

# Kronik C Hepatitinde Tedavi

Uzm. Dr. Savaş Tuna  
Dr. Müjdat Batur CANÖZ  
SSK İstanbul Eğitim Hastanesi  
İç Hastalıkları ABD

## Özet

Hepatit C virüs enfeksiyonu ülkemizde önemli bir sağlık sorununa yol açmaktadır. Akut hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu olguların %50-80'inde kronikleşir. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların %13-22'sinde serum ALT düzeyi ve karaciğer histolojisi normal kalır. Bu kişiler asemptomatik HCV taşıyıcılarıdır ancak serum ALT düzeylerinin normal olması karaciğer yıkımı bulunmadığı anlamına gelmez. Kronik HCV enfeksiyonlu olgularda zamanla siroz ve bunların da önemli bir kısmında hepatosellüler karsinom gelişmektedir. Kronik C hepatitinde etkinliği kabul edilen ilaç IFN-alfa'dır. Kombinasyon tedavilerinde IFN-alfa ile birlikte, ursodeoksikolik asit, steroid, tymosin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, acyclovir denenmiştir. Günümüzde gerek ilk tedavide, gerekse tek başına IFN-alfa'ya yanıtız olgularda tavsiye edilen tedavi; IFN-alfa+ribavirin'dir.

Bu derlemede güncel Kronik Hepatit C tedavisinden bahsedilmiştir.

## Summary

Hepatitis C is an important health problem in our country. %50-80 of patients with acute hepatitis C develop chronic hepatitis C. About %13-22 of cases have normal serum aminotransferase levels and normal liver biopsy. These patients are asymptomatic but chronic HCV carriers.

Normal ALT levels doesn't mean no damage in the liver. Such chronic hepatitis C may lead to cirrhosis and still be at the risk for the development of hepatocellular carcinoma after decades.

Treatment of chronic hepatitis C is generally performed by Interferon alfa. Addition of corticosteroids, tymocin, ursodeoxycholic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acyclovir are tried out with Interferon alfa therapy. Actual recommendations shows that, Interferon alfa with Ribavirin may be beneficial in the treatment of the initial chronic hepatitis C or for the previously untreated patients with Interferon alfa therapy alone.

*In this compilation actual treatments of chronic hepatitis C are mentioned.*

Viral kaynaklı kronik karaciğer hastalıkları Türkiye'de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Hepatit C virüsü, boyu yaklaşık 9400 nükleotid olan RNA tipi bir genoma sahiptir. (1,2) Genomik açıdan Flaviviridae ailesinin üyesidir. (3)

Virüs sadece şempanze ve insanda infeksiyona yol açar. Karaciğer hücrelerinde, ayrıca kandaki mononükleer hücrelerde de bulunabilir ve replike olabilir. HCV genotipleri farklı biyolojik davranışlar gösterdiği için kronikleşme ihtimali ve antiviral terapiye yanıt düzeyi genotiplere göre farklılık gösterir. (4)

Hepatit C virüsü ile oluşan karaciğer iltihabı %50-80 gibi yüksek bir oranda kronikleşir. Serum ALT düzeyleri yüksek veya histopatolojik olarak kronik hepatit tanısı olan hastalarda, anti HCV pozitifliğinin konfirmasyonu için rekombinant immunoblast assay (RIBA) ile HCV-RNA'nın dallanmış (branched) DNA (bdNA) ile nicel olarak belirlenmesi uygun olur. Branched DNA yöntemi daha duyarlıdır. Kronik Hepatit C enfeksiyonunun çok çabuk ilerleyerek %30 oranında sirozla neticelenmesi sebebiyle tedavisi çok önemlidir.

Virüsün eliminasyonunun sağlanması, karaciğerdeki enflamasyonun aktivitesini azaltmak, siroza ya da karsinoma gidişi önlemek tedavinin amaçladığı hedeflerdir. Kronik Hepatit C'nin tedavisinde İnterferonun yararı kanıtlanmıştır. (6,7,8) Bu hastalarda IFN-alfa ile yapılan 6 aylık tedaviden sonra büyük çoğunluğunda serum ALT düzeylerinde düşüşler saptandığı ve yaklaşık yarısında normal düzeylere gerilediği saptanmıştır fakat tedavinin bitirilmesinin ardından tedaviye yanıt veren hastaların yak-

laşık yarısında enzim değerlerinin tedavi öncesi değerlere yükseldiği görülmüştür. Bu durum hesaba katıldığında kalıcı yanıt oranı yaklaşık %20 civarındadır. (9)

