

Kronik C Hepatiti Tedavisinin Yan Etkileri İle Mücadele

Dinç DİNÇER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya

Kronik C hepatit tedavisinde, pegile interferon ve ribavirin kombinasyonu ile kalıcı yanıt oranları %54-63 arasında değişmektedir (1, 2). Kalıcı yanıtı etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Viral yük, genotip ve hastanın irki kalıcı yanıtı etkileyebilen fakat değiştirmemiz mümkün olmayan özelliklerdir. Genotip 1 olan hastalarda kalıcı yanıtı çok etkisi olan ve biz hepatologların etkileyebilmesi mümkün olan en önemli faktör hastaların tedaviye uyumludur (3). Tedaviye uyumsuz hastalarda kalıcı yanıt %34 iken tedaviye uyumlu hastalarda bu oran %63'e çıkmaktadır. Tedaviye uyumsuzluğun birçok nedeni olabilir örneğin hastanın ilacını tedarik edememesi, sosyal nedenler ve ilaç yan etkisi gibi. İlaç yan etkisi bu hastalar içinde %75 oran ile tedaviye uyumsuzluğun en sık nedenidir (4). Her iki pegile interferonun ruhsatlandırma sırasında yapılan çalışmalarında standart interferonlar ile yan etki oranları hemen hemen aynı oranda bulunmuştur (Tablo 1) (1, 5). İki farklı tip pegile interferonda da yan etkiler benzerdir (Tablo 2) (1, 5). Fried ve Manns'ın çalışmasın-

da yan etkileri değerlendirmede farklı kriterler alındığından bu iki çalışmadaki yan etki oranlarını birebir karşılaştırmanın doğru olması beklenmez.

Tablo 2. Her iki pegile interferonun yan etki oranları

	Peginterferon alfa-2b ve ribavirin (%)	Peginterferon alfa-2a ve ribavirin (%)
Yorgunluk	64	54
Baş ağrısı	62	47
Ateş	46	43
Miyalji	56	42
Uykusuzluk	40	37
Bulanıklık	43	29
Alopesi	36	28
İritabilite	35	24
Artralji	34	27
Anoreksi	32	21
Depresyon	31	22

Tablo 1. Peginterferon ve ribavirin tedavisinde tedaviyi kesme ve doz azaltılma oranları

	PEG alfa-2b Ribavirin (%)	Interferon alfa-2b Ribavirin (%)	PEG alfa-2a Ribavirin (%)	Interferon alfa-2b Ribavirin (%)
Tedaviyi erken kesme	14	13	10	11
Yan etki	12	12	7	10
Lab. anormalliği	2	1	3	1
Doz azaltılması	42		32	

Kronik C hepatiti tedavisinde yan etkiler ile mücadelede 4 amacı vardır. Bunlar; hastanın şikayetlerini ortadan kaldırmak, yan etkiyi tedavi etmek, hayat kalitesini yükseltmek ve kronik C hepatiti tedavisine uyumu arttırmaktır.

Yan etki oranımızı düşük tutmak istiyorsak öncelikle yan etki çıkma ihtimali yüksek olan hastayı tedaviye almamız gerekir (Tablo 3). Bu hastalar rutin tedavi protokollerine alınmamalı; ancak klinik çalışma yönünde değerlendirilmelidirler.

Tablo 3. Kronik hepatit C tedavisi sırasında yan etki gelişme riski yüksek hasta grupları

1. Solid organ nakli olmuşlar
2. Ciddi depresyonu veya diğer nöropsikiyatrik hastalığı olanlar
3. Kontrol altına alınmamış otoimmün hastalıklar
4. Ciddi ko-morbid hastalıklar
5. Trombosit < 75.000/mm³, nötrofil < 1000-1500, Hb < 11 gr/dl
6. Hemoglobinopatiler
7. Kreatinin > 2 mg/dl
8. Doğum kontrolü uygulamayanlar
9. Aktif madde bağımlıları

Tedaviye başlamadan önce hasta ve hastanın yakınları aşağıdaki konular hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir:

1. Kronik C hepatitinin doğal seyri,
2. Yan etkilerin mutlaka olacağı,
3. Tedaviye uyum ile başarının arttığı,
4. Yan etkilerin tedavi kesildiğinde ortadan kalkacağı,
5. Yakınlannın destek olması gerektiği,
6. Tedavinin maliyeti.

