. (Tablo:11)

CİNSİYET		Erkek		Kadın		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
fT4B	Normal	20	100,0	25	100,0	45	100,0
fT4	Normal	20	100,0	24	96,0	44	97,8
1.ay	Yüksek			1	4,0	1	2,2
fT4	Düşük			1	4,0	1	2,2
3.ay	Normal	20	100,0	22	88,0	42	93,4
	Yüksek			2	8,0	2	4,4
fT4	Düşük			1	4,0	1	2,2
6.ay	Normal	20	100,0	23	92,0	43	95,6
	Yüksek			1	4,0	1	2,2

TABLO 15:Hastaların fT4 derecesine göre dağılımı

1 aylık tedavi sonrası 1 kadın hastada fT4 değeri yüksek, 3 aylık tedavi sonrası 1 kadın hastada fT4 değeri düşükken, 2 kadın hastada ise fT4 değeri yüksek görüldü. 6 aylık tedavi sonunda 1 kadın hastada fT4 değeri düşük, 1 kadın hastada ise fT4 değeri yüksek bulundu.

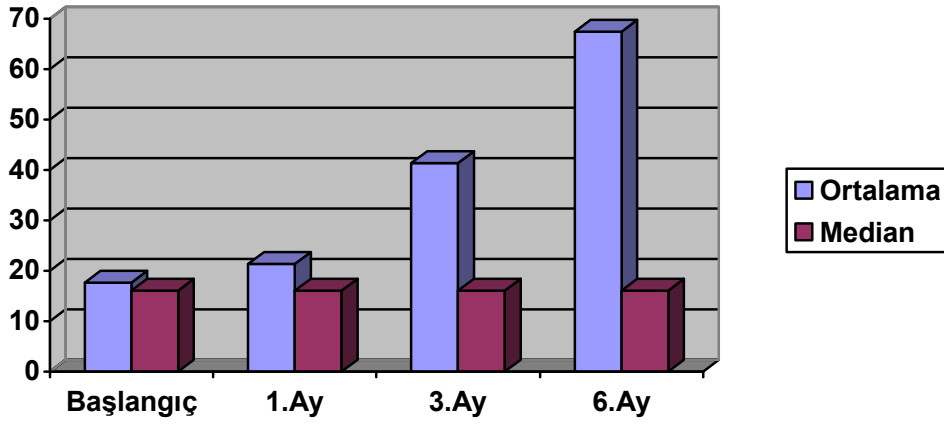
Anti TPO(IU/ml)	Ortalama	Standart sapma	median	
Başlangıç	17,61	5,24	16,00	
1.ay	21,55	23,75	16,00	
3.ay	41,37	125,33	16,00	
6.ay	67,43	181,78	16,00	0,105

TABLO 16:Hastaların dönemsel anti-TPO dağılımı

Anti TPO(IU /ml)	Başlangıç	1.ay	3.ay
1.ay	,295		
3.ay	,285	,293	
6.ay	,133	,124	,061

TABLO 17:Hastaların dönemsel anti-TPO karşılaştırması

Anti TPO değerlerinde anlamlı bir değişme olmamıştır ($p>0.05$) (tablo13-14)



TABLO 18:Hastaların dönemsel anti-TPO dağılım grafiği

Tedavi öncesi anti-TPO başlangıç ortalama değeri 17.61 ± 5.24 iken, tedavinin 1.3.6 aylık ortalama değerleri sırayla 21.55 ± 23.75 IU/ml, 41.37 ± 125.33 IU/ml, 67.43 ± 181.78 IU/ml olarak tesbit edildi (tablo 15).

CİNSİYET	Erkek		Kadın		Total		Ki- Kare p
	n	%	n	%	n		
TPOB Normal	20	100,0	25	100,0	45	100,0	-
TPO Normal 1.ay	20	100,0	22	88,0	42	93,3	
Yüksek			3	12,0	3	6,7	0,462
TPO Normal 3.ay	20	100,0	20	80,0	40	88,9	
Yüksek			5	20,0	5	11,1	0,224
TPO Normal 6.ay	16	80,0	18	72,0	34	75,5	
Yüksek	4	20,0	7	28,0	11	24,5	-

TABLO 19:Hastaların anti-TPO derecesine göre dağılımı

Kronik C hepatitli 45 hastadan 11'inde (4 erkek,7 kadın) (%24,5) 6 aylık antiviral tedavi sonunda tiroid peroksidaz (anti-TPO) otoantikörleri pozitifleşti. Tedavinin 1. ve 3.aylık sonuçlarına bakılacak olursa; 1.ay sonunda 3 hastada (3 kadın), 3.ay sonunda ise 5 hastada (5 kadın) anti-TPO pozitifleşti (tablo 16)

Anti TG(UI/ml)	Ortalama	SS	Median	p
Başlangıç	20,24	6,33	17,00	
1.ay	45,21	155,68	19,00	
3.ay	37,53	57,74	20,00	
6.ay	188,67	785,34	20,00	0,002**

