



# Kronik Hepatit B ve C Enfeksiyonu Olan Hastalarımızın Tedavi Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of the Treatment Results of Patients with Chronic Hepatitis B and C Infections

Servet Öztürk,<sup>1</sup> Nesrin Türker<sup>2</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Hepatit B ve Hepatit C enfeksiyonları kronik karaciğer hastalığına bağlı ölümlerin majör nedenleridir. Uzun dönem sirozu ve hepatoselüler karsinomu azaltmada tedavi çok önemlidir. Biz bu çalışmamızda hepatit B ve C tedavisi verdiğimiz hastalarımızdaki gerçek yaşam verilerini saptamayı amaçladık.

**Yöntem:** İzmir’de bir eğitim ve araştırma hastanesi enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji polikliniğinde Mayıs 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında tedavisine başlanan 30 kronik hepatit B (KHB), 21 kronik hepatit C (KHC) hastası retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Kronik hepatit B hastalarımızda 48 haftalık pegileinterferon tedavisine virolojik yanıt oranı %57 olarak saptandı. Ancak tedavi sonu virolojik yanıt gelişen hastaların %85’inde 1 yıl içerisinde biyokimyasal ve virolojik alevlenme nedeniyle oral antiviral tedavilere geçildi. Pegileinterferon tedavisi alan 14 hastadan 2’sinde HBeAg serokonversiyonu gelişirken, 11’inde oral antivirallere geçildi. Bir hastada ise virolojik ve biyokimyasal süpresyon sağlandı. Entekavir ve tenofovir tedavisi alan hastalarda ise tedavinin 48. haftasında virolojik yanıt oranları sırasıyla %91, %100 olarak saptandı. Pegile interferon ve ribavirin tedavisi alan 21 kronik hepatit C hastasında hızlı virolojik cevap oranı %71, erken virolojik cevap oranı %100 iken kalıcı virolojik yanıt %100 olarak saptandı.

**Sonuç:** Kronik hepatit B hastalarında pegile interferon tedavisinin, sadece HbeAg (+), düşük viral yük ve yüksek ALT düzeylerine sahip seçilmiş hasta gruplarına, yüksek yan etki potansiyeli düşük tedavi yanıtı nedeniyle verilmesi gerektiğini düşünüyoruz. KHC’li hastalarda günümüzde direk etkili antiviraller (DAA) yüksek kalıcı virolojik yanıtlar ve yan etkilerin çok daha az olması nedeniyle önerilen tedaviler olmakla birlikte; özellikle gelişmekte ve geri kalmış ülkelerde DAA ilaçların yüksek maliyeti nedeniyle seçilmiş hastalarda ribavirinle kombine pegileinterferon alfa 2a veya 2b tedavisi alternatif olarak düşünülmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Entekavir; kronik hepatit C; kronik hepatit B; pegileinterferon; ribavirin; tenofovir.

### ABSTRACT

**Objectives:** Hepatitis B and hepatitis C infections are the major causes of death due to chronic liver disease. Treatment is very important in reducing long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In this study, we aimed to determine the real-life data of patients treated with hepatitis B and C.

**Methods:** Thirty patients with chronic hepatitis B and 21 patients with chronic hepatitis C who were treated in an Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic in a training and research hospital in Izmir between May 2007 and December 2008 were retrospectively evaluated in this study.

**Results:** In chronic hepatitis B patients, the virological response rate to 48 weeks of pegylated interferon treatment was 57%. However, in 85% of the patients who developed virological response at the end of the treatment, we started oral antiviral treatments within a year due to biochemical and virological exacerbations. HBeAg seroconversion developed in two of the 14 patients receiving pegylated interferon treatment, while 11 of 14 patients were

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
Fatih Sultan Mehmet Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul  
<sup>2</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi  
Atatürk Eğitim Ve Araştırma  
Hastanesi, Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

#### Atıf için yazım şekli:

Öztürk S, Türker N. Kronik  
Hepatit B ve C Enfeksiyonu  
Olan Hastalarımızın Tedavi  
Sonuçlarının Retrospektif  
Olarak Değerlendirilmesi.  
Bosphorus Med J  
2020;7(1):21-27.