Başta hastalığı ve tedavinin yan etkileri hakkında bilgilendirilmiş hastaların tedaviye uyumlarının daha iyi olması beklenir. Özellikle tedavi maliyetinin çok yüksek olduğu da hastaya söylemelidir. Hastanın sağlığı için yüksek maliyetli bir tedavi uygulanması hastanın tedaviyi tamamlama konusundaki motivasyonunu artırabilir.

Tedavinin yan etkileri ile mücadelesinde sadece iki yan etki ile ilgili çalışmalara dayalı sonuçlar vardır ki; bu iki konuda da randomize kontrollü çalışma sayısı çok azdır. Bu iki yan etki hematolojik

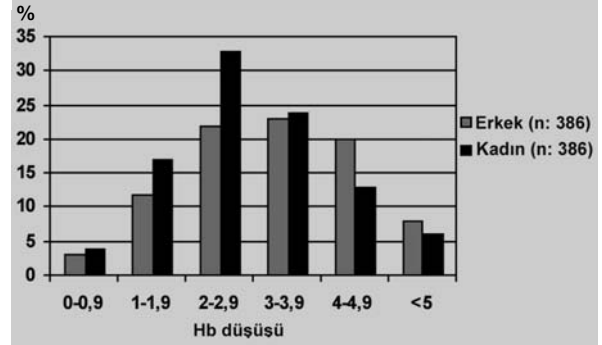
yan etkiler ve depresyondur. Diğer yan etkilerle mücadelede uygulanan tedaviler ya klasik bilgilere ya da uzman tecrübelerine dayanır.

HEMATOLOJİK YAN ETKİLER

Nötropeni: Nötrofil sayısı 750/mm³'ün altına indiğinde nötropeniden bahsedilir. İnterferonun kemik iliğini baskılamasına bağlıdır. Peginterferon doz azaltımının en sık nedenidir; fakat tedavi durdurulması nadirdir. Sıklıkla ilk iki haftada belirir ve enjeksiyonu yaptıktan sonraki 24 saat en belirgindir. Daha sonraki 4-6 hafta içinde belli bir seviyede sabit seyreder (6). Yapılan bir çalışmada 119 hastanın 22'sinde infeksiyon görülmüştür. Bu infeksiyonlar sinüzit, gingivitis, otitis media, pnömoni, bronşit, idrar yolu infeksiyonu, prostatit, sellülitir. Fakat bu çalışmanın en önemli sonucu; infeksiyon geçirenlerin nötrofil sayılarının hiçbir zaman 750/mm³'nin altına inmemesidir (7). Haftada 1-3 kez GCSF uygulaması ile nötrofil sayılarının yükseldiğini gösteren birçok çalışma vardır. Fakat bu çalışmaların az sayıda hasta içermesi, kontrol grubunun bulunmaması, ilacın maliyetinin yüksek olması ve yan etkileri de bulunduğundan rutin uygulamaya girmesi henüz mümkün görülmemektedir (8-10). Ama önemli veri nötropeni ile infeksiyonlar arasında bir ilişki gösterilememiş olmasıdır. Bilindiği gibi bu nötropeni değeri (<750/mm³) hematolojik maligniteleri olan hastalarda yapılan kemoterapi çalışmalarında baz alınarak elde edilmiştir. Bu hastaların bağımsızlık sistemleri baskılanmıştır. Fakat kronik C hepatitli hastalarda belki siroz gelişmiş hastaların çıkarırsak bağımsızlık sistemlerinde baskılanma beklenmemektedir. Ayrıca irksal nötropeni de önemli bir konudur. Bilindiği gibi zencilerin %12'sinde irksal nötropeni vardır ki bu kişilerde nötrofil sayıları 1500'ün altındadır. Fakat bu hastalar bakteriyel infeksiyonlara ve kortikosteroid tedavisine normal cevap vermekte ve nötrofil sayıları artmaktadır. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber olgun granülositlerin periferik kana verilmesinde bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (11). Tüm bu bilgiler ışığında; nötropeni ile mücadelede; enjeksiyondan önceki gün nötrofile bakmak, 750/mm³ < dozun yanına inilmesi, 500/mm³ < ise tedavinin durdurulması, GCSF'in rutin kullanımı için verilerin yetersiz olduğu ve doz modifikasyonu için nötrofil değerinin daha düşük; belki 500 olarak belirlenmesi ile ilgili çalışmalara ihtiyaç olduğunun bilinmesi gerekir.