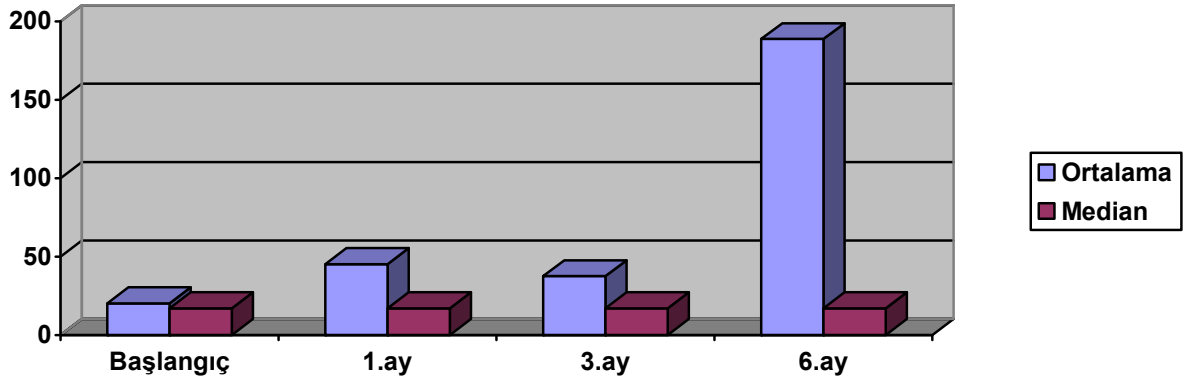
TABLO 20:Hastaların dönemsel anti-Tg dağılımı

AntiTG (IU/ml)	Başlangıç	1.ay	3.ay
1.ay	,324		
3.ay	,156	,484	
6.ay	,002**	,007**	0,001***

TABLO 21: Hastaların dönemsel anti-Tg karşılaştırması

** 6.ay anti-Tg değerleri ** başlangıca,** 1.aya ve *** 3.aya göre anlamlı derecede artmıştır (p<0.01 ve p<0.001)

Diğer dönemler arasında anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05) (tablo17,18)



TABLO 22:Hastaların dönemsel anti-Tg dağılım grafiği

Tedavi öncesi anti-Tg ortalama değeri 20.24 ± 6.33 iken, tedavinin 1,3,6 ay ortalama değerleri sırayla 45.21 ± 155.68 IU/ml, 37.53 ± 57.74 IU/ml, 188.67 ± 785.34 IU/ml olarak ölçüldü. (tablo19)

CİNSİYET	Erkek		Kadın		Toplam		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%		
TGB Normal	20	100,0	25	100,0	45	100,0		
TG Normal	20	100,0	21	84,0	41	91,1		
1.ay								
Yüksek			4	16,0	4	8,9		0,474
TG Normal	20	100,0	17	68,0	37	82,2		
3.ay								
Yüksek			8	32,0	8	17,8		0,101
TG Normal	20	100,0	13	52,0	33	73,3		
6.ay								
Yüksek			12	48,0	12	26,7		0,007**

TABLO 23:Hastaların anti-Tg derecesine göre dağılımı

Kronik C hepatitli 45 hastadan 12'sinde (12 kadın) (%26,7) 6 aylık antiviral tedavi sonunda antitiroglobülin (anti-Tg) otoantikörleri pozitifleşti. Tedavinin bir ve üçüncü aylık sonuçlarına bakılacak olursa 1.ay sonunda 4 hastada (4 kadın), 3.ay sonunda ise 8 hastada (8 kadın) anti- Tg pozitifleşti (tablo 20).

** Kadınlarda 6.ay Tg yüksekliği anlamlı derecede daha fazladır. P<0.01

CİNSİYET	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
1.ay Normal	20	100,0	23	92,0	43	95,5
Subklinik hipotriodi			2	8,0	2	4,5
3.ay Subklinik hipertiroidi	1	5,0	3	12,0	4	8,9
Normal	19	95,0	19	76,0	38	84,4
Subklinik hipotiroidi			3	12,0	3	6,7
6.ay Hipotiroidi			1	4,0	1	2,2
Subklinik hipotiroidi			7	28,0	7	15,6
Normal	19	95,0	11	44,0	30	66,7
Subklinik hipertiroidi	1	5,0	5	20,0	6	13,3
Hipertirodi			1	4,0	1	2,2

TABLO 24:Tiroid hastalığının dönemsel olarak cinsiyete göre dağılımı

Kronik C hepatitli 45 hastadan 15'inde (%33.3) 6 aylık antiviral tedavi sonunda tiroid disfonksiyonu gelişti. Semptomatik tiroid hastalığı iki hastada görülmüş olup tedavi başlanmıştır.

Bir aylık tedavi sonunda iki kadın hastada subklinik hipotiroidi görüldü.(%4,5) 3 aylık tedavi sonunda bir erkek üç kadın hastada subklinik hipertiroidi (%8,9),üç kadın hastada (%6,7) subklinik hipotiroidi gözlemlendi.

