

## KRONİK HEPATİT C'DE GÜNCEL TEDAVİ

Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN.  
hakanomu@omu.edu.tr

### ÖZET

*Hepatit C virusu (HCV) kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir. Dünyada yaklaşık 170 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Kronik HCV enfeksiyonunda tedavinin amacı virusun eradikasyonu ile siroz ve hepatosellüler kanser gibi komplikasyonların önlenmesidir. Kronik hepatit C'nin güncel tedavisinde pegile interferon- $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g/haftada bir) veya 2b'nin (1.5  $\mu$ g/kg, haftada bir) ribavirin ile kombinasyonudur. HCV genotip 2 ve 3 olgularında ribavirin dozu 800 mg/gün, genotip 1'de ise 1000-1200 mg'dır. Tedavi süresi HCV genotip 1 olgularında 48 hafta iken, genotip 2 ve 3 olgularında 24 haftadır.*

**Anahtar sözcükler:** hepatit C virusu, kronik hepatit C, pegile interferon, ribavirin

### SUMMARY

#### Current Treatment of Chronic Hepatitis C

*Hepatitis C virus (HCV) is the most frequent cause of chronic liver disease. It is estimated that 170 million people were infected with HCV worldwide. The objectives of treatment of chronic HCV infection are to eradicate the virus and prevent the complications such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Current treatment of chronic hepatitis C is the combination of pegylated interferon- $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g per week) or 2b (1.5  $\mu$ g/kg per week) in combination with ribavirin. The dose of ribavirin is 800 mg daily for patients with HCV genotype 2 or 3 and 1000-1200 mg for patients with genotype 1. Treatment duration is 48 weeks for patients with HCV genotype 1, whereas 24 weeks for patients with genotypes 2 and 3.*

**Keywords:** hepatitis C virus, chronic hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin

Dünya nüfusunun yaklaşık % 3'ünün (170 milyon kişi) kronik hepatit C virüs (HCV) taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. HCV kronik hepatite en sık neden olan bir RNA virüsüdür. Kronikleşme riski % 75-85'dir, ayrıca siroz ve hepatosellüler kanser (HSK)'in de önemli bir nedenidir<sup>(1)</sup>.

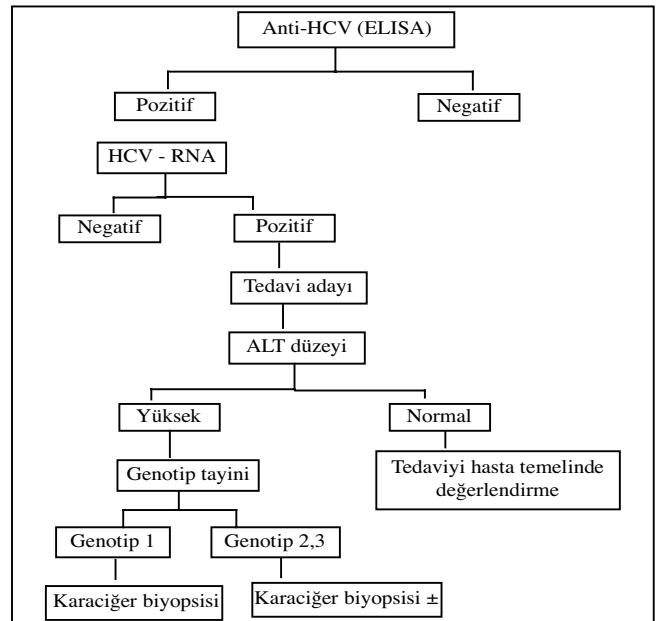
#### Kronik hepatit C (KHC)'de tanı nasıl konmalıdır?

Enzim işaretli immunassay (ELISA) yöntemi ile anti-HCV pozitifliği saptanan olgularda, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile kalitatif olarak HCV-RNA varlığı araştırılmalıdır. Pozitif çıkan olgular kronik HCV enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir (Şekil 1).

#### Kronik hepatit C'de tedavinin amacı nedir?

Hastalığın tamamıyla eradikasyonu güctür. Antiviral tedavinin amacı viral replikasyonun baskılanması ve kronik hepatitin remisyonu sağlanarak, siroz ve HSK gibi geç komplikasyonlarının önlenmesidir.

Şekil 1: Hepatit C'de tanısal yaklaşım.



