

KRONİK HEPATİT C TEDAVİSİNDE RİBAVİRİN İLE BİRLİKTE KULLANILMAKTA OLAN KLASİK İNTERFERON VEYA PEGİLE İNTERFERONUN ETKİNLİĞİ VE İLACA BAĞLI YAN ETKİLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Habip Gedik¹, Dr. Ahmet Uludağ², Dr. Mehmet Yahyaoğlu¹, Dr. Cüneyt Müderrisoğlu², Dr. Muzaffer Fincancı¹

¹ S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

² S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Dahiliye Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

• **Amaç:** Bu çalışmada; kronik hepatit C'li hastaların tedavisinde kullanılmakta olan konvansiyonel interferon alfa-2a veya 2b + ribavirin kombinasyonu ile pegile (polietilen glikol ilaveli) interferon alfa-2a veya 2b + ribavirin kombinasyonlarının etkinlikleri ve ilaca bağlı yan etkileri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

• **Materyal ve Metod:** Kronik hepatit C tanısı konulan ve kronik hepatit konseyi tarafından tedavi almasına karar verilen 98 naif hastadan 56'sına klasik interferon alfa-2b veya 2a (3 MU subkutan, haftada üç gün) + ribavirin, ikinci tedavi grubundaki 42'sine ise, 52 hafta pegile interferon alfa-2b (1,5 µg/kg haftada tek doz, subkutan) veya pegile interferon alfa-2a (135 µg veya 180 µg haftada tek doz subkutan) + ribavirin tedavisi verilmiştir. Klasik interferon grubunun tedavi öncesi ALT değerleri $79,05 \pm 53,82$ IU, Knodell skorları $8,5 \pm 3,20$, fibrozis skorları $1,75 \pm 1,16$, genotip dağılımları genotip 1 %91, genotip 3a %9 bulunmuştur. Pegile interferon grubunun tedavi öncesi ALT değerleri $164,51 \pm 124,48$ IU, Knodell skorları $9,51 \pm 3,25$, fibrozis skorları $2 \pm 1,31$, genotip dağılımları genotip 1 %82, genotip 3a %10, genotip 1+4 %8 bulunmuştur. İki

grupta tedavi öncesi yaş, cinsiyet, ALT, Knodell skoru, fibrozis skoru, genotip dağılımları açısından benzer bulunmuştur ($p > 0,05$).

• **Bulgular:** Tedavi sonu ALT normalizasyonu klasik interferon grubunda %89, pegile interferon grubunda %78 bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p: 0,223$). Kalıcı virolojik yanıt oranı klasik interferon grubunda %63, pegile interferon grubunda %73 ve tedavi sonu relaps oranı her iki grupta %17 olup, iki grup arasında her iki değer açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tedavi öncesi-sonrası Knodell skorunda ≥ 2 azalma klasik interferon grubunda %56, pegile interferon grubunda %51, tedavi öncesi-sonrası fibrozis skorunda ≥ 1 azalma %16 - %12 bulunmuş, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Yan etki profili açısından klasik interferon grubu, pegile interferon grubu ile karşılaştırıldığında; klasik interferon grubunun %92'sinde, pegile interferon grubunun %97'sinde yan etki gelişmiştir, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). En sık yan etki her iki grupta asteni olarak tespit edilmiştir. Klasik interferon gru-

bunda dört hastada, pegile interferon grubunda ise beş hastada tedavinin kesilmesine gerek duyulmuştur.

• **Sonuç:** Her iki gruptaki hastaların tamamına yakını HCV genotip 1 ile enfekte olmasına rağmen, hem klasik interferon grubunda hem de pegile interferon grubunda kalıcı virolojik yanıt oranları yapılmış çalışmalarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Pegile interferonun etkinlik ve ilaca bağlı yan

etkiler açısından klasik interferona üstünlüğü olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların tamamına yakınında yan etki görülmesine rağmen, genellikle yan etkiler tedaviyi kesecek kadar şiddetli olmamıştır.

• **Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit C, klasik interferon alfa-2a veya 2b, pegile interferon alfa-2a veya 2b, biyokimyasal yanıt, kalıcı virolojik yanıt, ilaca bağlı yan etkiler. **Nobel Med 2008; 4(2): 19-25**

ABSTRACT

THE EFFICACY OF CONVENTIONAL INTERFERON OR PEGYLATED INTERFERON IN COMBINATION WITH RIBAVIRIN IN TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C AND A COMPARISON STUDY FOR ADVERS EFFECTS RELATED TO TREATMENTS.