6 aylık tedavi sonunda ise bir kadın hastada semptomatik hipertiroidi (%2,2); bir erkek, beş kadın hastada subklinik hipertiroidi (%13.3); yedi kadın hastada subklinik hipotiroidi (%15.6); bir kadın hastada ise semptomatik hipotiroidi (%2.2) görüldü .(tablo 24)

Antiviral tedaviye yanıt

6 aylık antiviral tedavi sonunda 21(% 46.7) hastada HCV RNA negatifleşti. Bunlardan 4'ü (% 8.9) subklinik olarak tiroid disfonksiyonu gelişen , 17'si (%37.8) tiroid disfonksiyonu gelişmeyen hastalardı. Bu sonuçlara göre tiroid disfonksiyonu gelişen hastalarda, antiviral tedaviye yanıt oranı daha iyidir yada kötüdür diye kesin bir tespitte bulunamayız .

TARTISMA

Kronik C hepatitli (KHC) 45 hastada, peg-INF + ribavirin kombinasyon tedavisi sırasında tiroid disfonksiyonu insidansı %33.3 idi. Hastaların %4.4'ünde (4/45) belirgin tiroid disfonksiyonu ve %28.9'unda da (13/45) TSH seviyesinde subklinik değişiklikler gözlemledik.

Ming-Chia ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 150 KHC hastasına 24 hafta boyunca haftada 3 kez interferon alfa tedavisi verilmiş ve her 4 haftada bir tiroid fonksiyon testlerini incelemişlerdir. Tedavinin ilk 3 ayında 21 hastada, ikinci 3 ayında 7 hastada olmak üzere toplam %18.7'nde tiroid disfonksiyonu (TD) tesbit etmişlerdir (107).Morisco ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise 136 hastaya 48 hafta boyunca haftada 3 kez interferon alfa tedavisi verilmiş ve hastaların %7.3'nde TD'i olduğu gösterilmiştir (108)

Çalışmamızda TD görülme sıklığının daha yüksek olduğunu gözledik. Bunu TD'lerinin klinik spektrumunun çok geniş olmasıyla (geçici TSH konsantrasyon değişiklikleri, gecici tiroitosikozlar, subakut tiroidit gibi...), kısmen de olsa kombinasyon tedavisi ile açıklayabiliriz. Biz daha çok subakut TD gözlemledik. Belirgin TD'sine sadece 2 hastamızda (%4.4) rastladık. Bunu da takip süremizin 6 aylık olması ile açıklayabiliriz.

Mazziotti ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 36 hastaya interferon alfa + ribavirin tedavisi verilmiş, 3 aylık süre sonunda hastaların %27.8'nde (10/36) tiroid disfonksiyonu gözlemlenmişlerdir (105).Kryczka ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise hastaların %33.3'nde (40/120) tiroid disfonksiyonu tesbit edilmiştir. Hastaların %13.3'nde (16/120) belirgin tiroid disfonksiyonu varken, %20'nde de TSH seviyesinde gecici subklinik değişiklikler gözlemlenmiştir. Belirgin tiroid hastalığı görülen 4 hasta sadece interferon,12 hasta da interferon + ribavirin tedavisi almıştır. Klinik tiroid disfonksiyonu kombine tedavi alan hastalarda anlamlı derecede daha sık bulunmuştur (115). Bu çalışmalar da gösteriyor ki ribavirinin TD'i insidansı üzerine bir etkisinin olduğu gözardı edilemez. Biz de çalışmamızda ribavirinin etkilerinin kısmen de olsa klinik bulgularımızı açıklayabileceğine inanıyoruz. Çalışmamızda 6 aylık peg-interferon + ribavirin tedavisi sonrasında 7 hastamızda serum TSH seviyelerinde düşme izlenirken, tiroid

hormonlarından özellikle fT4 seviyelerinde bir değişim gözlemedik. Hatta hastalarımızın çoğunda fT3 değerlerinde düşüşler tesbit ettik. Bu hastalarda interferonun TSH sekresyonuna etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

TD'i görülen 15 hastamızdan 6 aylık peg-interferon + ribavirin tedavisi sonrası 2'sinde (%4.4) semptomatik tiroid hastalığı gelişti. Baskılanmış TSH seviyeleriyle birlikte hipertiroidi 7 hastada ve yükselmiş TSH seviyeleriyle birlikte hipotiroidi de 8 hastada saptadık. Tiroid hastalığı için 2 hastaya tedavi başladık (1 hastaya levotiroksin, 1 hastayada propyltiourasil). Bu iki hastanın da tedavisine devam edildi.