### Hangi hastalar tedavi edilmelidir?

KHC'li olgulardan HCV-RNA pozitifliği (>50 IU/ml) varsa, karaciğer biyopsisinde orta veya şiddetli karaciğer hasarı olan, METAVIR skoru  $\geq$ F2, Ishak skoru  $\geq$ 3, septal veya köprüleşme fibrozisi saptanan ve devamlı alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği olan, kompanse karaciğer hastalığı olan olgular tedavi edilmelidir. Tedaviye alınması planlanan hastalarda kantitatif olarak HCV-RNA düzeyi ölçülmeli, genotip tayini yapılmalıdır<sup>(7)</sup>.

### Tedavide hangi ilaçlar kullanılır?

Günümüzde kronik hepatit C'nin tedavisinde peginterferon (PEG-IFN) ve ribavirin kombine edilerek uygulanmaktadır. Standart interferonun pegilasyonu ile geliştirilen peginterferonların yarı ömrü uzundur ve haftada tek doz kullanılabilirler. 40 kd mono-metoksi PEG ile IFN'nın birleştirilmesinden PEG-IFN- $\alpha$ 2a (Pegasys, Roche), 12 kd mono-metoksi PEG ile IFN'nın birleştirilmesiyle PEG-IFN- $\alpha$ 2b (Pegintron, Schering-Plough) oluşturulmuştur.

PEG-IFN- $\alpha$ 2a ve PEG-IFN- $\alpha$ 2b'nin ribavirin ile kombinasyonunun KHC'li olgularda etkisi üç uluslararası çalışmada araştırılmıştır. PEG-IFN + ribavirin kombinasyonu, PEG-IFN monoterapisine göre daha başarılıdır (Tablo 1). Manns ve ark.<sup>(16)</sup> yaptıkları çalışmada PEG-IFN- $\alpha$ 2b + ribavirin verilen olgularda kalıcı virolojik yanıt % 54'dür. Genotip 2 ve 3 olgularında ise bu oran % 80'dir. Verilerin retrospektif analizinde ribavirinin >10.6 mg/kg kullanılmasının

tedavi başarısını artırdığı ve % 61'e çıkardığı saptanmıştır.

Fried ve ark.<sup>(10)</sup> PEG-IFN- $\alpha$ 2a (180  $\mu$ g haftada tek doz) + ribavirin (1000-1200 mg/gün) tedavisi ile kalıcı virolojik yanıt % 56 olarak saptamıştır (Tablo 1). Genotip 1 olgularında ise bu oran % 46'dır. Bu çalışmada 12. haftada HCV-RNA'da negatifleşme veya viral yükte 2 log düşme görülmeyenlerde kalıcı virolojik yanıtın % 3 olduğu belirlenmiş ve genotip 1 olgularında PEG-IFN- $\alpha$  + ribavirin tedavisine 12 haftada erken virolojik yanıt alınmayan olgularda tedavinin kesilmesi önerilmiştir<sup>(2,18)</sup>.

PEG-IFN + ribavirin kombinasyonu genotip 1 dışı olgularda genotip 1'e göre daha başarılıdır, bununla birlikte özellikle genotip 1 olgularında IFN + ribavirin kombinasyonuna göre tedaviye yanıt oranını artırmaktadır<sup>(17)</sup>. Hadziyannis ve ark.<sup>(11)</sup> PEG-IFN- $\alpha$ 2a ile birlikte tedavi süresi ve ribavirin dozunun etkisini araştırmışlardır (Tablo 1). Bu çalışma sonuçlarına göre genotip 2 ve 3 olgularında 24 hafta tedavi süresinin yeterli olduğu ve ribavirin 800 mg/gün kullanılabileceği belirtilmiştir. Genotip 1 olgularında ise ribavirin dozu 1000-1200 mg/gün olmalı ve tedavi 48 hafta sürdürülmelidir.

### Peginterferon ve ribavirinin dozu nedir?

PEG-IFN- $\alpha$ 2a 180  $\mu$ g, PEG-IFN- $\alpha$ 2b 1.5  $\mu$ g/kg dozunda haftada bir subkutan uygulanır. Ribavirin ise genotip 1 olgularında, günde iki dozda (hasta <75 kg ise 1000 mg/gün,  $\geq$ 75 kg ise 1200 mg/gün) kullanılır. Genotip 2 ve 3 olgularında ise 800 mg/gün ribavirin yeterlidir. Genotip 4 olgularında ribavirin dozu 1000-1200 mg/gündür<sup>(7)</sup>.

