

Anti HCV seropozitif kişilerde moleküler HCV RNA test sonuçlarının değerlendirilmesi

The assessment of molecular HCV RNA test results on anti HCV seropositive people

Cem Çelik¹, Mustafa Gökhan Gözel², Fatma Dayı³, Rakibe Kaygusuz³, Mustafa Zahir Bakıcı⁴

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Anti HCV pozitif kişilerin HCV RNA viral yük miktarları incelenerek, akut enfeksiyon sonrası iyileşme, kronikleşme, hastaların tedavi yanıtları ve bunların cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2005-Aralık 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarında, Anti HCV pozitif hastaların moleküler yöntemlerle çalışılan HCV RNA testlerinin sonuçları, laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada 347 hastanın HCV RNA sonuçları incelenildiğinde, Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun oldukça yüksek oranda kronikleşme (%79.0) gösterdiği, hastaların bir kısmının ise (%21.0) herhangi bir tedavi almadan iyileştiği saptanmıştır. Anti HCV test sonuçları seropozitif olan kadınların %76.1'inde, erkeklerin %82.9'unda HCV RNA testinin pozitif olduğu görülmüş ve HCV RNA test pozitifliği yönünden cinsiyetler arası farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Araştırmada tedavi gören 185 hastanın tedavi sürecindeki HCV RNA sonuçları incelendiğinde tedaviye %56.2 oranında olumlu yanıt alındığı görüldüğü, hastaların %39.5'inde ise bu tedaviye cevap alınmadığı görülmüştür. Hastaların %4.3'ünde ise relaps geliştiği anlaşılmıştır. Ancak bu tedavi yanıtlarının istatistiksel olarak cinsiyet ile önemli bir değişiklik göstermediği tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Hepatit C virüsü enfeksiyonunun yüksek oranda kronikleştiği ve tedavi başarılarının kısmen yükseltilmiş olmasına rağmen hala arzu edilen düzeyde olmadığı görülmektedir. Bu nedenlerle en önemli noktanın hastalığın bulaş yollarının iyi bilinmesi ve bulaşın önlenmesi için gerekli tüm önlemlerin alınması olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Hepatit C virüsü, kronik Hepatit C enfeksiyonu, viral yük.

Summary

Objective: In this study, HCV-RNA levels of patients with positive values of anti-HCV were determined and the relationship between gender and recovering after acute infection, chronicity the patients' response to therapy were evaluated by measuring the quantity of HCV-RNA viral loads.

Methods: The HCV-RNA levels of patients with positive values of anti-HCV were evaluated retrospectively using laboratory records in Cumhuriyet University Research and Practice Hospital between January 2005 and December 2009.

Results: In this study, the HCV RNA results of 347 patients were evaluated. We determined that Hepatitis C virus (HCV) infection showed high rates of chronicity (79.0%) and some patients showed recovery (21.0%) without treatment. HCV-RNA test results were positive in 76.1% of the women and 82.9% of the men and there was no correlation between gender and HCV-RNA test sero positivity ($p>0.05$). When we evaluated the HCV-RNA results of the 185 patients receiving treatment, we observed that the rate of positive response to treatment was 56.2% and 39.5% of the patients did not respond to treatment. The relapse rate was 4.3%. Response rates to therapy were not correlated with gender ($p>0.05$).

Conclusions: Patients infected with Hepatitis C virus have high rates of chronic infection and the rate of response to treatment is still not at desired levels. Therefore, we believe that education concerning routes of transmission, prevention and taking all necessary measures to prevent contamination are of utmost importance.

Key words: Hepacivirus, chronic Hepatitis C, viral load.