**Başvuru tarihi:** 06.12.2019

**Kabul tarihi:** 07.01.2020

#### Yazışma Adresi:

Dr. Servet Öztürk, Fatih Sultan  
Mehmet Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

#### Tel:

+90 505 527 04 60

#### e-posta:

serwetozturk@hotmail.com

#### OPEN ACCESS



This work is licensed under a  
Creative Commons Attribution-  
NonCommercial 4.0 International  
License.

switched to oral antivirals. Virological and biochemical suppression was achieved in one patient. In patients who received entecavir and tenofovir treatment, virological response rates were 91% and 100% at 48 weeks of treatment, respectively. The rate of sustained virologic response was 100% in patients treated with ribavirin plus pegylated interferon treatments in 21 hepatitis C patients.

**Conclusion:** We think pegylated interferon treatment should be given only to selected chronic hepatitis B patient groups with HBeAg (+), low viral load and high ALT levels because of the low treatment response to a high potential for side effects. Although direct-acting antivirals (DAA) are recommended treatments for patients with Chronic hepatitis C due to their high persistent virological responses and much fewer side effects, especially in developing and undeveloped countries, because of the high cost of DAA drugs, pegylated interferon alfa 2a or 2b treatment combined with ribavirin should be considered as an alternative.

**Keywords:** Chronic hepatitis C; chronic hepatitis B; pegileinterferon; ribavirin; entecavir; tenofovir.

**K**ronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonları karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomunun (HCC) en sık nedenleridir.<sup>[1]</sup> KHB ve KHC tedavisinde asıl amaç, virüs replikasyonunu baskılamak, karaciğer hastalığının siroza ve HCC ilerlemesini, transplantasyon ihtiyacı oluşmasını engellemektir.

KHB tedavisinde amaç, HBsAg'nin kaybı ve/veya Anti-Hbs oluşmasıdır. HbsAg serokonversiyonu antiviral tedavi ile nadiren sağlanabildiğinden antiviral tedavinin gerçekçi amaçları arasında değildir. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg serokonversiyonunu sağlamak, anti-HBe pozitif hastalarda HBV-DNA'nın ölçülemeyecek düzeye inmesi ve bu düzeyde devamlılığın sağlanması tedavinin hedefleri arasındadır.<sup>[2, 3]</sup>

KHB enfeksiyonu tedavisinde uzun yıllardır kullanılan interferon (IFN) tedavileri ve lamivudin, adefovir, telbivudin gibi antiviraller mevcut olmasına rağmen, güncel kılavuzlar özellikle entekavir ve tenofovir kullanımını önermektedir.<sup>[4]</sup> Pegile IFN (Peg-IFN) tedavisi; HbeAg (+), viral yükü düşük (HBV-DNA<2x10<sup>6</sup> IU/mL), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yüksek [ALT>2x normalin üst sınırı (NÜS)] hastalarda daha yüksek etkinlikteli olduğundan seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Peg-IFN'nin temel teorik avantajları; direncin olmaması, tedavi süresinin belirli olması, tedavinin immünomodülatör etkisi ile gelişebilen HbsAg kaybı ihtimalinin oral antiviral ajanlara göre daha yüksek olmasıdır.<sup>[5]</sup> Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanması ve yan etkilerinin sık olması temel dezavantajlarıdır. Peg-IFN alfa tedavisi, dekompanse karaciğer sirozu, şiddetli depresyon ve psikozu olan hastalarda kontrendikedir.<sup>[6]</sup> Entekavir ve tenofovir de potent HBV inhibitörleridir ve dirence karşı yüksek genetik bariyere sahiptirler.<sup>[7]</sup> Bu nedenle ilk seçenek monoterapilerde güvenle kullanılabilirler. Oral antiviral ajanların Peg-IFN tedavilerine göre devantajları ise tedavi süresinin belirsiz olması ve uzun dönem kullanılması halinde antivirallerin olası yan etkileridir.<sup>[5]</sup>

KHC enfeksiyonu tedavisine ilk kez 1990 yılında klasik IFN monoterapisi ile başlanmıştır. Klasik IFN + ribavirin kombinasyon tedavisi 1998 yılında daha etkili bulunarak, standart tedavi olarak kabul edilmiştir. KHC tedavisinde 24 hafta IFN monoterapisi ile %10, 48 hafta IFN monoterapisi ile %20, IFN + ribavirin ile %40, Peg-IFN + ribavirin ile %54-63 kalıcı virolojik yanıt (KVY) olması standart tedavinin yerine Peg-IFN+ribavirin tercih edilmesine yol açmıştır.<sup>[8, 9]</sup>

Peg-IFN + ribavirin tedavisi; ilk kullanıma girdiği yıllarda tercih edilmiş, ancak yan etkilerinin fazlalığı, subkutan kullanımı ve %90'ların üzerinde KVY alınan direkt etkili antivirallerin (DAA) kullanılmaya başlamasıyla ulusal ve uluslararası rehberlerde önce alternatif tedavi ajanı olarak önerilmiş, daha sonra kademeli olarak çıkartılmıştır. Bu çalışmada amacımız Peg-IFN ve antiviral tedavi alan KHB ve KHC hastalarının sonuçlarının değerlendirilmesidir.