Anemi: Hb<12gr/dl veya 3g/dl'den fazla azalma olduğunda anemiden bahsedilir. Laboratuvar anormallikleri nedeni ile tedavinin kesilmesi veya doz azaltılması nedenleri içinde birinci sırada anemi vardır. İnterferon kemik iliği baskılaması yaparak, ribavirin ise hemoliz yaparak anemiye yol açar. Ribavirin eritrositler tarafından ribavirin trifosfata döner, hidrolize olmaz ve plazma konsantrasyonundan 60 kat fazla ribavirin eritrositler içinde bulunur. Eritrositlerdeki ATP azalır ve anti-oksidan defans etkilenir. Bunun sonucunda ekstrasvasküler hemoliz gelişir. Ribavirinin hemoliz yapması alınan dozdan daha çok, ilacın plazma düzeyi ile ilişkilidir (12). Anemi kadınlarda daha belirgindir (Şekil 1) (13). Ribavirine bağlı anemide klasik doz ayarlaması tablo 4'de gösterilmiştir. Ama özellikle ilk 12 haftada ribavirin dozunda azalmanın kalıcı yanıtı olumsuz etki yaptığı bilinmektedir. Shiffman'ın yaptığı çalışmada ilk 20 haftada konvansiyonel interferona cevapsız olan hastalarda ribavirin dozunu %80'den fazla verilen grupta kalıcı virolojik cevap %21 iken ribavirin dozunu %60'dan daha az verilen grupta kalıcı virolojik cevap %11 bulunmuştur (p<0.05) (14). Bu nedenle en azından bu dönemde hastaların ribavirin dozunu tam olarak alabilmeleri için gerekli önlemler alınmalıdır. Geçen yıl yayınlanan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada kronik C hepatiti nedeni ile tedavi alan hastalara haftada 40.000-60.000 IU eritropoetin verilmesinin Hb düzeylerinde belirgin düzelme yaptığı gösterilmiştir. İlk 8 hafta sonunda eritropoetin alan grupta ribavirin dozunu tam olarak alan hasta %88 iken, plasebo grubunda bu değer %60 bulunmuştur (p<0.001). Aynı zamanda eritropoetin alan grupta hayat kalitesi de daha iyi bulunmuştur (çoğu kriterde p değeri anlamlı) (15). Bu tedavinin maliyet etkinliğinin bilinmemesi ve direkt olarak kalıcı yanıtı etkisini gösteren çalışma olmasına rağmen; özellikle tedavinin ilk 20 haftasında ribavirin dozunu tam olarak verilebilmesini sağladığından önerilir. Eritropoetinin maliyet etkinliği ve kalıcı yanıtı etkisi yönünde çalışmalara ihtiyaç vardır. Fakat ülkemizde bu endikasyon ile sağlık güvence kuruluşları ödeme yapmadıkları için, pratik olarak ülkemizde kullanımı zordur. Bu nedenle en azından ilk 12 haftalık dönemde ribavirin dozunu azaltmamak için kan transfüzyonu da akıldaki bulundurulmalıdır.