Hepatit C virüsü (HCV), dünyanın hemen her yerinde endemik olarak bulunan, kronik karaciğer hastalıklarına ve hepatoselüler karsinomaya yol açabilen, 30–65 nm çapında, 9.6 kb uzunluğunda, tek ip-

likçikli, pozitif polariteli *Flaviviridae* ailesinden bir virüstür.^[1-3]

Dünyada yaklaşık 170 milyon insan bu virüs ile enfektir. Virüs genellikle vücuda parenteral yoldan kan ve

¹ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr., Sivas

² Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr., Sivas

³ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Biyolog, Sivas

⁴ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Prof. Dr., Sivas

kan ürünleriyle ya da kontamine enjektörler ve cerrahi malzemeler yoluyla girer. Bunun yanı sıra organ transplantasyonu, tatuaj, akupunktur, cinsel temas, damar içi ilaç kullanımı ve aile içi yakın ilişki ile ya da nozokomiyal olarak da bulaşabileceği bildirilmektedir. Virüs kan yolu ile karaciğere ulaşarak çoğalmakta ve buna bağlı olarak da hastalık belirtileri ortaya çıkmaktadır.^[4-6]

Moleküler yöntemlerle serum veya plazmada HCV-RNA'nın gösterilmesi enfeksiyonun tanısında en iyi gösterge olarak kabul edilmektedir.^[7] HCV-RNA birkaç gün içerisinde plazmada saptanabilir. Akut enfeksiyon geçiren kişilerin %50-85'inde viremi devam eder. Akut enfeksiyonu klinik semptomlarla geçiren kişilerde HCV'nin temizlenmesi daha olasıdır. Bunun nedeni daha güçlü bir immün cevap gelişimidir. Enfeksiyondan aylar sonra HCV'nin yapısal ve yapısal olmayan birçok proteinine karşı antikorlar kanda bulunur. Ancak kanda antikorların bulunması viral iyileşme ile korele değildir. Viral iyileşme büyük ölçüde geniş hücrel immün yanıt ile ilgilidir.^[8]

Akut HCV enfeksiyonlarının bir kısmı kendiliğinden iyileşirken enfekte olan kişilerin %50-80'inde enfeksiyon kronikleşmektedir.^[9] HCV enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik seyrettiği için, ancak siroz ya da son dönem karaciğer hastalığı geliştiğinde semptomlar ortaya çıkar. Kronik HCV gelişen hastaların hemen tamamına yakınında geçmişte bir akut hepatit geçirme hikâyesi veya hastalıkla ilgili bir şikâyet bulunmamaktadır.^[10]

Kronik HCV tedavisinde en büyük hedef, siroz ve hepatoselüler kanser gelişimini ve bunlara bağlı olarak oluşan ölümleri önleyebilmektir. Günümüzde tüm kronik HCV hastaları potansiyel tedavi adayı olarak değerlendirilmektedirler. Günümüzde kombine 'peginterferon ve ribavirin' tedavisi standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Bu tedavinin daha da etkin hale getirilebilmesi için ise çalışmalar devam etmektedir.^[11,12]

Pegile interferonlar, interferon (Peg INF) molekülünün bir polietilen glikole bağlanmasıyla oluşturulmuştur. Bu şekilde oluşan molekülün renal klirensi azalmış, yarılanma süresi uzamıştır.^[13]

Bu çalışmada bölgemizdeki anti-HCV seropozitif kişilerde, moleküler yöntemlerle tespit edilen HCV-RNA viral yük miktarları incelenerek akut enfeksiyon sonrası kendiliğinden iyileşme, kronikleşme, tedaviye yanıt, ve relaps durumlarının ve bunların cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Geriye dönük olarak elde edilen verilerle yapılan tanımlayıcı çalışmanın materyelini Ocak 2005–Aralık 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında, daha önce HCV enfeksiyonu ön tanısı almış (anti-HCV pozitif) hastaların kan serumlarında moleküler yöntemlerle çalışılan HCV-RNA testlerinin sonuçları oluşturmıştır.