Kronik Hepatit C'de önerilen tedavi, 3 milyon ünite IFN-alfa'nın subkutan olarak haftada 3 kez verilmesi ve bu tedavinin en az 6 ay süreyle sürdürülmesidir. (10)

Yine tedavinin 12 ay sürdürülmesinin yanıt oranını artırdığı gösterilmiştir. Tedavide 3. ayın sonunda serum ALT düzeyleri normale dönmez ise IFN-alfa tedavisi sonlandırılır. (11)

Tedavinin 3. ayından sonra hâlâ HCV-RNA saptanan hastalarda da tedavi kesilmelidir. (9) 6 aylık tedaviden sonra 1 ila 4 yıllık izlemlerde, bu hastaların ALT düzeylerinin normal sınırlarda seyrettiği ve histopatolojik incelemelerde histolojik iyileşmenin olduğu ve kimi olgularda tam şifa sağlandığı görülmüştür. (12)

Bazı hastalarda ilk başta tedaviye yanıt alınmasına karşın daha sonra hastalığın tekrarladığı hastalarda, HCV-RNA pozitifliğinin devam etmekte, geç dönemde (yaklaşık bir yıl sonra) rölaps olmakta ve ALT düzeyleri yükselmekte, histopatolojik değişikliklerde progresyon izlenmektedir.

Kalıcı yanıt diyebilmek için tedaviden 6 ay sonra serum ALT düzeylerinin normal sınırlarda seyretmesi ve serumda HCV-RNA saptanmaması gereklidir. (13)

Kronik Hepatit C'li hastaların IFN-alfa tedavisine yanıtlarını olumlu yönde etkileyen bazı faktörler vardır. (14,15,16,17)

#### **Bunlardan konakla ilgili faktörler;**

- Hastaların 45 yaşının altında olması
- Kadın olması
- İnfeksiyonunun süresinin 5 yıldan az olması
- Histolojik incelemede sirozun olmaması veya minimal fibrozis, karaciğer dokusun-

da demir konsantrasyonunun düşük olması

- ALT düzeyinin ve GGT düzeyinin normal sınırlarda olmasıdır.

### Virüsle ilgili faktörler ise;

- Düşük HCV-RNA düzeyi
- Genotip 2 veya Genotip 3
- Düşük genetik diversitedir.

Günümüzde HCV'ye bağlı kronik hepatitlerde tedaviye kalıcı yanıt oranını daha da yükseltmek için bazı farklı uygulamalar da mevcuttur.

Tedavi süresini 12-24 ay sonuna kadar sürdürmek; daha yüksek dozlarda interferon kullanmak (haftada 3 kez 4,5-5 veya 9-10 milyon ünite) gibi uygulamalar da yapılmaktadır.

Fakat yüksek doz uygulamanın yararlı etkisi geçici olup daha sonra bu hastalarda nüks gözlenebilmektedir.

Ayrıca Kronik Hepatit C'li hastaların tedavisinde kombine interferon ve ribavirin uygulaması da yapılmaktadır. Bu tedavi rejiminde IFN-alfa haftada 3 kez 3 milyon ünite + Ribavirin oral yolla 1000-1200 mg/gün iki eşit dozda verilir.

Tedaviye 24 ay devam edilir. Kombine tedavi sonunda HCV-RNA klirensi %40 oranında sağlanabilmektedir.

Bir guanosin analogu olan geniş spektrumlu anti viral ajan olarak Ribavirin'in Kronik Hepatit C'li hastalarda tek başına yararı gözlenmemektedir. Fakat kombine tedavide (IFN-alfa + Ribavirin) kalıcı yanıt oranı 2 katına çıkmaktadır. (18,19)

Yine IFN-alfa tedavisine önce yanıt verip sonra nüks görülen olgularda da kombine terapi % 70-80 oranında kalıcı yanıt başarısını sağlamaktadır.

Ribavirin viral m-RNA sentezini bozarak ve hücre içi guanozin trifosfat havuzunu tüketerek ve viral polimeraz aktivitesini blo-

ke ederek etki göstermektedir. Hastaların çoğunda (ribavirin kullanan) ALT düzeyleri normal ya da belirgin düzeyde aşağılara düşerken beklenenin tersine HCV-RNA düzeylerinde düşüş çok düşük olmakta ve hastaların hemen hemen hiçbirisinde HCV-RNA kaybolmamaktadır.