Trombositopeni: Trombosit değerinin 75.000 altında olmasıdır. İnterferon %10-50 oranında trombositopeni yapmaktadır. İnterferona bağlıdır. Bu durum göreceli trombopoetin azalmasına, megakar-



Şekil 1. Cinsiyete göre Hb düşüş oranları

Tablo 4. Hb düzeyine göre ribavirin doz ayarlanması

Koronar arter hastalığı olmayanlarda
- Hb>10 g/dl ise tedaviye devam
- Hb:8.5-10 g/dl ise ribavirin dozunu azalt
- Hb<8.5g/dl ise ribavirini kes
Koronar arter hastalığı olanlarda
- Kardiyoloji konsültasyonu
- Sık Hb tetkiki ile yakın takip

yositlerde azalmış trombopoetin sinyal transdüksiyonuna ve immunolojik sekestrasyona bağlı olabilir. Trombositopeniye bağlı doz azaltımı %3-6 oranında görülmektedir. Ribavirin reaktif trombositoz yaptığından ribavirinle kombine rejimlerde daha az görülür. Trombosit değerleri 50.000/mm³ altına indiğinde doz azaltımı, 25.000/mm³ ün altında ise tedavinin durdurulması önerilir. Trombositopeniye bağlı spontan iç kanama bildirilmemiştir. Trombositopeni daha çok sirozlu hastalarda görülmektedir (16, 17). IL-11(Oprelvekin) küçük bir pilot çalışmada denenmiş ve trombosit sayısını anlamlı derecede yükseltmiştir. Fakat hem su tutucu yan etkisinin çok olması (13 hastanın 11'inde diüretik verilme zorunda kalınmış) ve hasta sayısının çok az olması nedeni ile kullanımı pek önerilmez (18).

NÖROPSİKİYATRİK YAN ETKİLER

Tedavi sırasında depresyon oranı %20-30'a ulaşabilir. En sık tedavi kesilmesine yol açan yan etki depresyondur (1, 5). Bu nedenle depresyonun tedavisi daha fazla önem taşımaktadır. Hepatit C'nin de depresyon yaptığı unutulmamalıdır. Özellikle 50 yaşın üzerinde (p=0.024), 5 yıldan uzun süredir hastalığını bilende (p=0.003) ve tedavi için uygun olmadığı söylenen (p=0.001) kronik C hepatitinde depresyon fazladır (19). Bu nedenle tedaviye

başlamadan önce hastada depresyon öyküsü, intihar girişimi olup olmadığı, alkol bağımlılığı ve ailede depresyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Fakat tedavi sırasında gelişebilecek depresyonu ön-gören en önemli veriler depresyon skalalarından elde edilenlerdir.

Tedavi öncesi "Beck Depression Inventory" (BDI) yüksek olanlarda tedavi sırasında majör depresyonun daha sık geliştiği gösterilmiştir. Depresyonun interferonun yaptığı santral adrenerjik, serotonerjik, opioid ve nöroendokrin sistemdeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. İnterferon triptofan düzeylerini azaltarak serotonin seviyesini azaltır. İritabilite ve anksiyete depresyondan hariç bulgular olabildiği gibi, depresyonun öncü belirtileri de olabilir. Depresyon tedavisinde iki amaç vardır; birincisi hastanın şikayetlerini ortadan kaldırmak, diğeri ise kronik C hepatiti tedavisini doz azaltımı olmadan ve yeterli sürede tamamlamaktır. Bu yan etkinin tedavisinde birçok ajan denenmiştir. Fluoxetine, Sertraline, Citalopram, Paroxetine, Nortriptiline ve İmipramine bunlardandır. Bu ajanlarla ortalama başarı %90'dır. Bu ilaçların en önemli kullanım kısıtlamaları yan etkileridir. Trisiklik anti-depresanlar ağız kuruluğuna, konstipasyona, idrar retansiyonuna, sedasyon ve kilo alınmasına yol açarken; selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) seksüel disfonksiyon, fluoxetine, sertraline anksiyete ve uykusuzluğa; citalopram, paroxetine ise sedasyona yol açabilir. Bu nedenle antidepresanlar yan etki profiline göre seçilebilir. Gün boyu halsizlikten yakınanlara stimulan ajanlar, uykusuzluktan şikayetçi olanlara sedatif özellikteki ajanlar seçilebilir. Trisiklik ajanlardan halsizlik ve akıl durgunluğu olan hastalarda sakınılmalıdır. Örneğin; fluoxetine ve sertraline halsizliği olanlarda, citalopram, paroxetine ve fluvoxamine uykusuzluğu olanlarda tercih edilebilir. Venlafaxine ve bupropion ile yapılmış çalışma sayısı azdır.