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında anti-HCV ölçümleri, ARCHITECT İ. 2000 SR (ABBOTT) ve AXSYM (ABBOTT) cihazlarında ELISA yöntemi ile yapılmış ve ayrıca Inno-Lia HCV Score (INNOGENETICS) kitleleri kullanılarak Line immunoassay yöntemi ile doğrulanmıştır. HCV-RNA testleri ise PCR yöntemiyle (COBAS TaqMan HCV Test, v2.0) çalışılmıştır. Hastaların belirli zaman aralıklarında çalışılan bütün HCV-RNA testlerinin sonuçları, laboratuvar kayıtları ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bu çalışmada enfeksiyonun doğal seyri hakkında fikir edinebilmek amacıyla HCV enfeksiyonu yönünden henüz tedavi almamış anti-HCV testleri pozitif 347 hastanın HCV-RNA test sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalarda tedaviye yanıt durumlarını görebilmek amacıyla, tedavileri süresince HCV-RNA test sonuçlarını kayıtlardan takip edebildiğimiz 185 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Araştırmamızın verileri SPSS (version 14.0) programına yüklenerek, ki-kare testi ve iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerimiz tablolarda katılımcı sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip, yanlışlama düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

Araştırmamız Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 12.02.2008 tarih ve 2008-1/4 numaralı uygunluk kararı ile yapılmıştır.

Bulgular

Bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarlarında 2005–2009 yılları arasında anti-HCV pozitif saptanan ve henüz tedavi almamış olan 347 hastanın HCV-RNA test sonuçları değerlendirildi. Bu hastaların HCV-RNA test sonuçları cinsiyet dağılımlarına göre ele alındığında, anti-HCV test sonuçları seropozitif olan kadınların %76.1'inde ve erkeklerin %82.9'unda HCV-RNA testi (+) saptandı. İki cinsiyet arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2.325$; $p>0.05$). Anti-HCV pozitif 347 hastada HCV-RNA sonuçları ve cinsiyete göre dağılımı **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Araştırmamızda interferon ve ribavirin tedavisi alan toplam 185 hastanın HCV-RNA sonuçları kayıtlardan izlenmiş olup, bu hastaların tedaviye yanıtı, yanıtızlığı ve relaps oranları, cinsiyet dağılımları ile birlikte sayı ve yüzde olarak **Tablo 2**'de belirtilmiştir. Tedavi sonuçları takip edilen hastalardan tedavilerinin 12. haftasında HCV-RNA sonuçlarında negatifleşme veya en az 2 log düşüş görülmeyen hastalar, tedaviye dirençli olarak değerlendirildi. Tedavilerinin sonunda ve sonrasındaki 6 ay içerisinde HCV-RNA sonuçlarında herhangi bir pozitiflik görülmemesi, tedaviye olumlu cevap olarak kabul edildi. Tedavinin 12. haftasında tedaviye direnç göstermeyen, ancak daha sonraki normal tedavi sürecinde HCV-RNA sonuçlarında tekrar yükselmeler gösteren

hastalar ise relaps/tekrarlama olarak değerlendirildi. Tedaviye alınan hastalar cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında, tedaviye olumlu cevap kadınlarda %58.6 olarak bulunurken, bu oran erkeklerde %52.7 olarak tespit edildi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($\chi^2 = 0.78$; $p > 0.05$).

Tartışma

Virüslerle bulaşan hepatitler arasında HCV'nin önemi gittikçe artmaktadır. Kronik viral hepatitlerin %40'ı HCV nedeniyle olup, her yıl 10.000 kişinin ölümüne yol açmaktadır. Parenteral bulaş dışında bulaş şekillerinin de gösterilmiş olması, virüsün önemini daha da artırmaktadır.^[6]

Araştırmamızda, anti-HCV testi seropozitif hastalarda HCV-RNA pozitif ve negatiflikleri araştırılmıştır. Bunun için anti-HCV testi pozitif olan ve HCV enfeksiyonu yönünden henüz hiç tedavi almamış 347 hasta çalışmaya alınmıştır. Hiç tedavi almamış olan bu gruptaki hastaların %21'inin kan serumunda anti-HCV testi pozitif bulunurken, HCV-RNA testinin negatif olması, bu kişilerde akut HCV enfeksiyonunu takiben iyileşmenin olduğuna işaret etmektedir. Diğer taraftan bu hastaların büyük çoğunluğunda (%79), 3-6 aylık dönemlerde tekrar yapılan moleküler testlerde HCV-RNA'ların kaybolmaması, bu kişilerde enfeksiyonun, akut dönemin ardından kronikleştğini göstermektedir (Tablo 1).