• **Objective:** In this study, the efficacy and adverse events of standard interferon alpha 2a (or 2b) plus ribavirin versus pegylated interferon alpha 2a (or 2b) plus ribavirin was evaluated in patients with chronic hepatitis C.

• **Material and Method:** A total of 98 naive patients with biopsy proven chronic hepatitis, elevated ALT levels, and positive HCV-RNA were enrolled.

Fifty-six patients received standard interferon alpha 2a or 2b (3 MIU tiw) plus ribavirin for 52 weeks (Group A) and 42 patients received pegylated interferon alpha 2b (1.5 µg/kg subcutaneously weekly) or pegylated interferon alpha 2a (135 µg or 180 µg subcutaneously weekly) plus ribavirin for 52 weeks (Group B). Baseline ALT levels were 79.05 ± 53.82 IU in group A; 164.51 ± 124.48 IU in group B, and fibrosis scores were 1.75 ± 1.16 in group A; 2 ± 1.31 in group B. In Group A genotype 1 was 91%;

genotype 3a was 9% and in group B genotype 1 was 82%; genotype 3a was 10% and genotype 1+4 was 8%.

• **Results:** End of treatment biochemical response was not different between 89% in Group A and 78% in group B significantly (p: 0.223), sustained virologic response was similar as 63% in group A and 73% in group B, and similar relapse rates of 17% in both groups (p> 0.05). The percentages of adverse events were 92% and 97%, respectively (p> 0.05). The most common adverse event was asthenia. Standard interferon plus ribavirin was discontinued in 4 of 56; peginterferon plus ribavirin was discontinued in 5 of 42 (p> 0.05).

• **Conclusion:** In conclusion, both combination therapeutic regimens reach more cure rates in the treatment of Chronic Hepatitis C compared with the others studies with less infected by HCV genotype-1 species. No significant difference on efficacy and adverse events between the two treatment schedules was observed in this study (p> 0.05). Almost all of patients suffered from side-effects of drugs but they generally tolerated without interruption.

• **Key Words:** Chronic hepatitis C, standard interferon alpha 2a or 2b, pegylated interferon alpha 2a or 2b, biochemical response, sustained virologic response, adverse effects. **Nobel Med 2008; 4(2): 19-25**

GİRİŞ

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.¹ İnterferon molekülüne polietilenglikol (PEG) eklenmesiyle elde edilen pegile interferon, Amerika Birleşik Devletler'inde 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.^{1,2} Pegile interferonun etkin plazma ilaç konsantrasyonlarını zaman içinde devam ettirerek interferon tedavisini kuvvetlendirmesiyle beraber haftada bir doz uygulama şeması, hasta uyumunu ve yaşam kalitesini pozitif yönde etkilemektedir.^{1, 2}

Bu sebeple çalışmamızda Kronik Hepatit C'li hastaların tedavisinde kullanılmakta olan "interferon alfa-2b (klasik- interferon) + ribavirin" kombinasyonu ile "pegile interferon alfa-2a veya 2b (pegile interferon, pegylated interferon) + ribavirin" kombinasyonlarının →

etkinlikleri ve ilaca bağı yan etkileri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kronik Hepatit Polikliniği'ne 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 konulmuştur. Kronik hepatit C tanısı ile tedavi alan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alma kriterleri; daha önce interferon tedavisi almamış olmak, serum ALT düzeyleri en az altı ay süreyle yüksek olmak (>43 IU), protrombin zamanı, albumin, total bilirubin, serum kreatinin değerleri normal tespit edilmiş olmak, hematolojik açıdan hemoglobin $> 12\text{gr/l}$, lökosit sayısı $> 3 \times 10^3/\text{l}$, nötrofil sayısı $> 1,5 \times 10^3/\text{l}$, trombosit sayısı $> 100 \times 10^3/\text{l}$ olmak, otoantikör (AMA, ASMA, ANTI-LKM-1, ANA) titrasyonu 1:160'dan düşük tespit edilmiş olmak olarak belirlenmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterleri; hastada dekompanse siroz olması, serum α -fetoprotein değeri $> 50 \mu\text{g/l}$ 'den yüksek, HIV ko-enfeksiyonu olmak, HBs Ag pozitifliği olmak, daha önce organ nakli yapılmış olmak, başka nedene bağı karaciğer hastalığı olmak, dekompanse kardiyovasküler hastalığı olmak, önceki psikiyatrik veya konvülsif hastalıkları olmak, hemoglobinopatileri, hemofilisi kontrol altına alınmamış olmak, kontrolsüz diyabeti veya otoimmün hastalığı olmak, doğum kontrol yöntemi kullanmamak olarak belirlenmiştir.