## Yöntem

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne, 1 Mayıs 2007 ile 31 Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran ve KHB ve KHC nedeniyle tedavi alan 51 hasta alındı. Hastane bilgi sistemi (HBYS) retrospektif olarak incelendi.

KHB enfeksiyonu için 18 yaş üzeri KHC, delta virüs ve HIV koenfeksiyonu olmayan, 6 aylık takipte Hbs Ag pozitifliği ve ALT yüksekliği (>NÜSx2) saptanan hastalar dahil edildi. HbeAg (+) hastalarda HBV DNA 20000 IU/ml, AntiHbe (+) hastalarda 2000 IU/ml üzerinde olan, karaciğer biyopsisi yapılan ve patoloji sonucu hepatik aktivite indeksi (HAI)≥6 ve/veya fibrozis skoru≥2 olan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. KHB enfeksiyonu olan hastalarda kullandığı ilaç, tedavi öncesi HBV-DNA, ALT, karaciğer biyopsi sonuçları, tedavinin 12, 24, 36, 48. haftalarında ve tedavi sonlandırılmasının

dan 24 hafta sonra HBV DNA, ALT, kreatinin, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri incelendi.

KHC enfeksiyonu olan hastalarda ise çalışmaya 18 yaş üzeri, KHB ve HIV koenfeksiyonu saptanmayan Anti-HCV pozitif, real time PCR ile saptanabilir HCV RNA pozitifliği olan hastalar dahil edildi. KHC enfeksiyonu olan hastalarda HCV-RNA, ALT, karaciğer biyopsi sonuçları, kullandığı Peg-IFN'nin türü, tedavinin 4, 12, 24, 48. haftalarında ve tedavi sonlandırılmasından 24 hafta sonra HCV RNA, ALT, kreatinin, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri irdelendi.

### Tanımlar

**Hızlı virolojik yanıt (HVY):** Tedavinin 4. haftasında HCV-RNA'nın PCR ile negatif saptanması.

**Erken virolojik yanıt (EVY):** Tedavinin 12. haftasında HCV-RNA'nın PCR ile negatif saptanması.

**Tedavi sonu yanıt (TSY):** Tedavinin sonunda HCV-RNA'nın PCR ile negatif saptanması.

**Kalıcı virolojik yanıt (KVY):** Tedavinin tamamlanmasından sonraki 24. haftada HCV-RNA'nın PCR ile negatif saptanması.

### Bulgular

Çalışmada KHB ve KHC nedeniyle tedavi alan 70 hasta değerlendirilmeye alındı. Ancak, HBYS'de tetkik ve tedavi bilgileri eksik olan KHB tanılı 12, KHC tanılı 7 olgu çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 30'u KHB, 21'i KHC olmak üzere toplam 51 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan 30 KHB hastasının 16'sı (%53) erkek, 14'ü (%47) kadın idi. Hastaların 8'i (%26) Peg-IFN alfa-2a ve 6'sı (%20) Peg-IFN alfa-2b kullandı. Nükleozid/nükleotid analogu kullanan 16 hastanın 12'si (%75) entekavir, 4'ü (%25) tenofovir almıştı.

Peg-IFN tedavisi alan 14 hastanın 3'ünde (%21) tedavi, 24. haftada virolojik yanıt (HBV-DNA<2000 IU/mL) alınmadığı için kesilerek, oral antiviral tedaviye geçilmiştir. Peg-IFN tedavisi ile 24. haftada virolojik yanıt alınan 11 hastanın tedavileri 48 haftaya tamamlanmıştır. Kırk sekizinci haftada virolojik yanıt oluşmadığı için dört hastada oral antiviral tedaviye geçilmiştir. Kırk sekizinci haftada virolojik yanıt veren yedi hastanın altısında bir yıllık takipte virolojik ve biyokimyasal parametrelerde yükselme gözlenmiş ve oral antiviral tedaviye geçilmiştir. Hastaların birinde (%3) Peg-IFN tedavisi altında, birinde (%3) ise Peg-IFN tedavisinden sonra başlanan tenofovir tedavisinin 8. haftasında HbeAg

serokonversiyonu gelişmiştir.