**Tablo 1:** Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde IFN ile PEG-IFN tedavilerinin karşılaştırılması.

Otörler	N	İlaç	Doz	Süre	Kalıcı virolojik yanıt	
					Tümü	Genotip 1
Fried ve ark. <sup>(10)</sup>	224	PEG-IFN- $\alpha$ 2a	180 $\mu$ g/kg haftada tek doz	48 hafta	% 29	% 21
	444	IFN- $\alpha$ 2b + ribavirin	3 x 3 milyon Ü ribavirin (1000-1200 mg/gün)	48 hafta	% 44	% 36
	453	PEG-IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin	180 $\mu$ g haftada tek doz ribavirin (1000-1200 mg/gün)	48 hafta	% 56	% 46
Hadziyannis ve ark. <sup>(11)</sup>	207	PEG-IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin	180 $\mu$ g haftada tek doz ribavirin dozu 800 mg/gün	24 hafta	% 84*	% 29
	280	PEG-IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin	180 $\mu$ g haftada tek doz ribavirin dozu 1000-1200 mg/gün	24 hafta	% 81*	% 42
	361	PEG-IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin	180 $\mu$ g haftada tek doz ribavirin dozu 800 mg/gün	48 hafta	% 79*	% 41
	436	PEG-IFN- $\alpha$ 2a + ribavirin	180 $\mu$ g haftada tek doz ribavirin dozu 1000-1200 mg/gün	48 hafta	% 80*	% 52
Manns ve ark. <sup>(16)</sup>	505	IFN- $\alpha$ 2b + ribavirin	3 x 3 milyon Ü ribavirin (1000-1200 mg/gün)	48 hafta	% 47	% 33
	514	PEG-IFN- $\alpha$ 2b + ribavirin	1.5 $\mu$ g/kg haftada tek doz 4 hafta sonra 0.5 $\mu$ g/kg ribavirin (800 mg/kg)	48 hafta	% 47	% 34
	511	PEG-IFN- $\alpha$ 2b + ribavirin	1.5 $\mu$ g/kg haftada tek doz ribavirin (800 mg/kg)	48 hafta	% 54	% 42

\*Genotip 2, 3 olguları

### Tedavi yanıtı nasıl değerlendirilmelidir?

Kronik hepatit C tedavisinde antiviral tedavi ile hedeflenen başarı kriterleri: tedavi sonunda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST)'ın normale dönmesi (biyokimyasal yanıt), HCV-RNA'nın negatifleşmesi (virolojik yanıt) ve karaciğerde nekroinflamasyonun azalması (histolojik yanıt)'dır. Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'nın negatifleşmesi veya virüs yükünde  $\geq 2$  log azalma erken virolojik yanıt (EVY) olarak kabul edilir. Tedavi sonu yanıtın tedavi bitiminden 6 ay sonra da devam etmesi kalıcı yanıt olarak değerlendirilir<sup>(10,14,15)</sup>.

### Tedavi yanıtını artıran faktörler nelerdir?

PEG-IFN kullanımında genotip ile birlikte tedavi yanıtını etkileyen prognostik faktörler tablo 2'de gösterilmiştir. IFN + ribavirin tedavisinde kalıcı virolojik yanıtı artıran faktörler; genotip 1 dışı genotip, minimal hepatik fibrozis, düşük viral yük ( $< 2$  milyon kopya/ml),  $< 40$  yaş ve kadın cinsiyettir<sup>(7,14,18)</sup>. Ülkemizde de en sık saptanan genotipin genotip 1 olması tedavide başarısızlık sorununu artırmaktadır<sup>(21)</sup>.

**Tablo 2:** Peginterferon tedavisine yanıtı artıran faktörler.

Genotip 1 dışı
Düşük viral yük $< 2$ milyon kopya/ml
12. haftada viral yükte $\geq 2$ log azalma
Yaş $\leq 40$ y
Vücut ağırlığı $\leq 85$ kg
Siroz olmaması
Minimal fibrozis (Histolojik aktivite indeksi $\leq 10$ )
Karaciğer biyopsisinde steatoz olmaması
Tedaviye uyum

### Tedavinin izlemi nasıl yapılmalıdır?

Peginterferon + ribavirin genotip 1 ve 4 olgularında 48 hafta, genotip 2 ve 3 olgularında ise 24 hafta süreyle verilir. Genotip 1 olgularında 12. haftada erken virolojik yanıt yoksa tedavi sonlandırılır (Şekil 2)<sup>(7,13,22)</sup>.