Antidepresan düşük dozda başlanılmalı ve yavaş yavaş doz titre edilmelidir. İki hafta içinde etki görülmeyen hastalarda psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. Kronik C hepatiti tedavisi bittikten sonra antidepresan ajanlar 6-12 ay içinde azaltılarak kesilmelidir. İntihar düşüncesi veya girişimi olan hastalarda kronik C hepatiti tedavisi derhal kesilmeli ve acil psikiyatri konsültasyonu istenmelidir. SSRI'ların bipolar veya manik-depresif hastalarda maniyi indükleyebildiği unutulmamalıdır. Tedavi sırasında gelişen depresyon, antiviral tedavi kesildikten yıllar sonra da devam edebilir (16, 20, 21, 22). Depresyon profilaksisi ile ilgili en önemli

çalışma malign melanomda IFN kullananlarda paroxetine ile yapılan çalışmadır. Bu çalışmada profilaksi uygulanan hastalarda anlamlı olarak depresyon daha az bulunmuştur (23). Fakat rutin başlamak %70-80 hastada gereksizdir ve bu konuda kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu anki bilgilerimiz profilaksi başlanacak ise tedavi öncesi depresyon skoru yüksek olanlarda denenebileceğini göstermektedir.

TİROİD HASTALIKLARI

%1-6 oranında görülür. İnterferona bağlıdır. Hipo veya hipertiroidi gelişebilir. Birçok çalışmada kronik hepatitli hastalarda tiroid otoantikör prevalansının tedaviye başlamadan önce de yüksek olduğu görülmüştür. Tedavi öncesi tiroid oto-antikörlerinin bulunması tedavi sırasında tiroid hastalığı gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur. Kadın hastalarda erkeklerle göre oto-antikör bulunma oranı daha yüksektir (%22-%2). Yine Kronik C hepatitinde tiroid antikörleri siktir (%6.7). Tedavi öncesi tiroid ab (+) ise daha sık tiroid bozuklukları görülmektedir (%60-%3.3). Fakat pratik olarak tedaviye başlamadan önce tiroid antikörlerine bakılmasının bir yararı yoktur. Tedavi öncesi, tedavi sırasında 12 haftada bir ve tedavi bitiminden sonra TSH kontrolü uygulanması gereken yaklaşımdır. Özellikle halsizlik gelişen hastalarda aitta yatan bir hipotiroidi olabilir. Hormon replasmanı sırasında genellikle antiviral tedaviyi kesmek gerekmez. Hipertiroidi gelişen hastalarda endokrinoloji konsültasyonu gereklidir. Bu durumda hastanın durumuna göre antiviral tedavinin kesilmesi gündeme gelebilir. İnterferon kesildiğinde genellikle tiroid bozuklukları düzelebilir; fakat bazen düzemediği de görülmektedir (16, 24).