Grup A 24 hafta boyunca ribavirin (75 kg'nin altında olanlara 1000 mg, 75 kg ve üstünde olanlara 1200 mg) + interferon alfa-2b veya 2a (3 MU subkutan, haftada üç gün), grup B 24 hafta ribavirin (75 kg'nin altında olanlara 1000 mg, 75 kg ve üstünde olanlara 1200 mg) + pegile interferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ haftada tek doz, subkutan) veya pegile interferon alfa-2a (<75 kg olan hastalara 135 μg , >75 kg olan hastalara da 180 μg haftada tek doz subkutan) verilmiştir. Altıncı ayda HCV-RNA negatifleşen hastalarda tedavi bir yıla tamamlanmıştır.

Hastalar tedavi süresince 1, 2, 4. haftalarda, daha sonra bir yıla kadar her ay, tedavi sonrasında 4, 12, 24. haftalarda poliklinikte değerlendirilmiştir. HCV-RNA analizi tedavi öncesi, tedavi süresince 12, 24, 36 ve 52. haftalarda ve tedaviden sonra 12. ve 24. haftalarda yapılarak değerlendirilmiştir. Karaciğer biyopsisi tedavi öncesi ve tedavinin bitiminden sonraki 24. haftada uygulanmıştır. Tedavi öncesi genotip tayini teknik şartların elverdiği hastalarda yapılmıştır.

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için primer

sonlanım noktası tedavinin tamamlanmasından sonraki 24 hafta içinde görülen kalıcı virolojik yanıtıdır. Sekonder sonlanım noktası ise ALT normalizasyonu ile karaciğer histolojisindeki iyileşmeden oluşmuştur. Virolojik yanıt, saptanabilir düzeydeki serum HCV-RNA değerinin < 100 kopya/ml olarak çalışma sırasında herhangi bir zamanda kaybolması olarak tanımlanmıştır.

Kalıcı virolojik yanıt, tedavi süresinin tamamlanmasından 24 hafta sonra serum HCV-RNA'sının negatif olması olarak tanımlanmıştır. Tedavi sonunda negatif olan serum HCV-RNA'sının tedavi bitiminden sonraki 24. haftada pozitif olması nüks olarak tanımlanmıştır. Tedavi sırasındaki diğer tüm pozitif HCV-RNA sonuçları virolojik yanıt vermeme olarak sınıflandırılmıştır.

Serolojik çalışmalarda Makro ELISA yöntemi ile Acces cihazında, Bio-rad marka Anti-HCV kiti kullanılmıştır. HCV-RNA Polimeraz Zincir Reaksiyonu yöntemiyle saptanmıştır. HCV-RNA'nın çoğaltılması için b-DNA (branch-DNA) kullanılmıştır (Quantiplex HCV-RNA, Chiron Corporation). Genotiplemede HCV-RNA, asitguanidyum-fenol-kloroform metodu ile elde edilmiştir. HCV genotip tesbiti için RFLP (restriction fragment length patterns) yöntemi kullanılmıştır. Biyokimyasal parametreler, Olympus AU 5200 cihazı ile Techno-Med ve Diasys kitleri kullanılarak çalışılmıştır.

Tedaviye verilen histolojik yanıt, çiftli karaciğer biyopsilerininin dört kategoriden oluşan yan kantitatif bir puanlama sistemi olan Knodell Histolojik Aktivite İndeksi'ne göre puanlandırılmasıyla aynı patoloji uzmanı tarafından ölçülmüştür.^{3, 4}

İlaçlara bağı yan etkiler her iki hasta grubu çalışmada belirtilen haftalarda yapılmış olan poliklinik kontrollerinde verilen anamnez ve tetkiklerle değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir. Hastaların psikiyatrik durumları şikayetleri bağlamında yapılan psikiyatri konsültasyonu ile değerlendirilmiştir. Oluşacak yan etkiler hayati tehlikeyi oluşturacak nitelikte olması durumunda tedavi kesilmiştir. Hastalardan mevcut bilgilerin kullanımı için bilgilendirilmiş olur alınmıştır.

İSTATİSTİK

Bu çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.0 programı aracılığı ile Ki-kare (χ^2), Student t testi, Yate's testi, Fischer testi ve Levene testi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan 98 naif kronik hepatit C olgusu tedavi verilmek üzere çalışmaya alınmış ve değerlendirilmiştir.