Ribavirin'in antiviral etkisi yanında immun depresan etkisi de vardır. Bu nedenle Kronik C Hepatitli hastalarda etkisi karmaşık bir mekanizma ile olmaktadır.

Türkiye'deki Kronik Hepatit C'li hastaların %90'ında genotip 1 b ve 4 olduğu ve viral yükleri bunların %50'den çoğunda 2x10<sup>6</sup> eq/ml'nin üzerinde olduğu için, kombine tedaviye daha iyi yanıt vereceği tahmin edilebilir. Fakat tek başına IFN-alfa tedavisine hiç yanıt alınmayan hastalarda ne yazık ki kombine tedaviye de yanıt almak olasılık olarak çok düşüktür.

Sonuç olarak; Kronik Hepatit C'li hastaların tedavisinde farklı tedavi stratejilerinin (kombine tedaviler arasında interferon ile beraber uygulanan uDCA, N-Acetyl cystein, prednisolone, flebotomi ya da diğer antiviraller sayılabilir (20)) geliştirilmesine çalışılmakta ayrıca halk sağlığı için Hepatit C'ye karşı aşı çalışmaları hızla sürdürülmektedir. Koruyucu hekimlik çalışmaları, bulaşma ve korunma yollarının halka anlatılması büyük önem arz etmektedir.

### Kaynaklar

1. Houghton M., Choo Q - L., Kou G. The hepatitis C virus: genetic organisation, persistence and vaccine strategies. *Viral hepatitis and liver disease*. Tokyo: Springer - Ver lag, 1994;33-7

2. Choo Q - L., Kou G., Weiner A.J., et all.

- Isolation of a CDNA clone derived from a blood born non - A, - B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244: 359-62
3. Choo Q - L., Richman KH., Han JH., et al. Genetic organisation and diversity of the hepatitis virus. *Proc natl Acad Sci* 1991;88: 2451-55
4. Terrault N., Wright T. The importance of HCV infection in the United States as a source of chronic liver disease. *N Eng J Med* 1995;332:1509-11
5. Tong MJ., El - Farra, Reikes AR., et al. Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C. *N Eng J Med* 1995;332: 1463-6
6. Hoofnagle JH., Mullen KD., Jones DB., et al. Treatment of chronic non - A, non - B hepatitis with recombinant human alpha - interferon: A preliminary report. *N Eng J Med* 1986;315:1575-8
7. Shindo M., Di Bisceglie A.M., Hoofnagle J.H. Long - term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with alpha - interferon. *Hepatology* 1992;15:1013-6
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; 24:778-89
9. Chemello L., Cavalletto L., Casarin C., et al. Persistents hepatitis C viremia predicts late relaps after sustained response to interferon - alpha in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996;124:1058-60
10. Chemello L., Bonetti P., Cavalletto L., et al. Randomised trial comparing three different regimens of alpha, -2a- interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995;22: 700-6
11. Ryff J.C. Usefulness of interferon for treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 1995;22: (supply 1) 101-9
12. Marcellin P., Boyer N., Degott C., et al. Long - term histologic and viral changes in patients with chronic hepatitis C who responded to alpha - interferon. *Liver* 1994;14: 302-7
13. Lindsay K.L., Davis G.L., Schiff E.R., et al. Response to higher doses of interferon - alpha - 2b in patients with chronic hepatitis C: A randomised multicentre trial. *Hepatology* 1996;24:1034-40
14. Van Thiel D.H., Friedlander L., Fagioli S., et al. Response to interferon alpha therapy is influenced by iron content of the liver. *J. Hepatol.* 1994;20:410-15
15. Tsubota A., Chayama K., Ikeda K., et al. Factors predictive of response to interferon - alpha in hepatitis C infection. *Hepatology* 1994;19:1088-94
16. Zeuzem S., Lee J.H., Roth W.K. Mutation in the Nonstructural 5A Gene of European Hepatitis C virus Isolates and Response to Interferon alpha. *Hepatology* 1997; 25:740-44
17. Enomoto N., Sakuma I., Asahina Y., et al. Mutation in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic C virus 1b Infection. *N Eng J Med* 1996;335:77-81
18. Lai M-Y, Kao J-H, Yong P-M, et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996;111:1307-1312
19. Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Guido M, Pontisso P, Alberti A. The effect of interferon alpha and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995;23 (supply): 8-12
20. Hoffnagle J, Di Bisceglie A. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Eng J Med* 1997; 336:347-356.