RETİNOPATİ

İnterferonlara bağlıdır. Görmede belirgin bir bozulma olmaz. Diabet ve/veya hipertansiyonu olanlarda 2 kat daha fazla görülmektedir. Subkonjonktival ve retinal hemoraji yapmaktadır. Retinopati öyküsü ve/veya risk faktörü olanlarda oftalmoloji konsültasyonu istenmelidir. Proliferatif retinopatide oftalmolog ile karar vermek gerekir. Retinopatide ilerleme tedavi kesilmesi için endikasyondur. Nonproliferatif retinopatisi olanlar tedavi sırasında göz hastalıkları uzmanı tarafından takip edilmeli ve görme bozukluğu gelişenlerde tedavi durdurulmalıdır (16, 25).

PULMONER YAN ETKİLER

Bronşit ve astım benzeri semptomlar ribavirin dozu azaltılınca geçebilir. İnterferona bağlı interstisyel akciğer hastalığı, alveoler hastalık ve sarkoidoz gelişebilir. Bu nedenle ısrarcı nefes darlığı ve öksürük hallerinde hasta tetkik edilmeli ve tedavi kesilmelidir. İnterstisyel pnömoni hayatı tehdit edici olabilir, fakat sıklıkla tedaviyi kesmekle geçer. Sarkoidoz interferon tedavisi için kontraendikasyondur (16, 26, 27).

DiĞER YAN ETKİLER: (Tablo 5) (1, 5).

Tablo 5. Diğ er yan etkiler ve oranları

Yorgunluk	%54-64
Uykusuzluk	%37-40
Bulantı	%29-43
Miyalji	%42-56
Cilt	%21-58

- Alopesi, dermatit, injeksiyon yeri

Konstitüsyonel Semptomlar: En sık karşılaşılan semptomlardır. Halsizlik, baş ağrısı, ateş, miyalji, artraljiyi içerir. Tedavinin ilk aylarında şiddetliyen, daha sonra şiddeti azalır. İntermitan olabilir. İnterferona bağlıdır ve injeksiyondan 48 saat sonraya kadar sürebilir. Birçok hastada injeksiyondan 24-48 saat sonra ortaya çıkabilir. Miyalji doza bağlı olabilir. Otoimmün hastalık, osteoartrit, inflamasyonlu artrit dışlanmalıdır. Ateş>38.3 üzerinde sürekl i ise ilave sebep aranmalıdır. Hastalara hafta içinde en rahat oldukları 2-3 günlük (çalışanlar için hafta sonu) dönem öncesinde injeksiyonu yapmaları, ilaç uygulamasından bir saat önce birlikte asetaminofen veya ibuprofen alınmaları önerilir. Asetaminofen günlük 2 gramı geçmeyecek dozda olmalıdır. İbuprofen ise siroz hastalarında renal toksisite açısından önerilmemektedir. Yine bu dönemde hastaların bol sıvı almaları, hafif egzersiz yapmaları önerilir. Ayrıca fasciit, mixed kriyoglobulinemi, polimiyosit, Guillain-Barre, rabdomyoliz, Myasthenia Gravis, nöropati gibi diğ er miyalji nedenleri de unutulmamalıdır. Burada hem kronik C hepatitinin hem de interferonun mixed kriyoglobulinemi yapabileceğ i ve hepatit C etkeni ise tedavide interferonun etkin olacağı unutulmamalıdır.

Bulantı-Kusma: Sık ve az yenmelidir. Anti-emetikler; metoklopramid, trimethobenzamide, dimenhidrate etkili olabilir. Selektif 5-HT3 reseptör antago-

nistleri ondansetron, dolasetron da ciddi vakalarda kullanılabilir. Anti-histaminiklerden fenothiazinlerin de yeri vardır.

Alopesi: Geri dönüşlüdür ve tedavinin 3. 4. ayında siktir. Hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. Tedavi sırasında saç jölesi kullanılmaları, saçlarını sık yıkamamaları, sert fırça kullanılmaları ve saçlarını kısa kestirmeleri önerilir. Genelde saçlar tamamen dökülmez. İnterferona bağlı gelişen hipotiroidide de alopesi olabileceğ i unutulmamalıdır. Ribavirine bağlı cilt döküntüleri sıklıkla antihistaminiklere cevap verir. Ribavirin güneş duyarlılığına da yol açabilmektedir.

