



## KRONİK C HEPATİTİ TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ VE TEDAVİLERİ

### Doç. Dr. Kadir Demir

İÜ. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

Hepatit C virusu dünyada en sık kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinoma nedenlerinden biridir. Gelişmiş batı ülkelerinde alkol ile birlikte ilk sırayı paylaşırken, ülkemizde hepatit B virusunun ardından viral hepatitlerin ve karaciğer sirozunun nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>1</sup> Tüm viral hepatitler gibi virusun replikasyonu mevcut karaciğer patolojisinde ilerlemeye, karaciğer sirozu ve komplikasyonlarının oluşmasına sebep olmaktadır. Bundan dolayı viral replikasyonun basılanması ve patolojik sürecin durdurulması veya yavaşlatılması, komplikasyon gelişiminin azaltılması viral hepatitlerde hedeflenen amaçlardır.

Kronik C hepatiti tedavisinde, virusun keşfini takiben, 1990'lı yılların başlarından itibaren öncelikle klasik interferonlar (interferon alfa-2a ve interferon alfa-2b), sonrasında bu interferonların ribavirin ile kombinasyonu, nihayet günümüzde pegile interferonlar [pegile interferon alfa 2a (PEG-IFN alfa-2a), pegile interferon alfa-2b (PEG-IFN alfa-2b)] ve ribavirin (RİBA) kombinasyonu kullanılmaktadır. Naif hastalarda uygulanan 12 aylık PEG-IFN ve RİBA kombinasyon tedavisi ile kalıcı yanıt (tedavi bitiminden 6 ay sonra aminotransferazların normal, HVC RNA'nın negatif bulunması) total grup olarak % 54-56, ülkemizde sık saptanan genotip 1b ile infekte hastalarda ise % 42-46 oranında gözlenmektedir.<sup>2-4</sup> Tedavinin başarısız kaldığı dirençli veya nüks eden vakalarda ise a-mantadin kombinasyonu veya diğer ilaçlar (proteaz ve helikaz inhibitörleri gibi) denenmektedir.<sup>5</sup> Gerek interferonlar gerek ise ribavirin, tedavi sürecinde birçok yan etkiye neden olabilmekte, bu da ilacın kesilmesini ya

da dozunun azaltılmasını gündeme getirmektedir.

Uludağ ve ark.larının<sup>6</sup> çalışmasında, kronik C hepatitli oral glukoz tolerans testi (OGTT) normal yanıtı olan 45 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda uygulanan 12 aylık PEG IFN alfa-2b ve RİBA kombine tedavisinden sonra OGTT tekrarlanmış ve 16 hastada OGTT yanıtında bozulma gözlenmiştir. Yazarlar çalışmalarının sonucunda tedavi seyrinde hastaların kan glisemi düzeyinde bozulmalar gözlenebileceğini (mevcut diyabetin kötüleşmesi ya da yeni diyabetik vakaların ortaya çıkması), bundan dolayı hastaların glisemi düzeyinin takip edilmesini önermektedirler. Bu bilgiler literatür ile uyumludur.<sup>7-9</sup> Kronik C hepatitli hastalarda mekanizması tam anlaşılamamışsa da, kronik B hepatitinden farklı olarak, diyabetin daha sık görüldüğü veya diyabetik hastalarda genel populasyondan daha sık hepatit C virusu enfeksiyonu bulunduğu bilinmektedir.

İnterferon ve ribavirin kombine tedavisinin yan etki profili bugün için iyi bilinmektedir.<sup>10,11</sup> En sık halsizlik, influenza benzeri semptomlar (ateş, miyalji, baş ağrısı, yorgunluk), gastrointestinal bozukluklar (bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı) nöropsikiyatrik semptomlar (baş ağrısı, irritabilite, depresyon) ve hematolojik (anemi, trombositopeni) anormalliklerdir. Klasik IFN'ler yerine PEG

**Tablo 1.** İnterferon ve ribavirin tedavisinde sık karşılaşılan yan etkiler

▶ Yorgunluk	▶ Artralji
▶ Baş ağrısı	▶ İştahsızlık
▶ Ateş	▶ Dermatit
▶ Miyalji	▶ Depresyon
▶ Uykusuzluk	▶ Kilo kaybı
▶ Saç dökülmesi	▶ İnjesiyon yerinde reaksiyon
▶ İritabilite	▶ İnjesiyon yerinde inflamasyon

**Tablo 2.** İnterferon ve ribavirin tedavisinde karşılaşılan nadir, ancak ciddi yan etkiler

▶ Akut psikoz	▶ Otoimmün hastalık gelişimi
▶ Şiddetli depresyon	• Hipotiroidi
▶ Suisid girişimi	• Hipertiroidi
▶ Konfüzyon, koma	• Tip 1 Diabetes mellitus
▶ Kişilik değişiklikleri	• Gluten enteropatisi
▶ Hafıza kaybı	• Hemolitik anemi
▶ Alkole dönme	• Trombositopenik purpura
▶ İlaç alışkanlığına dönme	• Addison hastalığı
▶ Tinnitus, işitme kaybı	• Miyastenia gravis
▶ Retinal hemoraji, görme kaybı	• Lupus benzeri sendrom
▶ Nöropati	• Otoimmün hepatit
▶ Konvülsiyon	▶ Akut konjestif kalb yetersizliği
▶ Fotosensitivite	▶ Aritmi
▶ Şiddetli deri döküntüleri	▶ Miyokard enfarktüsü
▶ Lokal abse gelişimi	▶ Angina pectoris
▶ Akut böbrek yetersizliği	▶ Geçici iskemik atak
▶ İnterstisyel pnömöni	▶ İnme
▶ Otoantikör gelişimi	▶ Hepatitte alevlenme