Dalgard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada semptomatik tiroid hastalıkları insidansı %3.5 olarak bulunmuştur (108).Bizim çalışmamızda bu oran %4.4 idi.Tiroid hastalıklarının semptomları, kolaylıkla interferon tedavisine bağlı yan etkiler olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda 1 aylık tedavi sonunda 2 kadın hastada subklinik hipotiroidi görüldü.3 aylık tedavi sonunda 1 erkek, 3 kadın hastada subklinik hipertiroidi (%8.9), 3 kadın hastada (%6.7) subklinik hipotiroidi gözlemlendi.6 aylık tedavi sonunda ise 1 kadın hastada semptomatik hipertiroidi (%2.2), 1 erkek, 5 kadın hastada subklinik hipertiroidi (%13.3), 7 kadın hastada subklinik hipotiroidi (%15.6), 1 kadın hastada ise semptomatik hipotiroidi (%2.2) görüldü.İnterferon ile ilişkili tiroid hastalığı tedavi boyunca subklinik olarak kalmakta ve klinik bozukluğun tek kanıtı, tiroid otoantikörlerinin pozitifliği olmaktadır.Klinik tablo, hipotiroidi ile birlikte destrüktif tiroiditten hipotiroidinın takip ettiği gecici tirotoksikoz, ve nadiren de hipertiroidiye kadar çeşitli şekillerde ortaya çıkabilmektedir.İnterferon tedavisi sırasında TD'nin ortaya çıkışında tiroid otoantikörlerinin mevcudiyeti başta gelen predispozan faktör olarak bildirilmiş olmasına rağmen, tiroid otoimmunitésinin klinik kanıtları mevcut olmayan hastalarda da hormonal bozukluklar tanımlanmıştır (105).

TD'i olan 15 hastamızın 12'sinde (12/15) anti-Tg ve 11'inde anti-TPO pozitif ve 3 hastamızda ise (3/15) tiroid otoantikörleri negatif. Bu hastalarımızın çoğunda tiroid bozukluğu subklinik seyretti. Hastaların 7'sinde sadece anti-Tg (7/12), 6'sında sadece anti-TPO (6/11) ve 5'inde hem anti-Tg hem de anti-TPO 6 aylık tedavi sonrası pozitifleşti.

Literatürde KHC hastalarında, interferon alfa tedavisi sırasında antitiroid antikorları görülme oranının %4.9-48 olduğu bildirilmiştir (111). İnterferon alfanın rolüne rağmen, otoimmün tiroid bozukluklarının patogenezi belirsiz olmaya devam etmektedir; olay immunolojik bir predispozisyonla ilişkili gibi görünmektedir (112).Araştırmalar, interferon tedavisinden önceki antikor durumu ile tedavi esnasında tiroid disfonksiyonu görülmesi arasında bir korelasyonun mevcut olduğunu göstermiştir.Yayınlanan bir makalede, tedavi öncesi anti tiroid antikorları pozitif olan hastalarda %46 oranında tiroid disfonksiyonu görülürken, bu oranın tedavi öncesi antikor negatif olanlarda sadece %5 olduğu bildirilmiştir.Tedavi öncesi antikor negatif olan hastaların yaklaşık %9'nda tedavi sırasında anti tiroid antikorları gelişmektedir(82).Bizim çalışmamızda ise bu oran Anti TPO için %24.5, Anti TG için %26.7 idi.

Literatürde, interferon tedavisiyle ortaya çıkan tiroid otoimmunitésinin kısa dönemdeki gelişmesiyle ilgili veriler çelişkilidir. Bazı yazarlar interferonun kesilmesinden birkaç ay sonra otoimmün tiroid hastalığının tamamen iyileştiğini bildirmişlerdir. Bazı yazarlar da interferon tedavisinin sonlanmasından 6 ay sonra tiroid otoimmunitésinde kısmi reversibilite olduğunu bildirmişlerdir (78,100,102).Yapılan bir çalışmada interferonla ortaya çıkan tiroiditin esas olarak anti-Tg pozitifliği ile karakterize olduğu, anti-TPO düzeylerinin ise düşük bulunduğu bildirilmiştir (110). Tiroid otoantikor düzeylerinin altta yatan otoimmün sürecin ağırlığını yansıttığı kavramına uygun olarak biz de yaptığımız çalışmada 12 hastamızda anti-Tg ve 11 hastamızda anti-TPO antikorlarını yüksek tesbit ettik. Bunların beşinde hem Anti TPO hem de Anti TG pozitifiti.Bu hastaların çoğunun kadın olması nedeniyle (14/18), kadın hastalarda kronik C hepatiti ile tiroid otoimmunitésinin var oluşu arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki kurulabilir. Anti-Tg antikorları yüksek olan tüm hastalarımızda subklinik veya klinik düzeyde TD'i mevcuttu. Anti-Tg titresinde belirgin artış sonucuna dayanarak, interferonun tiroid disfonksiyonuna tiroglobülin üzerinden sebep olduğu düşüncesindeyiz. Dört erkek hastamızda anti-TPO pozitif olmasına rağmen bu hastalarda TD'i gelişmedi. Çalışmamızda anti-TPO'nun TD'i gelişmesinde bağımsız bir prediktör olamayacağı söylenebilir.

Sonuç olarak peg-INF + ribavirin kombinasyon tedavisi alan kronik hepatit C'li hastaların tiroid otoimmunitésini açısından belirli periyotlarla izlenmesini, otoantikorları pozitif ve/veya

pozitifleşen hastalarda tiroid disfonksiyonu açısından klinik ve laboratuvar olarak sıkı takip edilmesini önermekteyiz.

