

## ÇOCUKLUK ÇAĞI KRONİK HEPATİT B VİRUS İNFEKSİYONUNDA ALFA-İTERFERON TEDAVİSİ

Sema AYDOĞDU\*, Erhun KASIRGA\*, Ayşe Mukadder SELİMOĞLU\*, Kaan KAVAKLI\*\*, Tijen ÖZACAR\*\*\*\*, Aysin ZEYİNOĞLU, Gül YÜCE\*\*\*\*, Funda YILMAZ\*\*\*\*, Raşit Vural YAĞCI\*

### ÖZET

Çocukluk çağı kronik HBV enfeksiyonunda alfa-interferonun (a-IFN) etkinliğini saptamak amacı ile kronik HBV enfeksiyonlu, yaş ort. 7.7 yıl olan 27 çocuk (grup-I) ve remisyonunda hematolojik maligniteli, kronik HBV enfeksiyonlu, yaş ort. 11.7 yıl olan yedi çocuk (grup-II) çalışmaya alındı. Hastalara, haftada üç gün, SC, 5MU/m<sup>2</sup> dozda altı ay süre ile a-IFN uygulandı. Çalışma süresince tüm hastalar rutin kan, transaminazlar ve yan etkiler açısından monitorize edildi. Tedavi sonunda; grup-I'de tam yanıt oranı %55.5 (15 hasta), HBsAg negatifleşmesi %11 (üç hasta) bulundu ve iki hastada (%7.4) anti-HBs serokonversiyonu oluştu. Tedavi bitiminden bir yıl sonra, bu grupta kalıcı yanıt oranı %37 (10 hasta) iken bir hastada (%6.6) nüks gözlemlendi. Grup-II'de tam yanıt oranı %57 (dört hasta) idi. Bu grupta hiçbir hastada kalıcı yanıt elde edilemedi. Çalışma süresince hiçbir hastada tedavinin kesilmesini gerektirecek yan etki gelişmedi.

**Anahtar Kelimeler:** kronik HBV enfeksiyonu, çocuklar, alfa-interferon

### SUMMARY

#### ALFA-INTERFERON TREATMENT IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION

To investigate the effectiveness and safety of alfa-interferon (a-IFN) in the treatment of children with chronic HBV infection was entered into this study 27 children (mean age 7.7 yr) with chronic infection (group-I) and seven children (mean age 11.7 yr) with hematological malignancy with remission and HBV infection (group-II). The patients received a-IFN by subcutaneous injection, 5MU/m<sup>2</sup>, thrice a week for six months. All the patients were monitored as regards routine blood, transaminases values and adverse effects during the study. At the end of treatment 15 patients (%55.5) had complete response in group-I. In three of these patients (%11) HBsAg became negative and in two (%7.4) Anti-HBs became positive. In this group, 10 patients who completed one year after treatment (%37) showed sustained response but in one patient (%6.6) recurrence was observed. In group-II, four patients (%57) had complete response but no patient showed a sustained response at the end of the first year. No severe adverse effect causing therapy cessation was observed.

**Key Words:** Chronic HBV infection, children, alpha-interferon

### Giriş

Kronik hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu erişkin ve çocukluk yaş gruplarında kronik karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir. Siroza yol açması, hepatosellüler kanser riskini artırması ve tedavi edilmeyenlerin enfeksiyon kaynağı oluşturmaları nedeni ile viral replikasyon gösteren tüm hastaların tedavisi gerekmektedir (1-6). Günümüzde, bu enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan en etkili ve spesifik ajan alfa-interferondur (α-IFN). Antiviral, antiproliferatif ve immünomodülatör etkinlikleri ile viral replikasyonu baskılamakta, virüs klirensini sağlayarak, histolojik progresyonu önlemektedir (2,7,8). Son yıllarda geliştirilen nükleosid analogları ile kombine tedavi protokollerinde de en etkili ajan olarak yine alfa-IFN görülmektedir (1).

Bu çalışma, çocukluk çağı kronik HBV enfeksiyonunda alfa-IFN'un etkinliğini ve toleransını saptamak amacı ile Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı ve Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda kronik HBV enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastalarda prospektif olarak planlandı.