Entekavir tedavisi alan 12 hastanın 11'inde (%91.6) tedavinin 48. haftasında biyokimyasal ve virolojik yanıt saptanmış olup HbeAg serokonversiyonu gelişen bir hastada serokonversiyondan bir yıl sonra tedavisi kesilmiştir. Tenofovir tedavisi kullanan dört hastanın tamamında 48. haftada virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edilmiştir. Çalışmaya alınan 30 hastanın hiçbirinde HbsAg serokonversiyonu saptanmamıştır. Entekavir kullanan bir hastada HbeAg serokonversiyonu saptanmıştır.

Peg-IFN alfa kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler grip benzeri şikayetler, enjeksiyon yerinde lokal belirtiler, halsizlik idi. Bu yan etkiler sıklıkla tedavinin ilk 4-6 haftasında görüldü. 14 hastadan 3'ünde (%21.4) doz ayarı gerektirmeyen trombositopeni meydana geldi. Haftalık hemogram takiplerinde trombositopeni geriledi. Nötropeni nedeniyle bir hastada Peg-IFN alfa doz ayarı yapıldı. Bir hastada da doz ayarı gerektirmeyen hafif bisitopeni (lökopeni+trombositopeni) saptandı. Hipertiroidi iki, subklinik hipotiroidi iki hastada saptandı. Depresyon nedeniyle iki hastada antidepressan tedavi başlandı. Bir hastada sinüs taşikardisi gelişti ve beta-bloker tedavisi verildi. Hastaların hiç birinde yan etki nedeniyle tedavi kesilmedi.

Tenofovir ve entekavir alan hastalardan hiçbirinde tedavi uyumunu bozacak veya tedavi değişimini gerektirecek yan etkiler saptanmadı. En sık yan etkiler bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı, halsizlik olarak gözlemlendi.

KHC enfeksiyonu için çalışmaya 14'ü (%66) erkek, 7'si (%33.3) kadın olmak üzere 21 hasta alındı. Hastaların 11'ine (%52.3) Peg-IFN alfa-2a + ribavirin, 10'una (%47.6) Peg-IFN alfa-2b + ribavirin tedavisi başlandı. Peg-IFN alfa-2a + ribavirin tedavisi verilen hastaların 8'inde (%72.7) HVY, Peg-IFN alfa-2b + ribavirin tedavisi verilen hastaların 7'sinde (%63.6) HVY saptandı. Peg-IFN alfa-2a + ribavirin tedavisi verilen hastaların tümünde EVY oluştu. Bu grupta tüm hastaların HCV-RNA düzeyi real time PCR ile negatif idi. Peg-IFN alfa-2b + ribavirin tedavisi verilen hastaların tümünde EVY saptandı.

Bu gruptaki sekiz hastada tedavinin 12. haftasında HCV-RNA negatif saptanırken, iki hastada HCV RNA düzeyi tedavi öncesi değere göre 2 log'dan fazla düşüş belirlendi. Peg-IFN alfa-2a + ribavirin ve Peg-IFN alfa-2b + ribavirin tedavisi verilen hastaların tümünde TSY ve KVY saptandı.

KHC hastalarında tedavi yan etkileri incelendiğinde en sık

yan etkiler grip benzeri tablo (%82) ve enjeksiyon yerinde yanma, ağrı, kaşıntı (%62) idi. Bu yan etkiler tedavilerin ilk dört haftası içerisinde gözlemlendi. İki hastada hipotiroidi, bir hastada hipertiroidi saptandı. İki hastaya depresyon nedeniyle, iki hastaya da uyku bozukluğu nedeniyle antidepresan tedavi başlandı. İki hastada ribavirin kullanımına bağlı hemolitik anemi izlendi. Ribavirin doz ayarı ile anemileri düzeldi. Bir hastada nötropeni nedeniyle Peg-IFN dozu ayarlandı. Diğer bir hastada pansitopeni nedeniyle Peg-IFN alfa-2a+ribavirin tedavisi kesildi. 10 günlük takipte pansitopenisi tamamen düzelen hastaya tedavisi tekrar başlandı. İlaç yan etkileri nedeniyle tedavisi sonlandırılan hasta olmadı.