### Normal ALT'li hastalar tedavi edilmeli midir?

Kronik hepatit C'li olguların % 30'unda ALT normaldir, % 40'ında ise normalin üst sınırı ile 2 katı arasındadır<sup>(3)</sup>. Normal ALT'li olgularda histolojik ilerleme yüksek ALT'li olgulara göre daha yavaştır. Bununla birlikte olguların % 15'inde ALT normal olmasına karşın belirgin fibrozis saptanabilir<sup>(19)</sup>. Normal ALT'li hastalarda IFN/PEG-IFN + ribavirin tedavisi ile yüksek ALT'li hastalara benzer yanıt elde edilmektedir<sup>(12,23)</sup>. Normal ALT'li hastalarda tedavi kararı; yaş, histolojik aktivite, fibrozis, genotip, hastanın tedaviye istekliliği gibi faktörler göz önüne alınarak hasta bazında değerlendirilmelidir<sup>(7)</sup>.

### Sirozlu olgular nasıl tedavi edilmelidir?

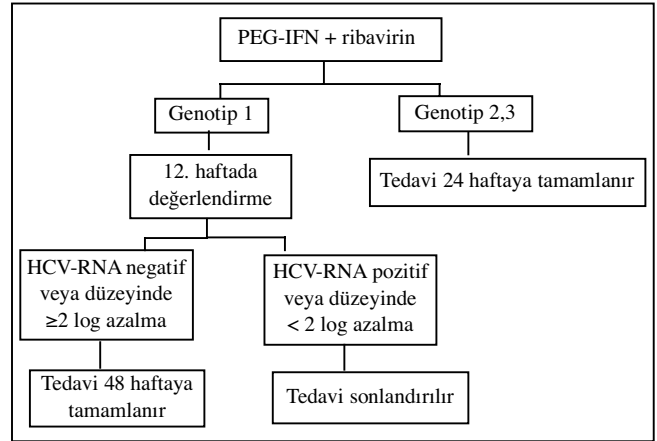
Kompanse sirozlu olgularda kombinasyon tedavisi verilebilir. Dekompanse olgularda ise tedavi kontrendikedir,

bu olgular transplant merkezlerine yönlendirilmelidir.

### Tedaviye yanıtız veya tekrarlayan hastalığı olan olgular nasıl tedavi edilmelidir?

Tedavi ile HCV-RNA negatifleşme ve daha sonra tekrar HCV-RNA'sı pozitifleşen olgular relaps, tedavi ile HCV-RNA negatifleşmeyen olgular tedaviye yanıtız olarak kabul edilir. IFN  $\pm$  ribavirin tedavisine yanıt vermeyen olgularda PEG-IFN + ribavirin tedavisi ile % 15-20 kalıcı virolojik yanıt elde edilebilir. Tedavi yanıtı, genotip 2-3 olgularında, genotip 1'e göre daha iyidir<sup>(2)</sup>. PEG-IFN+ribavirin tedavisine yanıt vermeyen olgularda ise daha uzun süreli PEG-IFN + ribavirin tedavisi denenebilir.

**Şekil 2:** Kronik HCV'de tedavi yaklaşımı



### PEG-IFN $\alpha$ + ribavirin tedavisinin yan etkileri nelerdir?

PEG-IFN + ribavirin tedavisi sırasında yan etkiler görülebilir. Yan etkiler konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir. PEG-IFN'nin başlıca yan etkileri grip benzeri belirtiler, halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, irritabilite, anksiyete, depresyon, saç dökülmesi, trombositopeni ve lökopenidir<sup>(5)</sup>. Nadir yan etkileri akut psikoz, konvülsiyon, otoimmün reaksiyon, hipertiroidi ve anti-interferon antikorlarının gelişmesidir. İnterferona bağlı ateş, halsizlik, kas ağrısı, artralji, üşüme, titreme gibi yan etkiler ilk dozda şiddetlidir, daha sonra şiddeti azalır. Genellikle 1-2 gün sürer, nadiren 2 haftadan uzun devam edebilir. Asetaminofen ( $< 4$  g/gün) veya nonsteroid antienflamatuvar kullanımı semptomların hafiflemesinde yararlıdır. Hastalar bol sıvı ( $> 8$  bardak su) almalıdır. Kafein gibi diüretik etkisi olan maddeler alınmamalıdır.