Özet

Amaç: Hepatit C virusu otoimmunitenin ortaya çıkışında rol oynayabilmekte, interferon da hepatik ve non-hepatik otoimmün reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bu prospektif çalışmamızda, kronik C hepatitli hastalarda interferon tedavisinin tiroid otoantikörleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid volümleri üzerine olan etkilerini amaçladık.

Materyal ve Metod: Karaciğer biyopsisi ile kronik hepatit C oldukları kanıtlanmış, daha önce tedavi edilmemiş ve tiroid fonksiyonları başlangıçta düzgün olan 45 hastayı prospektif olarak inceledik. 20 erkek hastanın yaş ortalaması 49.65 ± 8.23 , 25 kadın hastanın yaş ortalaması 47.45 ± 9.55 olarak bulundu. Tüm hastalar peg-IFN + ribavirin kombinasyonu ile tedavi edildi. Tedavi başlangıcında ve tedavinin 1.3.ve 6.aylarında bütün hastalarda fT3, fT4, TSH, Anti-Tg, Anti-TPO değerleri ölçüldü. Tiroid disfonksiyon görülme sıklığı, yaş ve cinsiyete göre değerlendirildi. Çalışmanın başlangıcında bütün hastalar ötiroiddi ve tiroid otoantikörleri negatifti.

Sonuçlar: Kronik C hepatitli 45 hastadan 15'inde (%33.3) 6 aylık antiviral tedavi sonunda tiroid disfonksiyonu gelişti. 2 hastada semptomatik tiroid hastalığı görüldü ve tedavi başladık. 1 aylık tedavi sonunda 2 kadın hastada subklinik hipotiroidi görüldü. Üç aylık tedavi sonunda 1 erkek, 3 kadın hastada subklinik hipertiroidi (%8.9), 3 kadın hastada (%6.7) subklinik hipotiroidi gözlemlendi. Altı aylık tedavi sonunda ise 1 kadın hastada semptomatik hipertiroidi (%2.2), 1 erkek, 5 kadın hastada subklinik hipertiroidi (%13.3), 7 kadın hastada subklinik hipotiroidi (%15.6), 1 kadın hastada ise semptomatik hipotiroidi (%2.2) görüldü. 12 kadın hastada (%26.7) 6 aylık antiviral tedavi sonunda antitiroglobülin (anti-Tg) otoantikörleri pozitifleşti. Kadınlarda 6.ay Tg yüksekliği anlamlı derecede daha fazlaydı ($p < 0.01$). 11 hastada (4 erkek, 7kadın) (%24.5) 6 aylık antiviral tedavi sonunda tiroid peroksidaz (anti-TPO) otoantikörleri pozitifleşti. 1,3ve 6.aylarla karşılaştırıldığında anti-TPO değerlerinde anlamlı bir değişme olmamıştı. Tiroid disfonksiyonu görülme sıklığında, yaş, cinsiyet ve ALT aktivitesi ile ilişkili anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Yorum: Kronik C hepatiti için peg-IFN + ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %33.3'nde tiroid disfonksiyonu ortaya çıktı. Bu hastaların çoğunun kadın olması (14/15), kadın hastalarda kronik C hepatiti ile tiroid otoimmunitesinin var oluşu arasında klinik olarak anlamlı bir ilişki kurulabilir. Tiroid disfonksiyonu gelişen 15 hastanın 12'sinde (12/15) tiroid

otoantikörleri pozitifken, 3 (3/15) hastada negatifti. Bu yüzden bu tiroid bozukluklarının olasılıkla otoimmünite ile açıklanabileceği görüşünü desteklemekteyiz. Sonuç olarak peg-INF + ribavirin kombinasyon tedavisi alan kronik hepatit C'li hastaların tiroid otoimmünitesi açısından belirli periyotlarla izlenmesini, otoantikörleri pozitif ve/veya pozitifleşen hastalarda tiroid disfonksiyonu açısından klinik ve laboratuvar olarak sıkı takip edilmesini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün tiroidit, otoimmünite, hepatit C, peg-İnterferon, ribavirin, tiroid hastalıkları, anti-TPO, anti-Tg

KAYNAKLAR

1. Branch AD, Seef LB. Foreword . Hepatitis C: State of the art the millenium (oart1).Semin Liver Dis 2000; 20:iii
2. Cottler SJ, Komanduri S. Hepatitis C. Clinical perspectives in Gastroenterology 2002; 5:91-99
3. Poynard T, Mercellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk G, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic with hepatitis C virus. Lancet 1998;352:1426-1432
4. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman MI, Lee WM, Rustki VK, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Eng Med. 1998;339:1485-1492
5. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TF, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon alfa therapy. Science 1998;282:103-107
6. Gale MS, Korth MJ, Tang NM, Tan SL, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural %5 a protein. Virology 1997;230:217-227
7. Pegram M, Mitsuyasu RT. Immune modulation: Interferons and interleukins. In Rich RR, Fleisher TA, eds. Clinical Immunology: Principles and practice . St. Lous: CV Mosby, 1996: 2030-2036
8. Koh LK, Greenspan FS, YEO PP. Interferon-alfa induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. Thyroid. 1997;7:891-896
9. Preziati D, La Rosa L, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alfa-2a. Eur J Endocrinol. 1995;132:587-593
10. Kakzaki S, Takagi H, Murakami M, Takayama H, Mori M. HLA antigens in patients with interferon-alfa induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. J Hepatol. 1999;30:794-800
11. Choo Q-L, Kuo G, Weiner A J, et al. Isolation of cDNA Clone derived from a bloodborne non-A non B hepatitis genome. science 1989;244:359-362
12. He LF, Alling D, Popkin T, et al. Determining the size of non-A, non B hepatitis filtration . J Infect Dis 1987;156:636-640

13. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, et al. Hepatitis C virus detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol* 1994;75:1755-1760
14. Miller R H, Purcell R H. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:2057-2061
15. Chan S-W, Mcomish F, Holmes E C, et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol* 1992;73:1131-1141
16. Brechot C. Hepatitis C virus :Molecular biology and genetic variability, "GEMHEP Groupe Français d'études moléculaires des hépatites: Hepatitis C virus: genetic heterogeneity and viral load, Paris, John Libbey Eurotext, 1997:7-27
17. Gil B, Qian C, Riezu-Boj J, et al. Hepatic and extrahepatic strands in chronic hepatitis C: different pattern of response to interferon treatment. *Hepatology* 1993 ;18: 1050- 1054
18. Davis G L: Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:s3
19. Alter M J, Kuhnert WL, Fihelli L: Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR* 2003; 52/RR-3:1 43
20. Irving WL: The role of the virology laboratory in the management of hepatitis C virus infection. *J Clin Virol* 2002;25:3
21. Dienstag JL. non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology* 1983 ; 85:439-462
22. Şentürk H, HCV İnfeksiyonu Klinik Bulgular ve Tanı. Eds: Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit 2003 kitabında. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, İstanbul, 2003:222-5*
23. Bağcı S. HCV İnfeksiyonu Klinik Spectrum- Tanı Kriterleri. *Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği 10. Yıl Toplantısı kitabında. 2002, İstanbul:63-70*
24. Yenen OŞ. Hepatit C Virüsü. Eds: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji kitabında. 1. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002 :1377-400*
25. Mert A, Şentürk H, Tabak F, et al. Anti HCV pozitifliği saptanan kan donörlerinin değerlendirilmesi. *2. ulusal hepatoloji Kongresi Kitapçığı 1997: 14 (p54)*
26. Di Bisceglie AM. Natural History of Hepatitis C :Its impact on clinical management. *Hepatology* 2000;31 1014-1018
27. Alter HJ, Seef LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20:17-35

28. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31:17-24
29. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:240-245
30. Kenny-Walsh E, for the Irish Hepatology Research group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Eng J Med* 1999;340:1228-1233
31. Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Antiviral Therapy. *Hepatology* 2000;32;5:889-96
32. Bonis P, Chopra S, Shiffman M. Pegylated interferon in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. In: Rose B, editor. *Up to date*. Wellesley, MA: 2004
33. Reyes GR. Ribavirin: Recent insights in to antiviral mechanism of action. *Curr Opin Drug Discov devel* 2001;4(5):651-656
34. Shad JA, Mchutchison JG. Current and future therapies of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2001; 5(2):335-359
35. Delgado C, Francis GE, Fisher D. The uses and properties of PEG-linked proteins. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1992;9(3-4):249-304
36. Alberti A, Benvegna L. Management of Hepatitis C. *J Hepatology* 2003;38:104-118
37. Abuchowski A, van es T, Palczuk NC. Alteration of immunological properties of bovine serum albumin by covalent attachment of polyethylene glycol. *J Biol Chem* 1977;252:3578-3581
38. Zeuzem S, Welsch C, Hermann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003;23:23-8
39. Consensus Statement ‘‘ EASL International Consensus Conference on Hepatitis C ‘‘. *J Hepatol* 1999;30:956-61
40. NIH Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:3-20
41. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hep* 1995; 2: 297-301
42. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. AASLD Practice Guidelines: Diagnosis Management and Treatment of Hepatitis C. 2004; 39:1147-1171
43. Kaymakoğlu S. Kronik C Hepatiti. Eds: Demir K. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri- 2005 kitabından. 87-89 44