### Gereç ve Yöntem

Ocak 92-Ocak 98 arasında altı yıllık sürede, EÜTF Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda kronik HBV enfeksiyonu tanısı ile izlenen 17'si erkek, 10'u kız 27 hasta (grup-I) ve Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda 3-10 yıldır remisyonunda olup hiçbir kemoterapötik almayan kronik HBV enfeksiyonlu, altısı erkek, biri kız yedi lösemili hasta (grup-II) alfa-IFN tedavisine yanıtları yönünden prospektif olarak izlendi. Hastalara kronik HBV enfeksiyonu tanısı serolojik, histopatolojik ve biyokimyasal incelemelerle kondu. Tedavi protokolüne, en az altı aydır HBsAg, HBV-DNA ve HBeAg pozitifliği gösteren, ALT değerleri normalin üstünde olan, anti-HCV, anti-Delta, anti-HIV seroloji-

\* EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir

\*\* EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

\*\*\* EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

\*\*\*\* EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TABLO 1. Çalışma Grubundaki Hastaların Tedavi Öncesi Özellikleri

Hasta Grupları	Hasta	Yaş ort.(yıl)	ALT (IU/l)	HBV-DNA (pg/ml)
Grup-I (Gastroenteroloji)	27	7.7 ± 3.5	60.6 ± 41.9	177.4 ± 136.3
Grup-II (Onkoloji)	7	11.7 ± 4.0	46.7 ± 18.2	187.9 ± 146.9

leri negatif hastalar alındı. Tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası 12 ay içinde karaciğer biyopsisi yapıldı. Viral serolojide HBsAg, HBeAg, anti-HBe ELISA yöntemi ile, HBV-DNA radiomünassay ve chemilimmünassay yöntemi ile çalışıldı. Histopatolojik değerlendirmeler modifiye Knodell skorlaması ile yapıldı (9). Alfa-IFN, 5 MU/m<sup>2</sup>, haftada 3 kez, SC olarak 6 ay süre ile uygulandı. Hastalar tedavinin ilk ayında haftada bir, daha sonra ayda bir olmak üzere rutin kan, ALT değerleri ile izlendi. Viral seroloji 3, 7 ve 12. aylarda değerlendirildi. Tedavi süresince tüm hastalar alfa-IFN'un yan etkileri açısından monitorize edildi. Hastaların tedavi sonrası izlem süresi 8 ay-5 yıl arasında değişmekte ve ortalama 3.3 yıldır. Tedavi sonunda 7. ayda ALT düzeyleri normalleşen, HBV-DNA ve HBeAg serolojileri negatifleşen hastalar tam yanıtı, aynı özellikleri 12. ayda kbruyan hastalar da kalıcı yanıtı kabul edildi.

## Bulgular

Bu çalışmada, grup-I'de yer alan 27 hastanın yaş dağılımı 2.5-16 yaş, yaş ortalaması 7.7±3.5 yıl idi. Grup-II'de yer alan yedi hastanın yaş dağılımı 4-15 yaş, yaş ortalaması 11.7±3.4 yıl idi (Tablo-1). Tedavi öncesi viral serolojik incelemelerde hiçbir hastada anti-HBe pozitifliği saptanmadı.

Grup-I'de 6 aylık alfa-IFN tedavisi sonucunda 15 hastada (%55.5) HBV-DNA ve HBeAg negatifleşirken, anti-HBe serokonversiyonu sekiz hastada (%30) saptandı. Tedaviye yanıtı 15 hastanın üçünde (%11) HBsAg negatifleşti. HBsAg klirensi bu hastaların ikisinde tedavinin bitiminde, birinde ise bir yılın sonunda elde edildi (Tablo 2). Grup-I'de tedavi bitiminden itibaren bir yılını dolduran 11 hasta yeniden değerlendirildiğinde; 10 hastanın tam yanıt durumunu sürdürdüğü ve kalıcı yanıt oranının %37 (10/27 hasta) olduğu görüldü. Kalıcı yanıtı hastaların ikisinde (%7.4) anti-HBs serokonversiyonu gözlemlendi. Bu süreçte sadece bir hastada (%6.6) nüks gelişti (Tablo-2).