İFN'lerin kombinasyonunda da benzer yan etkiler görülmektedir (Tablo 1). Yan etkilerin dikkatli izlendiği Faz III çalışmalarında, gelişen semptomlar veya laboratuvar anormallikleri nedeniyle ilaçların kesilmesi % 10-14, klasik İFN'ler ile % 11-13 oranında saptanmıştır. Doz azaltılması gereği de % 33-42 (klasik İFN'lerde ise % 32-34) oranında duyulmuştur.<sup>2, 4</sup> Bu sık yan etkilerin dışında, hastaların % 1'den azında ciddi yan etkilerde gözlenebilmektedir (Tablo 2). Hastalarda ciddi yan etki geliştiğinde ilaç hemen kesilmeli ve özgül tedavi uygulanmalıdır.

Ribavirin kullanımında hemolitik anemi kaçınılmazdır. Eritrositler içinde trifosfatlanarak hapsolan RİBA eritrosit içinde adenozin trifosfat yetersizliğine neden olur. Bu da membranın oksidatif stresse maruz kalmasına ve eritrositlerin retiküloendotelial sistemde yıkılmasına yol açar.<sup>11</sup> Hemoglobin genellikle ilk 2-4 haftada 3-3,5 g/dl azalır. Tedavi kesiminden sonra hızla normale döner. İlaç kullanımı kısıtlandığında, kanser kemoterapisinde olduğu gibi eritropoetin kullanılabilir.<sup>12</sup> Ancak bu konuda deneyimler azdır. Kalıcı yanıt üzerine etkisi de bilinmemektedir. Nötropeni ve trombositopeni de interferonlara bağlı olarak gözlenen bulgulardır. Nötropeni klasik İFN'lerde daha sıktır, geriye dönüşümlüdür. İlk 2 hafta içinde hızla azalır. Nötropenin, nötrofillerin marginasyonu ile daha abartılı görüldüğü düşünülür.

Bundan dolayı infeksiyonlar beklenenden daha az sıklıkla gözlenmektedir. Sitokin büyüme faktörleri özellikle sirozlu hastalarda nötropeni kullanımını engelleyecek düzeylerde ise kullanılabilir. Kombine tedavide vakaların %20-30'unda değişik düzeylerde depresyon geliştiği ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bunda interferona bağlı olarak salgılanan proinflatuar sitokinlerin (interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekroze edici faktör) etkili olduğu düşünülür. Aynı zamanda tedavi ile serum triptofan düzeyi azalır, sinaptik aralıkta serotonin geri alımı artar.<sup>15</sup> Sonuçta sinaptik aralıkta serotonin miktarı düşer. Bundan dolayı tedavide serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanılması önerilmektedir. Ancak bu ilaçların aşırı kullanımının tedavinin yan etkilerini artıracığı da unutulmamalıdır.

Pegile interferon ve ribavirin kombine tedavisi birçok yan etkiye neden olmakla birlikte güvenli ve etkili bir tedavidir. Yan etki olarak en sık influenza benzeri tablo, hematolojik anormallikler ve nöropsikiyatrik semptom gözlenir. Hastaların % 10-14'ünde ilaç kesilmesi gerekir iken; ilaç kesilmesi veya doz azalmasına (% 33-42) sıklıkla hematolojik anormallikler neden olmaktadır. Hematolojik büyüme faktörlerinin yerinde kullanımı ile ilaçlara toleransın artırılması mümkünse de, maliyet-etkinlik açısından bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

#### REFERANSLAR

- 1 A. Ökten, K. Demir, S. Kaymakoğlu, Y. Çakaloğlu, D. Dincer, F. Beşişik. Kronik hepatitlerin etyolojik dağılımı. Turk J Gastroenterol 1998; 2: 113-115
- 2 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Eng J Med 2002; 347: 975-382.
- 3 Di Bisceglia AM, McHutchison J, Rice CM. New therapeutic strategies for hepatitis C. Hepatology 2002; 35: 224-231.
- 4 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 randomized study. Lancet 2001; 358: 958-965.
- 5 Lim JK, Wooten D, Siegel R, Cheung RC. Amantadine in treatment of chronic hepatitis C virus infection? J Viral Hepat. 2005; 12: 445-455
- 6 Uludağ A, Canöz M, İzat A, et al. Kronik aktif hepatit C hastalarında peg-interferon+ribavirin kombinasyon tedavisinin glukoz metabolizmasına etkileri. Nobel Med 2005; 1: 4-6
- 7 Maeno T, Okumura A, Ishikawa T, et al. Mechanisms of increased insulin resistance in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 1358-1363.
- 8 Konad T, Vicini P, Zeuem S, et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon alfa. Eur J Clin Invest 2000; 30: 111-121.
- 9 Salman S, Tütüncü Y, Demir K, et al. Development of diabetes in hepatitis C virus infected patients: The role of insulin resistance and autoimmunity. Diabetologia 2001; 44 (Suppl 1): 718.
- 10 Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. Hepatology 2002; 36: S237-S244.
- 11 McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. Semin Liver Dis 199; 19(Suppl 1): 57-65.
- 12 De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. Hepatology 2000; 31: 997-1004
- 13 Dieterich DT. Treatment of hepatitis C and anemia in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 2002; 185 (Suppl 2): S128-S137.
- 14 Soza A, Everhart JE, Ghany MG, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36: 1273-1279.
- 15 Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N. Effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. Eur J Pharmacol 1998; 349: 317-324.
- 16 Musselman DL, Lawson DH, Gumminck JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. N Engl J Med 2001; 344: 961-966.