44. Lindsay LK, Trepo C, et al. Randomized, Double-Blind Trial Comparing Pegylated Interferon alfa-2b to Interferon as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34:395-403
45. 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 study. *Lancet* 2001;358:958-65
46. Fried MV, 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
47. Alfaleh FZ, Hadad Q, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. In Saudi patients commonly infected with genotype 4. *liver Int* Dec 2004; 24(6):568-74
48. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Gooser T, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol*.2004;40:993-9
49. Poynard T, et al. Impact of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122;5:1303-13
50. Beşışık F. Kronik HCV Hepatitinde tedavi. Türk karaciğer araştırmaları derneği. Hepatit virus enfeksiyonu: Laboratuardan Kliniğe kitabında .2002 İstanbul:108-20
51. Schalm SW, Fattovich G, Brouwer IT. Therapy of hepatitis C: Patients with cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:128-132
52. Vaila D, Chevajlier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C et al. Treatment of hepatitis C virus – related cirrhosis . A randomized controlled trial of interferon alfa 2b versus non treatment. *Hepatology* 1999;29:1870-5
53. Schalm SW, Brouwer T, Bekkering FC, Van Rossum TGJ. New treatment strategies in patients with chronic hepatitis C non responders. *J Hepatol* 1999; 31:184-8
54. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:105-15
55. International Interferon alfa Hepatocellular Carcinoma Study Group, Brunetto MR, Oliverti F, Koehler M. Effect of interferon alfa on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study . *Lancet* 1998;351:153-59

56. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999; 131:174-81
57. Curry M, Cardenas A, Afdhal NH. Effect of maintenance peg-intron therapy on portal hypertension and its complications: result from the COPILLOT study. *J Hepatology* 2005;42 (suppl 2):A95
58. Jackel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha 2b. *New England Journal of Medicine* 2001; 345:1452-7
59. Orland JR, et al. Acute Hepatitis C. *Hepatology* 2001; 345:1452-7
60. Alberti A, Benvegnu L. Management of Hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2003;38:104-108
61. Prati D, Taioli E, Zanella A. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Annals of Internal Medicine* 2002;137;1:E-2.
62. Herve S, Savoye G, Riachi G, et al. Chronic hepatitis C with normal or abnormal amino transferase levels: is it the same entity? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13:495-500
63. Hui CK, Monto A, Belaye T, et al. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransferase. *Gut* 2003;25:1644-1648 45
64. Puoti C, Magnini A, Statiti T, et al. Clinical, histological and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393-1398
65. Vandelli C, renzo F, et al. Do alanine transferase reflect histological status in chronic HCV infection? *J Hepatology* 1997;26 (Suppl 1):209, Abstract C01/128
66. Rumi MB, De Filippo F, Donato MF, et al. Progressive hepatic fibrosis in healthy carriers of hepatitis C virus with a transaminase breakthrough. *Journal of viral hepatitis*. 2002;9:71-74
67. Alberti A, Benvegnu L, Boccato S, et al. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2004;36:646-654
68. Hui C K, Belaye T, Mintegrande K, Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatology* 2003;38:511-517

69. Alberti A. Towards more individualized management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanine aminotransferase level. (Review) *Journal of Hepatology* 42 (2005),266-274
70. Noda K, Enomoto N, et al. Induction of antinuclear antibody after interferon therapy in patients with type chronic hepatitis: Its relation to the efficacy of therapy. *Scand J. Gastroenterol* 1996;31:716-22
71. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994;19:841-8
72. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE, et al. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon alfa treatment in patient with malignant carcinoid tumour. *J intern Med* 1990;227:207-10
73. Fabris P, Beterle C, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Lancet* 1992;340:548
74. Quesada JR, Gutterman JU. Psoriasis and alfa interferon. *Lancet* 1986;1:1466-8
75. Fattovich G, Giustina G, Favaro S, et al. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatology* 1996;24:38-47
76. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al. The risk factor for development of thyroid disease during interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994;89:399-403
77. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF, et al. Prevalence and significance thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinology* 1999;50:503-509
78. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzales-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon alfa therapy. *Clin Endocrinology*.1996;44:635-642
79. Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP, et al. Hepatitis C virus infection, alfa interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatology* 1995;22:364-369
80. Preziati D, La Rosa L, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alfa 2a. *Eur J Endocrinol*.1995;132:587-593

81. Pittau E, Bogliolo A, Tinti A, et al. Development of arthritis and hypothyroidism during alfa interferon therapy for chronic hepatitis C. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:415-419
82. Koh L, Greenspan F.S, Yeo P.P.B. Interferon alfa induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997, 7:891-896 46
83. Lisker-Melman M, Di Bisceglie A.M, Usala S.J, Weintraub B, et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992,102:2155-2160
84. Baudin E, Marcellin P, Pouteau M, et al. Reversibility of thyroid dysfunction induced by interferon in chronic hepatitis C. *Clin Endocrinol.* 1993;39:657-661
85. Pope M, chung SW, Mossmann T, et al. resistance of naive mice to murine hepatitis virus strain 3 (MHV-3) requires development of Th1 but not Th2 response. Where as pre-existing antibody protects against primary infection. *J Immunology* 1996:156:3342
86. Liblau RL, Singer SM, Mc Devit HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ specific autoimmune disease. *Immunol Today* 1995:16:34-8
87. Watson PF, Pickerill AP, Davies R, et al. Analysis of cytokine gene expression in graves disease and multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1994: 79:355-60
88. Roura-Mir C, Catalfamo M, Sospedra M, Alcalde L, et al. Single cell analysis of of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Grave's disease. *Eur J Immunol*, 1997;7:743-7
89. Hidaka Y, Okumura M, Fukata S, et al. Increased serum Concentration of interleukine-12 in patients with silent thyroiditis and Grave's disease. *Thyroid* 1999:9:149-53
90. Hidaka Y, Okumura M, Shimaoka Y, et al. Increased serum concentration of interleukine 5 in patients with Graves disease and Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1998:8:235-9
91. Wong W, Fu Ax, George J, et al. Thyrotoxicosis induced by alfa interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol* 2002:56:793-8
92. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. The addition of ribavirin to interferon alfa therapy in patients with HCV related chronic hepatitis does not modify thyroid autoantibody pattern but increases the risk to develop hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002:146:743-9
93. Herberman RB. (1997) Effect of alfa interferons on immune function. *Semin Oncol* 24:S9-S80