Başka ülkelerde ve ülkemizde yapılan bazı çalışmalar da bizim sonuçlara benzer kronikleşme oranları bildirilmiştir.^[14-20] Kendal ve ark.^[21] Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaptıkları bir araştırmada, anti-HCV pozitif hastaların %56'sında HCV-RNA testini pozitif bulmuşlardır. Bu oran bizim araştırmamızdaki sonuçlara göre daha düşük düzeydedir. Bu durumun araştırmalardaki hasta sayıları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan bazı çalışmalarda erkek cinsiyet HCV kronikleşmesinde bir risk faktörü olarak bildirilmektedir.^[22] Bizim çalışmamızda kronikleşme oranının, erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksek bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$; Tablo 1). Yurdumuzda yapılan farklı çalışmalarda araştırmacılar, HCV enfeksiyonu ile cinsiyet dağılımı arasında, araştırmamıza paralel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.^[21,23,24]

Araştırmamızda, tedavi alan, tedavi süresinde ve sonrasında kontrol sonuçlarına ulaşabildiğimiz toplam 185 hasta ayrıca incelenmiştir. Bu hastaların %56'sında tedaviye olumlu cevap alındığı, tedavi süresinde ve tedaviden sonraki 6 aylık dönemde yapılan takipleri sonucunda, HCV-RNA testinin negatif bulunduğu (kalıcı virolojik yanıt) tespit edilmiştir. Buna karşın, %40'ında ise tedaviye yanıt alınmadığı ve HCV-RNA testinin pozitif çıkmaya devam ettiği (yanıtsızlık) anlaşılmıştır. Enfeksiyonun tekrarlaması/relaps oranı ise oldukça düşüktür (%4).

Tablo 1. Anti-HCV pozitif 347 hastada HCV-RNA sonuçları ve cinsiyete göre dağılımı*

Testler		Hasta		
		Kadın	Erkek	Toplam
HCV-RNA (+)	Sayı	153	121	274
	%	76.1	82.9	79.0
HCV-RNA (-)	Sayı	48	25	73
	%	23.9	17.1	21.0
Anti-HCV (+)	Sayı	201	146	347
	%	100.0	100.0	100.0

*($\chi^2 = 2.325$; $p > 0.05$)

HCV enfeksiyonu taşıyan hastaların tedavisi ile ilgili olarak yurt dışında^[25-28] ve yurdumuzda^[29,30] yapılan bazı çalışmalarda da bizim sonuçlara benzer kalıcı virolojik yanıt oranları bildirilmiştir. Gedik ve arkadaşları,^[31] genel anlamda ribavirin ile birlikte kullanılan farklı interferonların etkinliklerini karşılaştırdıkları bir araştırmada, HCV enfeksiyonu taşıyan hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranını klasik interferon grubunda %63, pegile interferon grubunda ise %73 olarak bulmuşlardır. Bulunan bu interferon değerleri arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı da araştırmacılarca bildirilmiştir. Aygen ve arkadaşlarının^[32] yaptıkları çok merkezli bir araştırmada, HCV taşıyan 22 hastanın 44 hafta süre ile tedavi edildiklerinde, hastaların %70'inde kalıcı virolojik yanıt alındığı bildirilmiştir. Yine bu araştırmada hastaların %10'unda relaps görüldüğü bildirilmiştir. Bu sonuçlar, araştırmamızdaki sonuçlara göre daha yüksektir. Aygen ve arkadaşlarının çalıştığı 22 hastanın yaş, cinsiyet, karaciğer harabiyeti durumu, genel sağlık durumu gibi özelliklerinin bu farklılıkta rol oynamış olabileceği düşünülmektedir. Özgüneşi ve arkadaşları^[33] da standart interferon grubunda %58, pegile interferon grubunda ise %67'lik kalıcı virolojik yanıt oranları elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bu araştırmada alınan sonuçların, bizim sonuçlara oldukça yakın olduğu görülmektedir. Sünbül ve arkadaşları^[34] ise 87 kronik HCV hastası ile yaptıkları bir araştırmada, tedavi alan hastaların %52'sinde kalıcı virolojik yanıt elde ettiklerini bildirmişler ve kombine HCV tedavisi alan