**KRONİK HEPATİT C
TEDAVİSİNDE
RİBAVİRİN İLE BİRLİKTE
→ KULLANILMAKTA
OLAN KLASİK
İNTERFERON VEYA
PEGİLE İNTERFERONUN
ETKİNLİĞİ VE**

Klasik interferon + ribavirin alan 56 olgunun 20'si erkek, yaş ortalaması $45,25 \pm 9,4$ yıl ve 36'sı kadın, yaş ortalaması $49,64 \pm 9,2$ yıl bulunmuştur (Tablo 1). Pegile interferon + ribavirin alan 42 olgunun 22'si erkek, yaş ortalaması $45,68 \pm 10,9$ ve 20'si bayan, yaş ortalaması $50,7 \pm 6,54$ yıl bulunmuştur (Tablo 1).

Klasik interferon grubunun tedavi öncesi ALT değerleri $79,05 \pm 53,82$ IU, Knodell skorları $8,5 \pm 3,20$, fibrozis skorları $1,75 \pm 1,16$, genotip dağılımları genotip 1 %91, genotip 3a %9 bulunmuştur. Pegile interferon grubunun tedavi öncesi ALT değerleri $164,51 \pm 124,48$ IU, Knodell skorları $9,51 \pm 3,25$, fibrozis skorları $2 \pm 1,31$, genotip dağılımları genotip 1 %82, genotip 3a %10, genotip 1+4 %8 şeklinde bulunmuştur (Tablo 1). Her iki grubun tedavi öncesi yaş, cinsiyet, fibrozis ve Knodell skoru ile ALT değerlerinin dağılımı benzer bulunmuştur (Levene testi, Ki kare testi: $p > 0,05$).

Biyokimyasal yanıt oranı tedavinin altıncı ayında ve tedavi sonrası üçüncü ayda klasik interferon grubunda

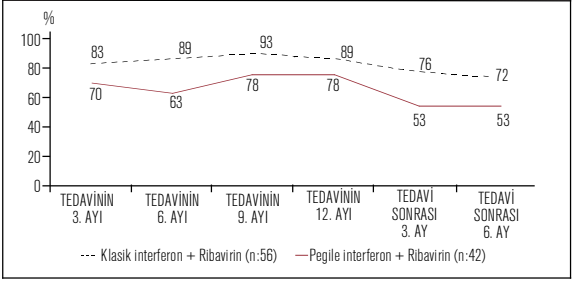
Tablo 1: Klasik interferon alfa ve pegile interferon alfa gruplarının tedavi öncesi değerleri

	GRUP A Klasik interferon + Ribavirin grubu (n:56)	GRUP B Pegile interferon + Ribavirin grubu (n:42)
Cinsiyet	Erkek: 20 Kadın: 36	Erkek: 22 Kadın: 20
Yaş	Erkek: $45,25 \pm 9,4$ Kadın: $49,64 \pm 9,2$ Genel: $47,85 \pm 1,24$	Erkek: $45,68 \pm 10,9$ Kadın: $50,7 \pm 6,54$ Genel: $48,07 \pm 1,44$
Genotip	Genotip 1: %91 Genotip 3a: %9 -	Genotip 1: %82 Genotip 3a: %10 Genotip 1+4: %8
Serum ALT (IU)	Erkek: $91,10 \pm 68,83$ Kadın: $72,36 \pm 43,03$ Genel: $79,05 \pm 53,82$	Erkek: $204,34 \pm 139,9$ Kadın: $97,15 \pm 37,24$ Genel: $164,51 \pm 124,48$
Fibroz	Erkek: $1,70 \pm 1,12$ Kadın: $1,79 \pm 1,20$ Genel: $1,75 \pm 1,16$	Erkek: $1,95 \pm 1,23$ Kadın: $2,05 \pm 1,43$ Genel: $2 \pm 1,31$
Knodell Skoru	Erkek: $7,7 \pm 3,64$ Kadın: $8,97 \pm 2,87$ Genel: $8,5 \pm 3,20$	Erkek: $9,4 \pm 3,4$ Kadın: $9,15 \pm 3,2$ Genel: $9,51 \pm 3,25$

Tablo 2: Klasik interferon alfa ve pegile interferon alfa gruplarının biyokimyasal yanıt oranları

ALT < 40 IU	GRUP A Klasik interferon + Ribavirin grubu (n:56)	GRUP B Pegile interferon + Ribavirin grubu (n:42)	P
Tedavinin 3. ayı	46 (%83)	29 (%70)	0,206
Tedavinin 6. ayı	49 (%89)	26 (%63)	0,006
Tedavinin 9. ayı	45 (%83)	26 (%78)	0,095
Tedavinin 12. ayı	41 (%89)	26 (%78)	0,223
Tedavi sonrası 3. ay	42 (%76)	22 (%53)	0,034
Tedavi sonrası 6. ay	40 (%72)	22 (%53)	0,084