IFN ve PEG-IFN tedavisi verilen olgular yan etkiler açısından klinik ve laboratuvar olarak izlenmelidir. Tedavi sırasında nötropeni veya trombositopeni gelişebilir. İlk ay her hafta daha sonra ise ayda bir kan sayımı yapılmalıdır. Nötrofil sayısında düşme olduğunda, doz modifikasyonu ile ilgili her iki PEG-IFN molekülü için üretici firma önerileri farklıdır.

Nötrofil sayısı 750/mm<sup>3</sup>'ün altına düşerse PEG-IFN- $\alpha$ 2a dozu 135  $\mu$ g'a, PEG-IFN- $\alpha$ 2b dozu yarıya düşürülmelidir. Doz azaltımı ile genellikle nötropeni düzelir, eğer nötrofil sayısı < 500/mm<sup>3</sup> olursa tedavi kesilmelidir<sup>(9)</sup>. Nötrofil sayısı 1000/mm<sup>3</sup> olduğunda tekrar standart dozda PEG-IFN kullanılabilir. Trombosit sayısı <50,000/mm<sup>3</sup> ise PEG-IFN- $\alpha$ 2a dozu % 50 azaltılmalı, < 25,000/mm<sup>3</sup> olursa kesilmelidir. PEG-IFN- $\alpha$ 2b için ise bu değerler sırasıyla < 80,000/mm<sup>3</sup> ve < 50,000/mm<sup>3</sup>'dir<sup>(7)</sup>. Takipte bu parametrelerde düzelmeler olursa tekrar ideal doz ile tedaviye devam edilebilir. Tedavi sırasında her üç ayda bir tiroid fonksiyonları değerlendirilmelidir<sup>(22)</sup>.

Hastalarda IFN kullanımına bağlı psikiyatrik yan etkiler (anksiyete, irritabilite, depresyon, libido azalması, intihara eğilim, uyku bozukluğu, konsantrasyon güçlüğü, deliryum, psikoz) gözlemlenebilir. Bu tür hastalık hikayesi olan hastaların tedavi öncesi psikiyatrik muayenesinin yapılmasında yarar vardır. Şiddetli depresyon, intihar eğilimi (düşüncesi) olan olgularda tedavi kesilmelidir<sup>(22)</sup>.

Ribavirinin en önemli yan etkisi hemolitik anemidir, ayrıca kaşıntı, döküntü ve nefes darlığına neden olabilir. Ribavirin tedavisi sırasında % 10 olguda doza bağımlı, geri dönüşümlü hemolitik anemi görülür. Çoğu hastada tedavinin ilk 4-8 haftası içerisinde hemoglobin düzeyinde 2-3 g/dl düşme olabilir. Eğer hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin altına düşerse ribavirin dozu yarıya (600 mg/gün) düşürülmelidir; hemoglobin 8.5 g/dl'nin altına düşerse ribavirin tedavisi kesilmelidir<sup>(20)</sup>. Kardiyak hastalığı olanlarda ise 4 hafta içinde, başlangıç hemoglobin düzeyinde  $\geq$  2 g/dl azalma olursa ribavirin dozu yarıya düşürülmeli, azaltılmış doza rağmen 4 hafta içinde hemoglobin hâlâ < 12 g/dl ise ribavirin tedavisi sonlandırılmalıdır. PEG-IFN- $\alpha$ 2a ve ribavirin kullanılan olgularda yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranı (% 10), IFN- $\alpha$ 2b + ribavirin tedavisine (% 11) benzerdir<sup>(10)</sup>. Yan etki nedeniyle doz azaltımı veya ilaçların kesilme oranları ise sırasıyla % 32 ve % 27'dir. Doz azaltımının en sık nedenleri nötropeni, anemi ve trombositopenidir. PEG-IFN- $\alpha$ 2b ve ribavirin kullanılan olgularda ilacı bırakma oranı % 14 iken karşılaştırma kolunda (IFN- $\alpha$ 2b + ribavirin) % 13'dür<sup>(16)</sup>. Yan etki sıklığı açısından her iki PEG-IFN molekülü birbirine benzerlik göstermektedir.