## Tartışma

HBeAg negatif hastalara Asya ve Akdeniz ülkelerinde sık rastlanır. Sıklıkla HBeAg ekspresyonu yapamayan viral mutantlarla ilişkilidir. HBeAg negatif hastalar için hedeflenen amaç HBeAg serokonversiyonu olamayacağı için PCR yöntemi ile serumda HBV-DNA'nın belirlenemez düzeylere indiğinin gösterilmesidir.<sup>[10]</sup>

Marcellin ve ark.'nın<sup>[11]</sup> AntiHbe pozitif hastalarda pegile interferon (Peg IFN) alfa 2a tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini inceledikleri araştırmalarında 48 hafta boyunca Peg IFN alfa 2a 180 µg haftada bir verilmiş, tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı %38, HBV-DNA'nın 400 kopya/mL'nin altında saptanması oranı %63 olarak bulunmuştur. Peg-IFN tedavisi alan 356 hastadan 12 hastada HBsAg kaybı görülürken lamivudin alan 181 hastalık grupta hiç HBsAg kaybı izlenmemiştir.<sup>[11]</sup> Bizim çalışmamızda ise anti-Hbe pozitif Peg-IFN alan 10 hastanın 6'sında (%60) viral supresyon ve ALT normalizasyonu sağlanmasna rağmen hiçbir hastada HBsAg kaybı saptanmadı.

HBeAg pozitif KHB hastalarının tedavisinde yanıtın değerlendirilmesinde biyokimyasal ve virolojik yanıtın yanında bu hastalar için tedavi sonucunda HBeAg serokonversiyonu veya HBeAg kaybı hedeflenir.<sup>[4]</sup> HBeAg pozitif hastalarda Peg IFN alfa 2a tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin incelendiği çok merkezli bir çalışmada; Peg IFN alfa 2a monoterapisi 48 hafta süreyle uygulandığında tedavi sonunda ALT normalleşmesi %39, HBeAg serokonversiyonu %27, HBV DNA düzeyi <105 kopya/mL %52, HBV DNA düzeyi <400 kopya/mL %25 ve HBsAg seroklirensi %3 olarak görülmüştür.<sup>[12]</sup> Çalışmamızda Peg IFN alan HBeAg pozitif hastaların 4'ünün 3'ünde (%75) ALT normalizasyonu saptandı. HBeAg pozitif 4 hastanın 2'sinde (%50) viral supresyon sağlandı. Peg IFN kullanan bir hastanın HBeAg

serokonversiyonu oluşurken, 48 haftalık Peg IFN tedavisi sonunda virolojik yanıt almayıp tenofovir tedavisine geçilen başka bir hastada tenofovir tedavisinin 8. haftasında HBeAg serokonversiyonu gelişti. Antivirallerde 8 haftalık bir sürede serokonversiyon beklenmediğinden Peg IFN tedavisine bağlı serokonversiyon olarak düşünüldü. Çalışmamızda HBsAg kaybı görülmedi.

Cooksley ve ark.<sup>[13]</sup> 24 hafta boyunca Peg IFN alfa 2a sırasıyla 90, 180, 270 µg olarak üç gruba uygulamış, dördüncü gruba ise konvansiyonel IFN alfa 2a 4.5 MIU haftada üç kez uygulamış ve tedavi sonu ALT normalizasyonu oranını sırasıyla %43, %35, %31 ve %25 olarak bulmuşlardır. Farklı doz Peg IFN tedavilerine virolojik ve biyokimyasal yanıt arasında istatistiki oranda anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada yüksek doz tedavinin etkinliğini artırmada yeterli olmadığı, aynı zamanda yan etkiler nedeniyle doz ayarı gerekmesi durumunda düşük dozda etkinlik anlamında düşüş saptanmadığı belirlenmiştir. Biz çalışmamızda Peg IFN alfa-2a 180 mcg/hafta, Peg IFN alfa-2b 1,5 mcg/kg/hafta standart dozda uyguladık.

Peg IFN alfa tedavisi kullanan HBeAg pozitif ve negatif hastaların tedavi öncesi ALT ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). HBeAg pozitif ve negatif hastaların tedavi öncesi, tedavinin 3. ayı ve tedavisinin 6. ayındaki HBV DNA düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. ayında HBeAg negatif ve HBeAg pozitif hastaların HBV DNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.965$ ,  $p=0.926$ ,  $p=0.841$ ).