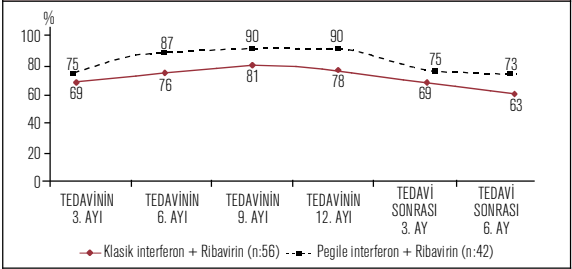
Tablo 3: Klasik interferon alfa ve pegile interferon alfa gruplarının biyokimyasal yanıt yüzdeleri



Tablo 4: Klasik interferon alfa ve pegile interferon alfa gruplarının virolojik yanıt oranları

HCV RNA (-)	GRUP A Klasik interferon + Ribavirin grubu (n:56)	GRUP B Pegile interferon + Ribavirin grubu (n:42)	P
Tedavinin 3. ayı	38 (%69)	31 (%75)	0,636
Tedavinin 6. ayı	42 (%76)	36 (%87)	0,248
Tedavinin 9. ayı	39 (%81)	30 (%90)	0,342
Tedavinin 12. ayı	36 (%78)	30 (%90)	0,218
Tedavi sonrası 3. ay	38 (%69)	31 (%75)	0,636
Tedavi sonrası 6. ay	35 (%63)	30 (%73)	0,443

Tablo 5: Klasik interferon alfa ve pegile interferon alfa gruplarının virolojik yanıt yüzdeleri



Tablo 6: Tedavi öncesi - sonrası Knodell Skorunda ≥ 2 azalma

	Knodell skorunda azalma ≥ 2	Knodell skorunda azalma < 2	P
GRUP A Klasik interferon + Ribavirin grubu (n:56)	30 (%56)	23 (%44)	0,768
GRUP B Pegile interferon + Ribavirin grubu (n:42)	20 (%51)	19 (%49)	

Tablo 7: Tedavi öncesi - sonrası Fibrozis Skorunda ≥ 1 azalma

	Fibrozis skorunda azalma ≥ 1	Fibrozis skorunda azalma < 2	P
GRUP A Klasik interferon + Ribavirin grubu (n:56)	9 (%16)	44 (%84)	0,622
GRUP B Pegile interferon + Ribavirin grubu (n:42)	5 (%12)	34 (%88)	

Tablo 8: Tedavi sonrası relaps oranı			
	HCV-RNA (+)	HCV-RNA (-)	p
GRUP A Klasik interferon + Ribavirin grubu (n:56)	7 (%17)	35 (%83)	> 0,05
GRUP B Pegile interferon + Ribavirin grubu (n:42)	6 (%17)	30 (%83)	

anlamli olarak yüksek bulunurken (Yate's testi p: 0,006); HCV-RNA negatifleşmesi tedavi süresince ve tedavi sonrası kalıcı virolojik yanıt oranı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 2-5, Yate's ve Fischer testleri p > 0,05).

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası Knodell skorunda ≥ 2 , fibrozis skorunda ≥ 1 puan azalma ve tedavi sonu relaps oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 6-8, Yate's testi p > 0,05).

Yan etki profili açısından klasik interferon ve pegile interferon grupları karşılaştırıldıklarında; klasik interferon grubunun %92'sinde, pegile interferon grubunun %97'sinde en az bir yan etki gelişmiştir. İki grup arasında yan etki profili açısından anlamlı fark bulunmamıştır (Ki kare testi p > 0,05) ve en sık yan etki her iki grupta asteni olarak tespit edilmiştir (%55'e %59, Tablo 9). Klasik interferon grubunda dört hastada, pegile interferon grubunda beş hastada tedavi kesilmek durumunda kalınmıştır. Anemi klasik interferon grubunda ön planda iken (%54'e karşı %26, Tablo 7), lökopeni ve pansitopeni pegile interferon grubunda daha fazla tespit edilmiştir (%14 ve %4, Tablo 9). Baş ağrısı, kilo kaybı, alopesi, kaşıntı, deri döküntüleri klasik interferon grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Ki kare testi p < 0,05, Tablo 9). Yorgunluk ve ateş, baş dönmesi, iştahsızlık, bulantı pegile interferon grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Ki kare testi p < 0,05, Tablo 9). İntihar eğilimi nedeniyle pegile interferon kullanan bir hastanın tedavisi kesilmiştir. Ancak depresyon gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Ki kare testi p > 0,05).

TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan her iki gruptaki hastaların tamamına yakını HCV genotip 1 ile infekte olmasına rağmen, hem klasik interferon grubunda hem de pegile interferon grubunda kalıcı virolojik yanıt oranları yüksek bulunmuştur. Klasik interferon grubunda %63, pegile interferon grubunda %73 olarak elde edilen kalıcı virolojik yanıt oranları Lindsay ve arkadaşlarının %20'lerde, Fried ve arkadaşları ile Manns ve arkadaşlarının %50'lerde, Lee ve arkadaşlarının %60'larda elde ettikleri oranlarla karşılaştırıldığında dikkate değer niteliktedir.⁵⁻⁸ Çalış-

Tablo 9: Tedavi seyrinde gelişen yan etki oranları		
Hastaların yan etki oranları		
Tedavi öncesi değerler	GRUP A Klasik interferon + Ribavirin grubu (n:56)	GRUP B Pegile Interferon + Ribavirin grubu (n:42)
Herhangi bir yan etki nedeniyle tedavinin kesilmesi	4 (%7)	5 (%11)
Şikayetsiz	3 (%5)	1 (%2)
Dozun azaltılma nedenleri		
Herhangi bir yan etki	52 (%92)	41 (%97)
Anemi	6 (%54)	11 (%26)
Lökopeni	1 (%1)	6 (%14)
Trombositopeni	3 (%5)	3 (%7)
Pansitopeni	-	2 (%4)
Grip benzeri semptomlar		
Asteni	31 (%55)	25 (%59)
Yorgunluk	9 (%16)	9 (%21)
Ateş	8 (%14)	9 (%21)
Baş ağrısı	13 (%23)	3 (%7)
Titreme	3 (%5)	-
Kilo kaybı	16 (%28)	8 (%19)
Baş dönmesi	1 (%1)	6 (%14)
Artralji	3 (%5)	1 (%2)
Kas-iskelet ağrısı	17 (%30)	17 (%40)
Miyalji	11 (%19)	9 (%21)
Gastrointestinal semptomlar		
İştahsızlık	11 (%19)	11 (%26)
Diyare	-	1 (%2)
Bulantı	9 (%16)	10 (%23)
Kusma	2 (%3)	1 (%2)
Psikiyatrik semptomlar		
Konsantrasyon bozukluğu	1 (%1)	-
Depresyon	3 (%5)	1 (%2)
Uykusuzluk	6 (%10)	2 (%4)
Huzursuzluk	8 (%14)	8 (%19)
Respiratuvar semptomlar		
Öksürük	-	1 (%2)
Dispne	3 (%5)	2 (%4)
Dermatolojik semptomlar		
Alopesi	9 (%16)	2 (%4)
Kaşıntı	10 (%17)	5 (%11)
Deri döküntüleri	7 (%12)	2 (%4)
Kuru deri	2 (%3)	2 (%4)
Enjeksiyon yerinde enflamasyon	1 (%1)	1 (%2)
Enjeksiyon yerinde reaksiyon	1 (%1)	-
Diğer yan etkiler		
Gözlerde kızarma	2 (%3)	-
Unutkanlık	2 (%3)	1 (%2)
İntihar eğilimi	-	1 (%2)
Hipotiroidi	1 (%1)	1 (%2)
Ağız kuruluğu	3 (%5)	3 (%7)
Çarpıntı	2 (%3)	1 (%2)
Hipertiroidi	2 (%3)	2 (%4)
Adet düzensizliği	1 (%2)	-
Tad bozuklukları ve ağız içi yaralar	-	2 (%4)
İmpotans	4 (%11)	2 (%9)

mamızdaki %90 genotip 1 baskınlığına rağmen, kalıcı virolojik yanıt oranının klasik interferon grubunda da genotip 1 oranının %68 ile en yüksek olduğu Lindsay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadan daha yüksek çıkmasında, kötü prognostik faktörlerden olan er-

**KRONİK HEPATİT C
TEDAVİSİNDE
RİBAVİRİN İLE BİRLİKTE
KULLANILMAKTA
OLAN KLASİK
İNTERFERON VEYA
PEGİLE İNTERFERONUN
ETKİNLİĞİ VE**

kek cinsiyetinin oran olarak bu ve diğer çalışmalara göre daha düşük olması, yine diğer çalışmalarda %50'ye varan parenteral madde kullanımının çalışmamızda hiçbir hastada olmaması, özellikle hasta uyumunun düşüklüğü ve diğer çalışmalarda belirtilen tedavi bırakılması oranının bizim çalışmamızda çok düşük oranlarda kalması gibi etkenlerin sebep olduğu düşünülmektedir.^{5,9} Yine yapılan çalışmalardaki tedavi süresi 48 haftayla sınırlandırılırken, çalışmamızda bu sürenin 52 hafta olması, tedaviye yanıt oranlarındaki farklılığın nedenlerinden biri olduğunu düşündürmektedir. İnterferonlar altıncı aydan sonra belirgin olarak düşen hücrel immüniteyi uyarmaya devam ederek, kalıcı virolojik yanıtın sağlanmasında rol alan hücrel immüniteyi aktif halde tutmaktadır. Bu durum, hepatositlere olan immünolojik cevabın uzamasına dolayısıyla da virolojik klirensin artmasına önemli katkıda bulunmaktadır.^{10, 11}