Döküntü: İnjeksiyona veya ribavirine bağlı görülebilir. İnjeksiyon yerine buz uygulanmalı, sonra alkolle silinip, injeksiyon 45-90° açı ile yapılmalıdır. Farklı injeksiyon yerleri kullanılmalıdır. İnjeksiyon yerine masaj injeksiyon sonrası yapılmamalıdır. İnjeksiyon yeri reaksiyonları tedavinin herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir. Tedavi kesilmesine veya doz azaltımına yol açmazlar. Farklı reaksiyon tipleri vardır;

1. Sklerotik İnflamasyonsuz Lezyonlar: İnjeksiyondan 1-2 gün sonra belirirler, kızamık birkaç hafta sürebilir, tedavi gerekmez.

2. Eritemli Plaklar: Şiş ve kabank lezyonlardır. Antihistaminikler ve topikal kortikosteroidler gerekebilir.

3. Ülserler: Vaskülit veya tromboza bağlı gelişen nekroza bağlıdır. Lezyonlar küçük ise topikal antibiyotikli merhemler yeterlidir. Lezyonlar çok büyükse debritlemeye kadar gidebilir. Bu tip reaksiyonları önlemek için injeksiyon yerleri sık sık değıştirilmeli, injeksiyon yerine injeksiyon öncesi buz uygulanmalı, daha sonra alkol ile silinip kurulandıktan sonra injeksiyon yapılmalıdır. Ribavirine bağlı olan döküntüler lokalize veya jeneralizedir. Maküler, papüler veya veziküler olabilir. Liken planus, porfiria cutanea tarda dışlanmalıdır. Antihistaminikler, topikal antipruritikler, topikal steroidler kullanılabilir. Sterodli kremler ciltte atrofi yapabileceğ inden uzun süre kullanılmamalıdır.

Uykusuzluk için kafeinli içeceklerden kaçınılmalı, sadece uyumak için yatak odasına gidilmeli, uyunamıyorsa yatak odasından çıkıp uyku gelince tekrar yatak odasına dönmelidir. Uykusuzluk nedeni depresyon olabilir. Eğer depresyon var ise sedasyon yapıcı ajanlar seçilebilir. Ribavirinin ikinci dozu akşam erken saatte alınabilir. Uykusuzluk için anti-histaminikler (diphenhydramine

25-200mg), hipnotik antidepresanlar (trazadone 50mg, opipramol 50mg, tetrasiklin (mirtazapine 7.5-15mg), benzodiazepinler, trisiklik antidepresanlar (amitriptyline 25mg, nortriptyline 75mg, doxepin 75mg) denenebilir. Hipnotikler bağımlılık yaptığından 1 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır. En uygun ajanlar anti-histaminikler ve traza-dondur.

Yorgunluk: Tedavi devam ettikçe ilerler. Dinlenme ile geçmez. Tedavisi zordur.

İnjesiyon ertesi iki-üç günlük dönemde ağır aktivite-lerden kaçınılmalı, bol sıvı alınmalı, dengeli bes-lenilmelidir. Buna rağmen şikayeti azalmayan hastalarda anemi, depresyon ve hipotiroidi aran-malıdır. SSRI ve diğer antidepresanlar etkili değil-

dir. Bir neden bulunamayan hastalara bupropion 75-300mg/gün, methylphemidate 5-20mg/gün ve ya modafinil 100-400mg/gün başlanabilir.

Nadir de olsa otoimmün hastalıklar ortaya çıkabi- lir; bunlar anti-fosfolipid sendromu, pankreas ada- cık hücrelerine karşı antikör gelişmesine bağlı di- yabet, Addison hastalığı, otoimmün hepatit, myasthenia gravis ve gluten enteropatisidir. Bu durumda tedavi kesilmelidir.