Tablo 2. Tedavi alan 185 hastada tedaviye yanıt durumları ve cinsiyete göre dağılımı*

Testler		Hasta		
		Kadın	Erkek	Toplam
Tedaviye yanıt (+)	Sayı	65	39	104
	%	58.6	52.7	56.2
Tedaviye yanıt (-)	Sayı	42	31	73
	%	37.8	41.9	39.5
Tekrarlaması (relaps)	Sayı	4	4	8
	%	3.6	5.4	4.3
Toplam	Sayı	111	74	185
	%	100	100	100

*($\chi^2 = 0.789$; $p > 0.05$)

hastalarda %5.2-6.1 oranlarında relaps bulmuşlardır. Ortaya çıkan bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Araştırmamızda tedavi alan hastalarda tedaviye cevap durumlarının cinsiyetlere göre dağılımı da incelenmiş, ancak erkek ve kadın hastalar arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç

Sonuç olarak, HCV enfeksiyonunun yüksek oranda kronikleştiği ve tedavi başarılarının, kısmen yükselmiş olmasına rağmen, hala arzu edilen düzeyde olmadığı görülmektedir. Bu nedenlerle en önemli noktanın, hastalığın bulaş yollarının iyi bilinmesi ve bulaşın önlenmesi için gerekli tüm önlemlerin alınması olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- Kara İH. Akut viral hepatit C. *Türk Aile Hek Derg* 2008;12:89-94.
- Post J, Rtanarajah S, Lloyd AR. Immunological determinants of the outcomes from primary hepatitis C infection. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:733-56.
- Kupfer B. HCV-Virology. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. Hepatology. Düsseldorf: Flying Publisher; 2009. p. 75-88.
- Naggie S. Management of hepatitis C virus infection: the basics. *Top Antivir Med* 2012;20:154-61.
- Poyraz Ö. Genel ve Özel Tıbbi Viroloji. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları; 1998. p. 216.
- Sırmatel F. Viral hepatitler ve korunma. *Clinic Medicine* 2007;3:5-9.
- Pfaller MA. Molecular biology. In: Isenberg HD, editor. Washington. Essential Procedures for Clinical Microbiology. Washington, DC: ASM Press; 1998. p. 579-668.
- Akhan S. Virüs Enfeksiyonları. Hepatit C virüsü. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi'nde. Ed. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s. 1911-27.
- Kamal S. Acut hepatitis C. A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1283-9.
- Akinci E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı. *Viral Hepatit* 2007'de. Ed. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007. s. 220-5.
- Tahan V, Kalaycı C. Kronik hepatit C güncel tedavisi. *Viral Hepatit* 2007'de. Ed. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007. s. 246-50.
- Thomas DL. Advances in the treatment of hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med* 2012;20:5-10.
- Usluer G. Kronik Hepatit C'de güncel tedavi. *Ankem Dergisi* 2008;22:57-60.
- Ezzikouri S, Alaoui R, Rebbani K, ve ark. Genetic variation in the interleukin-28B gene is associated with spontaneous clearance and progression of hepatitis C virus in Moroccan patients. *PLoS One* 2013;8:e54793.
- Tolmane I, Rozentale B, Keiss J, Arsa F, Brigis G, Zvaigzne A. The prevalence of viral hepatitis C in Latvia: a population-based study. *Medicina (Kaunas)* 2011;38:134-6.
- Boykinova OB, Stoilova YD, Tsvetkova TZ, Baltadjev IG. Epidemiological, immunological and clinical characteristics of acute hepatitis C. *Folia Med* 2009;51:61-9.
- Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, et al. Spontaneous viral clearance, viral load and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV infected patients with anti HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis* 2008; 198:1337-44.