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin 2009 yılında kılavuzunda yayınlanmış olan farklı çalışmalarda elde edilmiş olan HbeAg (+) hastalarda, bir yılda virolojik yanıt oranları Peg IFN alfa-2a/2b, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırasıyla %25, %36.4, %21, %67, %60 ve %74 olmuştur.<sup>[2]</sup> HbeAg serokonversiyon oranları konvansiyonel ve Peg IFN alfa ile %30, NUC'ler için yaklaşık %20 olmuştur. Aynı kılavuzda yayınlanmış olan farklı çalışmalarda elde edilmiş olan HbeAg (-) hastalarda, bir yılda virolojik yanıt oranları Peg IFN alfa-2a, lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin ve tenofovir için sırasıyla %63, %72, %51, %90, %88, %91 olmuştur.<sup>[2]</sup>

HbeAg (+) olan 715 hastada yaptığı bir çalışmada 0,5 mg entekavir, 100 mg lamivudin tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Kırk sekiz haftalık tedavi sonunda entekavir grubunda histolojik iyileşme %72, HBV-DNA kaybı %67, ALT normalizasyonu %68 olarak saptanmıştır.<sup>[14]</sup> Çalışmamızda antiviral alan

HbeAg (+) 5 hastadan 4'ünde (%80) HBV-DNA kaybı ve ALT normalizasyonu sağlandı. HbeAg (-) 7 hastadan tamamında (%100) HBV-DNA kaybı ve ALT normalizasyonu sağlandı.

Heathcote ve ark.'nın<sup>[15]</sup> çalışmasında HbeAg (+) hastalarda 48 haftalık tenofovir tedavisiyle virolojik yanıt %76, ALT normalizasyonu %69, HbeAg serokonversiyonu %26 oranında saptanmıştır. Üç yüz yetmiş beş hastanın değerlendirildiği HbeAg (-) hastalarda tenofovir ve adefovir tedavilerinin etkinliğini araştırdıkları çalışmada 48 haftalık tenofovir tedavisiyle virolojik yanıt %93, ALT normalizasyonu %79 oranında saptanmıştır.<sup>[16]</sup> Çalışmamızda tenofovir kullanan hastaların tamamında 48. haftada virolojik ve biyokimyasal yanıt elde edildi.

Çalışmamızda entekavir ve tenofovir tedavisi kullanan hastalarda ALT normalizasyonu ve HBV DNA negatifleşmesi oranlarının Peg-IFN tedavilerinden daha yüksek bulunması literatür değerlendirmeleriyle uyumlu bulundu.

KHC enfeksiyonu olan hastalarda siroza ilerlemeyi geciktirmek, HCC gelişme riskini, karaciğer transplantasyon gereksinimini, ekstrahepatik belirtileri azaltmak ve bulaşı engellemek gibi nedenlerle tedavi verilmelidir. Biz de bu noktadan hareketle çalışmamızda ülkemizdeki KHC hastalarında uygulanan antiviral tedavilerin etkinliklerini göstermeyi amaçladık.

Türkiye'deki HCV suşlarının çoğunluğunu genotip 1b oluşturmaktadır.<sup>[17, 18]</sup> Bunu genotip 1a ve 3 izlenmektedir.<sup>[18]</sup> Bizim çalışmamızda da genotip bakılan hastalarda genotip dağılımı genotip 1b %80, genotip 1a %20 olarak ülkemiz verileriyle benzer oranlardaydı.

DAA tedavilerin öncesinde Peg INF'lerin ribavirinle beraber kullanımı KHC tedavisinin altın standardı idi. Bu tedavinin etkisi çok merkezli randomize klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Manns ve ark.'nın<sup>[19]</sup> çalışmasında 1530 KHC'li olguda Peg IFN alfa 2b (1.5 µg/kg, haftada tek doz) + ribavirin (800 mg/gün) kombinasyonu 48 hafta süreyle uygulanmış ve KVV oranı %54 bulunmuştur. Genotip 1 ile enfekte olgularda KVV oranı %42, genotip 2,3 enfeksiyonlarda ise %82 olarak saptanmıştır. Çalışma verilerinin retrospektif analizi ribavirin dozunun kiloya ayarlı uygulaması ile başarı oranının %61'e çıktığını göstermiştir.<sup>[19]</sup> Fried ve ark.<sup>[20]</sup> yaptığı diğer bir çalışmada 1121 KHC hastasında verilen Peg IFN alfa 2a ve ribavirin tedavisinin kalıcı viral yanıt oranı %56 olarak bulunmuştur. Bu oran genotip 1 olgular için %46 ve genotip 2-3 olgular için %76 olarak saptanmıştır.<sup>[20]</sup> Çok merkezli bir çalışmada ise KHC'li 1311 hastaya verilen 48 haftalık Peg