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının 40'ın üzerinde olması, kadın – erkek oranının benzer oranda olması gibi kötü prognostik faktörler nedeniyle kalıcı virolojik yanıt oranının düşük olması beklenmiştir. Ancak hastaların Knodell ve fibrozis skorlarının düşük olması nedeniyle bu durumun tedavi başarısını artırıcı yönde etkisi olduğu düşünülmüştür.¹ Çalışmamızda kantitatif HCV-RNA ölçümü yapılamadığından viral yükün tedavi sonuçlarına olan etkisi değerlendirilememiştir. Genellikle tedavinin erken döneminde yanıt alınamayan hastalarda görülen ve tedavi sonunda ise nadir görülen mutant varyantların oluşumu; relaps gerçekleşmesinde ve beraberindeki tedavi başarısızlıklarında önemli bir faktördür.¹⁰ Bu bağlamda, çalışmamızdaki tedavinin üçüncü ayında virolojik cevaba sahip hastalarda çok düşük oranda relaps gerçekleştiğini görmekteyiz. Relaps oranı açısından değerlendirdiğimizde elde ettiğimiz %17'lik sonuç, yapılmış çalışmalardaki sonuçlarla benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar göstermiştir ki uzun süreli interferon uygulaması hepatit C'de kalıcı virolojik yanıtı sağlamakta çok önemli olan CD4 + T hücre yanıtını sürekli ve güçlü bir şekilde sağlayarak olumlu yönde etkilemektedir.¹²⁻¹⁵

Çalışmamızda tedavinin üçüncü ve altıncı aylarında pegile interferon grubunda ve klasik interferon grubunda tespit edilen biyokimyasal iyileşme oranlarının, virolojik yanıt oranlarından daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Pegile interferon grubu klasik interferon grubuyla karşılaştırıldığında, biyokimyasal yanıt oranı daha düşük iken virolojik yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur. Çünkü interferonlar immünoregulator etkileriyle hücrel immüniteyi aktive ederek infekte hepatositlerin yok edilmesini sağlamaktadırlar. Yıkılan hepatositlerden açığa çıkan ALT, serum ALT düzeyinde artışa yol açmaktadır.¹¹ Yapılan bir çalışmada karaciğerde CD8 + T hücre sayısı ile ALT düzeyleri arasında belirgin bir ilişki

tespit edilmiştir.¹⁵ Dolayısıyla interferon alan hastalarda biyokimyasal yanıt geç gerçekleşirken bu durum virolojik yanıt oranını da artırmaktadır.^{11, 13} Ayrıca interferonlar antiviral etkisiyle viral yükü azaltıp immün yanıtın daha da artmasını sağlayarak, kalıcı virolojik yanıt oranını da artırır.¹⁰ Bu sebeple pegile interferon alan hastalardaki ALT düzeylerinin daha uzun süre yüksek seyretmesi, viral klirensin devam ettiğinin bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir.¹⁰⁻¹² Tedavinin onikinci ayındaki bulgulara bakıldığında klasik interferon grubundaki biyokimyasal yanıtın daha yüksek oranda gerçekleştiği, virolojik cevabın ise tam tersi daha düşük oranda gerçekleştiği görülmektedir. Çünkü pegile interferon alan hastalarda HCV enfeksiyonunun eliminasyonunda çok önemli olan HCV spesifik CD4 + T hücre yanıtının güçlü ve sürekli olması nedeniyle, inflamasyon uzun süre devam etmektedir.¹⁴

Hücrel immünite yoluyla gerçekleşen enfekte hepatositlerin temizliğinin uzun sürmesi ile birlikte pegile interferon grubunda virolojik yanıt oranının daha yüksek oranda gerçekleştiği tespit edilmiştir.^{12, 14}