Altı aylık tedavi sonunda HBV-DNA klirensi sağlanamayan, yanıtı 12 hastanın yedisinde ALT normalleşirken HBV-DNA düzeylerinde %50'ye varan oranlarda düşme gözlemlendi. Beş hastada ise ALT ve HBV-DNA düzeylerinde başlangıca göre anlamlı bir değişiklik gözlemlendi. Bu sonuçlara göre grup-I'de biyo-

kimyasal yanıt %82 oranında (22/27 hastada) sağlandı.

Grup-I'de yeralan tam yanıtı 15 hastanın başlangıç ALT değerleri 25-155 IU/l arasında, orta değer 60 IU/l, ortalama 75.8±50.3 IU/l idi. HBV-DNA düzeyleri 3-300 pg/ml arasında, ortalama 90.5±87.3 pg/ml idi. Yanıtı 30-96 IU/l arasında, orta değer 37 IU/l, ortalama 41.7±15.2 IU/l idi. HBV-DNA düzeyleri yanıtı 121-480 pg/ml arasında değişmekte ve ortalama 286.2±104.8 pg/ml idi. Grup-I'de tedaviye yanıtı ve yanıtı 30 hastaların ALT değerleri arasında p<0.05 düzeyinde, HBV-DNA yükleri arasında p<0.0001 düzeyinde anlamlı farklılık saptandı (Tablo-3).

Altı aylık tedavi sonunda grup-II'de yer alan, remisyonunda lösemili hastalar olarak primer hastalıklarına yönelik hiçbir tedavi almayan ve kronik HBV enfeksiyonu ile izlenen yedi hastanın dördünde (%57) HBV-DNA negatifleşti. Bu hastalarda HBeAg negatifleşirken anti-HBe serokonversiyonu gözlemlendi. Geri kalan üç hasta ise yanıtı 30. Grup-II'de bir yıllık izlem sonunda tam yanıtı dört hastanın hepsinde nüks olduğu görüldü (%100). Bu grupta başlangıç ALT değerleri 26-82 IU/l arasında değişmekte ve ortalama 46.7±18.2 IU/l, HBV-DNA düzeyleri 5-402 pg/ml arasında, ortalama 187.9±146.9 pg/ml idi (Tablo-2).

Bu çalışmada, alfa-IFN kullanımı esnasında tedavinin kesilmesini gerektirecek ciddi bir yan etki gözlemlenmemiştir. Tüm hastalarda (%100) ilk dozlarda "flue-like syndrome" olarak adlandırılan ateşin egemen olduğu tablo gözlemlenirken, baş ağrısı %30, irritabilite %19, artralji %19, kilo yitimi %7, bulantı-kusma gibi gastroenterolojik yan etkiler %3, deride renk değişikliği şeklinde dermatolojik yan etkiler %16 oranında saptanmıştır. Lökopeni ve trombositopeni %23 oranında görülürken, bir hastada lökosit sayısının 2000/mm<sup>3</sup> saptanması nedeni ile geçici doz azaltımına gidilmiştir.

## Tartışma

Son yılların çok merkezli çalışmaları, çocukluk çağı kronik HBV enfeksiyon tedavisinde alfa-IFN'un, özellikle beyaz ırkta, erişkin düzeylerine yakın başarılar sağladığını ortaya koymaktadır (1,2). Literatürde, çocuklarda 3-10 MU/m<sup>2</sup> arasında değişen dozlarda ve 4-12 ay arasında değişen sürelerde alfa-IFN kulla-

TABLO 2. Grupların Tedaviye Yanıtları

Gruplar	Tam yanıt	HBsAg klirensi	Anti-HBs	Kalıcı yanıt	Nüks
Grup-I	%55.5	%11	%7.4	%37	%6.6
Grup-II	%57	(-)	(-)	(-)	%100