94. Hempel G, Galle PR, Lohr HF (2001). Quantitative analysis of specific Th1/Th2 helper cell responses and IgG subtype antibodies in interferon alpha treated patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 64:340-349
95. Rhodes J, Ivanyi J, Cozens P. (1986) Antigen presentation by human monocytes. effect of modifying major histocompatibility complex class II antigen expression and interleukin 1 production by using recombinant interferons and corticosteroids. *Eur J Immunol* 16:370-375
96. Monzani F, Caraccio N, Meucci G, et al. Effect of 1-year treatment with interferon beta on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis. *Euro Journal Endocrinol* 1999; 141:325-331
97. Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon alpha. *Am J Med* 1996;101:482-487
98. Custro N, Montalto G, Scafidi V, et al. Prospective study on thyroid autoimmunity and dysfunction related to chronic hepatitis C and interferon therapy. *J Endocrinol Invest*. 1997;20:374-380
99. Fernandez-Soto L, Gonzales A, Escobar-Jimenez F, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis before during and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med*. 1998;158:1445-1448
100. Carella C, Amato G, Biondi B, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res*. 1995;44:110-114
101. Benelhadj S, Marcellin P, Castelnau C, et al. Incidence of dysthyroidism during interferon therapy in chronic hepatitis C. *Horm Res*. 1997;48:209-214
102. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alpha therapy. *Hepatology*. 1997;26:206-210
103. Monzani F, Caraccio N, Dardano A, Fernannini E. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type 1 interferon therapy. *Clin Exp Med* 2004;3:199-210
104. Wong V, Fu AX, George J, Cheung NW. Thyrotoxicosis induced by alpha interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol*. 2002;56:793-798
105. Mazziotti G, Sorvillo F, Stornaiuolo G, Rotondi M, Morisco F, et al. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive

thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-1 interferons for HCV related chronic hepatitis:a prospective study. *J Endocrinol Invest*.2002;25:624-630

106. Hegadus L, Purrild H, Poulsen L, et al. the determination of thyroid volume by ultrasound its relation to body weight, age, and sex in normal subjects. *J Clin Endocrinol Met*. 1982;56:260-263

107. Ming-Chia Hsieh, Ming-Lung Yu, Wang-long Chuang, et al. Virologic factors related to interferon alfa induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *J Endocrinol* 2000;142:431-437

108. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M, et al. Interferon related thyroid autoimmunity and long term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Digest Liver Dis* 2001;33:247-53

109. Dalgard O, Bjora K, Hellum K, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Int Med* 2002;251:400-406

110. Shuppert F, Rambusch E, Kirchner H, et al. Patients treated with interferon alfa, interferon beta, interleukin-2 have a different thyroid autoantibody pattern than patients suffering from endogenous autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 1997;7:837-842

111. Vial T, Descotes J. Immune-mediated side effects of cytokines in humans. *Toxicology* 1995;105:31-57

112. Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, et al. HLA antigens in patients with interferon alfa induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;30:794-800

113. Staudt J. Thyroid gland anatomy. In *endocrine imaging. Textbook and Atlas* (ed: Higgins CB). Thieme medical publishers, Newyork, 1994:43-46

114. Schiemann U, Walli R, Schmidt F, Bogner J, Gross M. Thyroid hypoechogenicity in patients with chronic hepatitis receiving interferon alfa therapy: Evaluation by standardized grey scale ultrasonography. *Eur J Med Res* 2002;7:271-277

115. Wieslaw Kryczka, E Brojer, A. Kowalska. Thyroid gland dysfunctions during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Med Sci Monit*, 2001;7:221-225

KISALTMALAR

Antitpobas: Başlangıç anti-TPO değeri, **antitgbas:** Başlangıç antitiroglobulin değeri, **ft3BAS:** Başlangıç ft3 değer, **ft4 BAS:** Başlangıç ft4 değeri, **anti-TPO1ay :** 1.ay anti-TPO değeri, **antitg3ay:** 3.ay anti-Tg değeri, **ft33AY:** 3.ay ft3 değeri, **ft43AY:** 3.ay ft4.değeri, **TSH3AY:** 3.ay TSH değeri, **antitpo6ay:** 6.ay anti-TPO değeri, **antitg6ay:** 6.ay anti-Tg değeri, **ft46ay:** 6.ay ft4.değeri, **TSH6AY:** 6.ay TSH değeri, **ALT:** Alanin aminotransfer