#### **Hangi hastalarda PEG-IFN ve ribavirin kullanılmamalıdır?**

PEG-IFN- $\alpha$  + ribavirin tedavisi, hepatik dekompanasyon, otoimmün hepatit, hemoglobinopati, hamileler ve eşi hamile olan erkeklerde kontrendikedir. Nöropsikiyatrik hastalığı olan kişilerde ise dikkatli kullanılmalıdır<sup>(22)</sup>.

Hamilelik açısından PEG-IFN- $\alpha$  kategori C, ribavirin kategori X'de yer alır. PEG-IFN + ribavirin tedavisi verilecek olan hasta ve eşine tedavi süresince hamile kalınmaması konusunda uyarı yapılmalıdır ve bu süre boyunca doğum kontrol yöntemlerinden birisi uygulanmalıdır. Etkili doğum

kontrol yöntemi uygulayamayacak olan kadınlara ve eşine tedavi verilmemelidir<sup>(4,8)</sup>.

#### **Genel öneriler nelerdir?**

Tedavi başarısını artırmada tedaviye uyum önemlidir. Tedavinin ilk 12 haftasında total interferon ve ribavirin dozunun % 80'den fazlasını, tedavi süresinin % 80'inden fazla alan olgularda (% 80 + % 80 + % 80) en yüksek erken ve kalıcı virolojik yanıtı sahiptir<sup>(6)</sup>. 12 haftadan sonra doz azaltımı veya tedavide kesilmeler de kalıcı yanıtı azaltmaktadır.

Tedavi sırasında alkol alımından kaçınılmalıdır; alkol, fibrozis gelişimini hızlandırır ve viral yükün artmasına neden olabilir. Bağışık olmayan olgulara hepatit B ve hepatit A aşısı yapılmalıdır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Afdhal NH: The natural history of hepatitis C, Semin Liver Dis 2004; 24 (Suppl 2):3-8.
2. ANAES: Consensus conference. Treatment of hepatitis C, Gastroenterol Clin Biol 2002; 26 (Spec No 2): B303-20.
3. Bacon BR: Chronic hepatitis C and normal ALT: considerations for treatment, Am J Gastroenterol 2004;99(9):1706-7.
4. Booth JC, O'Grady J, Neuberger J: Clinical guidelines on the management of hepatitis C, Gut 2001;49 (Suppl 1):I1-21.
5. Chutaputti A: Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals, J Gastroenterol Hepatol 2000;15 (Suppl):E156-63.
6. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG et al: Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C, Hepatology 2003;38 (3):645-52.
7. Dienstag JL, McHutchison JG: American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C, Gastroenterology 2006;130(1):231-64.
8. EASL: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Paris, 26-28 February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver, J Hepatol 1999;30(5):956-61.
9. Fried MW: Side effects of therapy of hepatitis C and their management, Hepatology 2002;36(5 Suppl 1):S237-44.
10. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, N Engl J Med 2002; 347(13):975-82.
11. Hadziyannis SJ, Sette H Jr., Morgan TR et al: Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose, Ann Intern Med 2004; 140(5):346-55.
12. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW et al: Interferon alfa-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT, Am J Gastroenterol 2004;99(9):1700-5.
13. Leblebicioglu H: Clinical aspects of chronic hepatitis C infection, JAMA 2003;290(11):1453-4.

14. Lee S, Heathcote E, Reddy K et al: Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD), *J Hepatol* 2002;37(4):500-6.
15. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Bordens R: Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection, *Clin Ther* 2002;24(9):1363-83.
16. 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 randomised trial, *Lancet* 2001; 358 (9286):958-65.
17. McHutchison JG: Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(4):431-41.
18. NIH: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002, *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S3-20.
19. Pradat P, Alberti A, Poynard T et al: Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study, *Hepatology* 2002;36 (4):973-7.
20. Shad JA, McHutchison JG: Current and future therapies of hepatitis C, *Clin Liver Dis* 2001;5(2):335-59.
21. Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N et al: Hepatit C virusu (HCV) ile infekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı, *Flora* 1996;1(2):92-5.
22. Sünbül M, Leblebicioğlu H: Kronik hepatit C tedavisinde PEG-interferonların kullanımı, *Flora* 2003;8(Ek 1):3-16.
23. Zeuzem S, Diago M, Gane E et al: Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels, *Gastroenterology* 2004;127(6):1724-32.