- Özekinci T, Atmaca S, Akbayın H. Correlation of high sensitive C-reactive protein and hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive sera. *Dide Tıp Dergisi* 2011;38:134-6.
- Helvacı M, Dayıoğlu H, Algin MC, Coşar E, Soyucen E. Hepatitis C virus infection may always terminate with chronic manifestations of it if life span of the human being would be enough. *Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2005;9:187-94.
- Yumuk Z, Sayan M, Çalışkan Ş. Kronik hepatit C hastalarında oto antikorların HCV RNA düzeyi ile ilişkisi. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22:29-34.
- Kendal Y, Değertekin H, Akkız H. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Türk J Gastroenterol* 1999;10:249-52.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in Patients with chronic hepatitis C The obsvirc, metavir, clinivir and dosvirc groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
- Tonbul Z, Selçuk Y, Taşyaran M, San A, Çapoğlu İ, Çetinkaya R. Kronik HCV enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastalarında anti HCV IgM'in viremi (HCV RNA) ile ilişkisi. *Türk Neph Dial Transpl* 1998;1:18-20.
- Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekel E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8:88-96.
- Hu CC, Lin CL, Kuo YL, ve ark. Efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon alfa in geriatric patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:81-90.
- Urquijo JJ, Diago M, Boadas J, et al. Safety and efficacy of treatment with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *Ann Hepatol* 2013;12:30-5.
- Berg T, Chrichtop S, Hermann E, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-9.
- Escudero A, Rodriguez F, Serra MA, Del Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM. Pegylated alpha-interferon 2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus. Prospective, non-randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:861-6.
- Akhan S, Aymoğlu A, Sargın E, Sayan M. Kronik hepatit C hastalarının beş yıllık tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2010;23:39-43.
- Gürbüz Y, Pifık N, Tütüncü E, Türkylmaz R. Kronik hepatit C'li hastalarda IFN-2b ile indüksiyon ve ribavirin kombinasyon tedavisi. *Viral Hepatit Dergisi* 2005;10:15-8.
- Gedik H, Uludağ H, Yahyaoglu M, Müderrisoğlu C, Fincancı M. Kronik hepatit C tedavisinde ribavirin ile birlikte kullanılmakta olan klasik interferon veya pegile interferonun etkinliği ve ilaca bağlı yan etkileri açısından karşılaştırılması. *Nobel Med* 2008;4:19-25.
- Aygen B, Yıldız O, Çaylan R ve ark. Kronik C hepatitli hastalarda interferon alfa 2a + ribavirin indüksiyon tedavisi çok merkezli araştırma sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi* 2004;9:123-9.
- Özgünefi N, Sargın F, Yazıcı S ve ark. Kronik hepatit C'li hastalarda standart interferon + ribavirin kombinasyonu ile pegile interferon + ribavirin kombinasyonlarının tedavi etkinliği. *Viral Hepatit Dergisi* 2006;11:61-4.
- Sünbül M, Kuruoğlu T, Horoz İH, Esen Ş, Eroğlu C, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C tedavisi alan hastalarda uzun dönem kalıcı virolojik yanıt oranları. *Viral Hepatit Dergisi* 2008;13:7-11.

Geliş tarihi: 02.11.2012

Kabul tarihi: 22.02.2013

Çevrimiçi yayın tarihi: 01.04.2013

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Yard. Doç. Dr. Cem Çelik
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 34590 Sivas
e-posta: ccelik@cumhuriyet.edu.tr