Çalışmamızda hastaların tamamına yakınında yan etki görülmesine rağmen, genellikle yan etkiler tedaviyi kesmek kadar şiddetli olmamıştır. Klasik interferon grubunda dört hastada, pegile interferon grubunda beş hastada tedavinin kesilmesine gerek duyulmuştur. Tiroid fonksiyon bozukluğu, anemi ve hastanın kendi tercihi klasik interferon grubunda tedaviyi kesme sebepleri olarak tespit edilmiştir. Pegile interferon grubunda tiroid fonksiyon bozukluğu, intihar eğilimi ve hastanın kendi isteği tedaviyi sonlandırma sebebi olarak görülmüştür. Manns ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki tedaviyi kesme oranlarıyla karşılaştırdığımızda sonuçlar daha düşük bulunmuştur.⁷ İnterferonun endokrinolojik yan etkileri açısından daha sık hipertiroidi olmak üzere hipotiroidi öncelikle görülmektedir.⁷

İnterferonun immün yanıt artırmasının otoimmün hastalıkları alevlendireceği gibi, hastalığın subklinik seyreden hastalarda ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir. Dolayısıyla interferon tedavisi öncesinde hastalarda otoimmün göstergelerin kontrol edilmesi olası yan etkiler açısından bu hastalıkların tanısını ve takibini kolaylaştırılmaktadır. Genel olarak yan etki profili ve oranları açısından baktığımızda, sonuçlarımız Van Zonneveld ve arkadaşlarının çalışmasına benzer bulunmuştur.¹⁶

İnterferon kullanımında doz sıklığının artması, kullanım süresinin uzunluğu, enjeksiyon yoluyla kullanımı, ribavirin gibi günlük olarak beş-altı tane gibi yüksek sayıda hapi birlikte alması, hastalığın iyileşmesi konusundaki ümitsizlik, uzun süren takip süresinin hastalardaki motivasyonu azaltması, enjektabl preparatların kullanımındaki problemler, özellikle hastaların doz ayarlama-

sını tam olarak sağlayamaması gibi faktörler tedavinin başarısını olumsuz yönde etkilemekte olup tedavi başarısının artırılmasında bu faktörlerin unutulmaması ve dikkate alınması gerekmektedir.

Klasik interferonun ve pegile interferonun ribavirin ile yaptıkları kombinasyon, kronik hepatit C tedavisinde

önemli bir çıkış açmışsa da tedavi başarısı ve yan etki oranı açısından henüz istenilen noktaya ulaşamamıştır. Kronik hepatit C tedavisinde histolojik, biyokimyasal ve kalıcı virolojik yanıt oranlarının üst düzeyde olduğu, hastaların tedaviye uyumunu ve devamını kolaylaştıracak derecede düşük yan etki profiline sahip yeni antiviral ilaçlara ihtiyacın olduğu düşünülmektedir.



İ	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Habip Gedik, Ağrı Kadın-Doğum Hastanesi/AGRI habipgedik@yahoo.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 07 / 08 / 2007 • KABUL TARİHİ: 21 / 12 / 2007

KAYNAKLAR

- 1 Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998; 282: 103-107.
- 2 Gale MJ, Korth MJ, Tang NM, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology* 1997; 230: 217-227.
- 3 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520.
- 4 Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 5: 431-435.
- 5 Lindsay LK, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegile interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34: 395-403.
- 6 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: 975-982.
- 7 Manns PM, McHutchison JG, Gordon CS, 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: 958-965.
- 8 Lee SD, Yu ML, Cheng PN, et al. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Viral Hepat* 2005; 12: 283-291.
- 9 Çakaloğlu Y. Hepatit C tedavisi. *Viral Hepatit 2003*. Ed. Tekeli E, Balık I, 2003; 230.
- 10 Kleneman P, Lucas M, Barnes E, Harcourt G. Immunity to hepatitis C virus : stunned but not defeated. *Microbes Infect* 2002; 4: 57-65.
- 11 Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990; 5-10.
- 12 Koziel MJ. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 1997; 4: 31-41.
- 13 Eddleston ALWF and Dixon B: Interferons in the treatment of chronic viral infection of the liver, 1. edit, UK, Pennine Press 1990.
- 14 Chang K-M, Reherman B, McHutchison JG, et al. Immunological significance of cytotoxic T lymphocyte epitope variants in patients chronically infected by hepatitis C virus. *J Clin Invest* 1997; 100: 2376-2385.
- 15 He X-S, Rehermann B, Lopez-Labrador FX, et al. Quantitative analysis of hepatitis C virus-specific CD8 + T cells in peripheral blood and liver using peptide - MHC tetramers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5692-5697.
- 16 Van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, et al. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1163-1171.

**KRONİK HEPATİT C
TEDAVİSİNDE
RİBAVİRİN İLE BİRLİKTE
KULLANILMAKTA
OLAN KLASİK
İNTERFERON VEYA
PEGİLE İNTERFERONUN
ETKİNLİĞİ VE**