IFN alfa 2a (180 µg, haftada tek doz) + ribavirin (1000-1200 mg/gün) kombinasyon tedavisi ile genotip 1 de KVV oranı %52, genotip 2.3 de KVV oranı %84 olarak bulunmuştur. (21) Bizim çalışmamızda Peg IFN alfa- 2a+ribavirin kullanan 11 hastamızda yanıt oranları HVY: %72 (8/11), EVY : %100 (11/11), TSY: %100 (11/11), KVV: %100 (11/11) şeklindedir. Peg IFN alfa-2b+ribavirin kullanan 10 hastamızda ise yanıt oranları HVY: %70 (7/10), EVY: %100 (10/10), TSY: %100 (10/10), KVV: %100 (10/10) şeklindedir.

Çalışmamızda Peg IFN alfa-2a veya Peg IFN alfa-2b kullanan hastalarımızda yanıt oranlarının literatürden yüksek olmasının sebepleri yaş ortalamasının düşük olması (<50), düşük karaciğer histokimyasal skor bulguları (fibrotik skor ortalamasının düşük olması), çalışmaya alınan hastaların ek hastalıklarının olmaması, yüksek tedavi uyumu, tedavi yan etkisi nedeni ile doz azaltımına az hastada gidilmesi ve diğer çalışmalara kıyasla çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı olabilir.

Peg IFN tedavilerini kendi aralarında karşılaştırdığımızda ise Peg IFN alfa 2a ve Peg IFN alfa 2b de TSY ve KVV oranları arasında fark görülmedi.<sup>[22]</sup> Dolayısıyla bizim çalışmamızda da yine diğer çalışmalardaki gibi Peg-IFN tedavilerinin birbirlerine üstün olmadıkları görüldü.

KHC tedavi kılavuzlarından KHC hastalarının %30'unda ALT'nin normal olduğunu fakat bunların %15'inde belirgin fibrozis olduğundan tedavinin hasta bazında değerlendirilerek verilmesi gerektiğini biliyoruz.<sup>[23]</sup> Çeşitli çalışmalarda normal ALT'li hastalarda Peg IFN ile ribavirin kombinasyon tedavisi ile yüksek ALT'li hastalara benzer yanıt elde edildiği görülmüştür.<sup>[24]</sup> Zeuzem ve ark.'nın çalışmasında normal ALT'li genotip 1 KHC hastalarında Peg IFN alfa 2a ve ribavirinle 24 haftalık tedavi sonucu KVV %13, 48 haftalık tedavi sonucu KVV %40 oranlarında bulunmuştur.<sup>[25]</sup> Bizim çalışmamızda tedavi alan hastaların %27'sinde (6/21) ALT düzeyi normaldi ve bu hastaların hepsinde ribavirinle kombine PEG-IFN tedavisi kullanılmıştı. Çalışmamızda bu grupta TSY %100, KVV %100 oranlarında olup diğer çalışmalardan yüksekti.

Peg IFN ile tedavi sırasında en sık yan etkiler grip benzeri tablo, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, irritabilite, depresyon, saç dökülmesi ve trombositopeni iken ribavirinle tedavide en sık yan etkiler anemi, kaşıntı, döküntü ve solunum yolu rahatsızlıklarıdır. Peg IFN tedavisinde en sık doz düzenlemesi gerektiren yan etkiler ise nötropeni, anemi ve trombositopenidir. Ribavirin tedavisinde görülen hemolitik anemi doza bağımlı olup geri dönüşümlüdür. Fried ve ark.'nın<sup>[20]</sup>

çalışmasında yan etkiye bağlı ilaç bırakma oranı klasik IFN ve ribavirin kullanılan olgularda %11, Peg IFN ve ribavirin kullanılan olgularda oran %10 ile benzerdir. Ayrıca Peg IFN olgularında grip benzeri tablo ve depresyon daha az görülmüştür.<sup>[20]</sup> Bizim çalışmamızda Peg IFN ve ribavirin tedavileri sırasında doz azaltma ve ilacı bırakmanın da en sık nedeni literatürle uyumlu olarak sitopeniler oluturmaktaydı. Yan etkiye bağlı (nötropeni) doz azaltma %10 (2/21), pansitopeni nedeniyle ilacın kesilmesi %5 (1/21) hastada görüldü. Tedavisi kesilen hastanın pansitopeni geriledikten sonra tedavisine devam edildi. İzole trombositopeni saptanmadı.