Ribavirinin teratojenik olduğu unutulmamalı, çift- ler tedavi sırasında ve tedavi bitiminden 6 ay son- rasına kadar korunmalıdır. Her iki ilaca bağlı ciddi ağın duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve böyle bir durumda tedavi kesilmelidir (16, 22, 28-30).

KAYNAKLAR

1. Manns MP, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 2001; 358: 958-965.
2. Hadziyannis SJ, et al. Peginterferon-alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Int Med*. 2004; 140: 346-355.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C 2002. *Gastroenterology* 2002; 123: 2082-2099
4. McHutchison, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1- infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002; 123: 1061-1069.
5. Fried MW, et al. Pegylated (40kDa) interferon alfa-2a in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively controlled, multi-center study. *N Engl J Med*. 2002; 347: 975-982.
6. Fried MW. Side effects of therapy for hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: S237-S244
7. Soza A, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepa- tol* 2002; 36: 1273-1279.
8. Van Thiel DH, et al. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepato-gastroenterol* 1995; 42: 907-912.
9. Carreno V, et al. Randomized controlled trial of recombi- nant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C. *Cytokine* 2000; 12: 165-170
10. Shiffman ML, et al. Use of granulocyte macrophage co- lony stimulating factor alone or combination with interfe- ron-alpha 2b for treatment of chronic hepatitis C. *J Hepa- tol* 1998; 28: 382-9
11. Haddy TB, et al. Benign ethnic neutropenia: what is a nor- mal absolute neutrophil count ? *J Lab Clin Med* 1999; 133: 15-22.
12. De Franceschi L, et al. Hemolytic anemia induced by riba- virin therapy in patients with chronic hepatitis C virus in- fection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000; 31: 911-916.
13. Sulkowski MS, et al. Changes in hemoglobin during inter- feron alfa-2b plus ribavirin combination therapy for chro- nic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*, 2004; 11: 1-8.
14. Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients chronic hepatitis C who have failed prior treat- ment. *Gastroenterology* 2004; 126: 1015-1023.
15. Afdhal NZ, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, rando- mized controlled study. *Gastroenterol* 2004; 126: 1302- 1311.
16. Russo MW, et al. Side effects of therapy of chronic hepati- tis C. *Gastroenterol* 2003; 124: 1711-1719.
17. Pockros PJ, et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2040-2045.
18. Rustgi VK, et al. Safety and efficacy of recombinant hu- man IL-11 (oprelvakin) in combination with interferon/ri- bavirin therapy in hepatitis C patients with trombocytopenia (abstract). *Hepatology* 2002; 36(4 Pt): 361A.
19. Kraus MR, et al. Emotional state, coping styles, and soma- tic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psycho- somatics* 2000; 41: 377-8.

-
20. Hauser P. Neuropsychiatric side effects of HCV therapy and their treatment: focus on IFN α -induced depression. *Gastroenterol Clin N Am* 2004, 33: S37-S50.
 21. Schramm TM, et al. Sertraline treatment of interferon- α -induced depressive disorder. *Med J Aust* 2000; 173: 359-361.
 22. Gish RG. Treating hepatitis C: the state of the art. *Gastroenterol Clin N Am* 2004, 33: S1-S9
 23. Musselman DL, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon α . *N Engl J Med* 2001; 344: 961-966.
 24. Carella C, et al. Long-term outcome of interferon- α -induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1925-1929.
 25. Jain K, et al. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1171-1173.
 26. Kumar KS, et al. Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2432-2440.
 27. Perez-Alvarez R, et al. Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. *J Viral Hepat* 2002; 9: 75-79.
 28. Ward PR, et al. Management of hepatitis C: evaluating suitability for drug therapy. *American Family Physician* 2004; 69: 1429-1438.
 29. Aspinall RJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 917-929.
 30. Olivieri I, et al. Hepatitis C virus and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 111-122.