## Sonuç

KHB tedavisinde Peg-IFN alfa 2a/2b, lamivudin, entekavir, adefovir, tenofovir, telbivudin gibi tedavi seçenekleri mevcut olup, tedavi seçimi hastaya özel olmalıdır.

Özellikle Peg-IFN tedavisinin; HbeAg (+), düşük viral yük, yüksek ALT düzeyi bulunan sınırlı-seçilmiş hasta gruplarına uygulanması kanaatindeyiz. Sınırlı bu hasta grubu dışında Peg-IFN tedavilerinin biyokimyasal, serolojik, virolojik yanıtlarının düşük olması ve relaps oranlarının ve yan etkilerinin yüksekliliği nedeniyle tercih edilmemesi uygun bir yaklaşım olacaktır.

KHC enfeksiyonunda uzun dönemde siroz, karaciğer kanseri gelişme riskleri ve de mortalite oranlarının yüksek olmasından dolayı mümkün olduğunca hastalıktan korunmak ve tedavi olmak gerekmektedir. Tedavi sonrası kalıcı viral yanıt oranı PEG-IFN alfa 2a veya 2b'nin ribavirin ile kombinasyonunda klasik IFN'lere göre belirgin yüksektir. Günümüzde DAA'lar yüksek KVV'ler ve yan etkilerin çok daha az olması nedeniyle önerilen tedaviler olmakla birlikte; özellikle gelişmekte ve geri kalmış ülkelerde DAA ilaçların yüksek maliyeti nedeniyle seçilmiş hastalarda ribavirinle kombine Peg-IFN alfa 2a veya 2b tedavisi alternatif olarak düşünülmelidir. Bu hastaların IFN tedavisinden yüksek oranda başarı sağlanması için tedavi süresi ve kiloya göre doz uyumu son derece önemlidir.

## Açıklamalar

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma 2010 yılında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Komisyonunca (EPK) alınan karar uyarınca retrospektif olarak yapılmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – S.Ö., N.T.; Dizayn – S.Ö., N.T.; Denetim – S.Ö., N.T.; Meteryal – S.Ö., N.T.; Veri toplama veya

işleme – S.Ö., N.T.; Analiz ve yorumlama – S.Ö., N.T.; Literatür arama – S.Ö., N.T.; Yazan – S.Ö., N.T.; Kritik revizyon – S.Ö., N.T.

## Kaynaklar

1. Lu T, Seto WK, Zhu RX, Lai CL, Yuen MF. Prevention of hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis B and C infection. *World J Gastroenterol* 2013;19:8887–94.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–42.
3. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315–41.
4. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560–99.
5. Sonneveld MJ, Janssen HL. Pros and Cons of Peginterferon Versus Nucleos(t)ide Analogues for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Curr Hepat Rep* 2010;9:91–8.
6. Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. *World J Hepatol* 2014;6:284–92.
7. Ke W, Liu L, Zhang C, Ye X, Gao Y, Zhou S, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e98865.
8. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2006;355:2444–51.
9. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–71.
10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39.
11. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–17.
12. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–95.
13. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298–305.
14. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–10.
15. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–43.
16. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev

- Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–55.
17. Altindis M, Dal T, Akyar I, Karatuna O, Gokahmetoglu S, Ulger et al. Six-year distribution pattern of hepatitis C virus in Turkey: A multicentre study. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2015;30:335–40.
  18. Tüzüner U, Saran Gülçen B, Özdemir M, Feyzioğlu B, Baykan M. Seven-year Genotype Distribution Among Hepatitis C Patients in a City in the Central Anatolia Region of Turkey. *Viral Hepatitis Journal* 2018;24:12–7.
  19. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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;358:958–65.
  20. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–82.
  21. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346–55.
  22. Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:94–8.
  23. Shiffman ML, Diago M, Tran A, Pockros P, Reindollar R, Prati D, et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:645–52.
  24. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, Lebovics E, Dieterich DT, Esposito SP, et al. Interferon alfa-2b [correction of alpha-2b]and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1700–5.
  25. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al; PEGASYS Study NR16071 Investigator Group. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724–32.