**TABLO 3 Grup-I'de Tedaviye Yanıtlı ve Yanıtsız Hastaların Özellikleri**

Grup-I hastalar	ALT (IU/l)	HBV-DNA (pg/ml)
Yanıtlı hastalar (n=15)	75.8 ± 50.3	90.5 ± 87.3
Yanıtsız hastalar (n=12)	41.7 ± 15.2	286.1 ± 104.7
p	<0.05	<0.0001

nımı ile ilgili çeşitli çalışma bulunmaktadır (3). Lok ve ark. (10) 60 Çinli çocukta yaptıkları kontrollü çalışmada, prednisolon, ardından 4 ay süre ile haftada 3 kez 10 MU/m<sup>2</sup> alfa-IFN tedavisini denemişler, sonunda HBV-DNA kaybolmasını %10 oranında bulmuşlardır. Bu düşük orandan irksal faktörler ve yanısıra perinatal infeksiyon sıklığının yüksekliği sorumlu tutulmuştur. Moreno ve ark. (11) 12 hastalık iki ayrı grupta 6 ay süre ile haftada 3 kez 5 ve 10 MU/m<sup>2</sup> dozlarda iki ayrı tedavi protokolü uyguladıkları kontrollü çalışmalarında, başarı oranlarını sıra ile %42 ve %58 olarak bildirmektedirler. Bu çalışmada yüksek dozun etkinliği ortaya konarken, Torre ve ark.'nın (12) 240 çocukluk geniş bir gruptaki verileri uzun sürenin daha etkili olduğunu göstermiştir. Utili ve ark. (6) 10 hastadan oluşan bir grupta 12 ay süre ile 3 MU/m<sup>2</sup> dozda alfa-IFN ile %20 başarı oranı elde etmişlerdir. Bütün bu çalışmalarda kontrol gruplarındaki spontan serokonversiyon %0-17 arasında değişen düşük oranlarda bildirilmektedir. Bizim grubumuzda saptanan %55.5'lik tam yanıt oranı literatür verilerinin arasında yer almaktadır. Ayrıca ülkemiz çocuklarında, alfa-IFN'un 5 MU/m<sup>2</sup> dozda ve 6 ay süre ile kullanımının daha yüksek dozlara ve sürelerle gerek kalmadan başarılı olduğunu göstermektedir. İstanbul'dan Çullu ve ark. (13) aynı doz ve sürede alfa-IFN ile 49 hastalık grupta, HBV-DNA negatifleşmesini %65, HBeAg kaybolmasını %67 gibi daha yüksek oranlarda bildirmektedirler. Çalışma grubumuzda %92 oranında saptanan biyokimyasal yanıt, bu çalışmada %84 olarak bildirilmektedir. Kansu ve ark.'nın (14) beş yıllık tedavisi tamamlanmış 11 hastayı kapsayan çalışmalarında, tam yanıt %45.45, parsiyel yanıt %9.09 oranında saptanmıştır. Özen ve ark.'nın (15), çalışmamızda ki tedavi protokolünü uyguladıkları araştırmalarında; HBV-DNA klirensini %50, HBeAg negatifleşmesini %33.2 olarak saptamışlardır. Bütün bu veriler, bizim sonuçlarımızın ülkemizin farklı yörelerinden bildirilenlere oldukça benzer olduğunu ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalar, alfa-IFN'a yanıtta başlangıç viral yükün düşük olmasının önemli rol oynadığını göstermektedir (2). Utili ve ark. (16) 1994'deki yayınlarında, HBV-DNA yükleri 100 pg/ml'nin altında olan hastaların %75'inde HBeAg klirensi sağlanırken, HBV-DNA yükü bu değerin üstünde olanların hiçbirinde remisyon sağlanmadığını bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda tedaviye yanıtlı hastalardan sadece birinde 100 pg/ml'nin üstünde HBV-DNA yükü saptanmıştır. Tedaviye yanıtsız gruptaki tüm hastalar bu limitin üstünde viral yük taşımakta idiler. İki grubun viral yükleri arasındaki anlamlı farklılık (p<0.0001) literatür verilerine ile uygunluk göstermektedir. Tedaviye yanıtlı hastalar ile yanıtsızların başlangıç ALT değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Tam yanıtlılar, daha düşük viral yük ve daha yüksek ALT değerleri gösteren hastalardır.

Çalışmamızda grup-I'de HBsAg klirensi %11 oranında saptanırken, iki hastada (%7.4) Anti-HBs serokonversiyonu gerçekleşmiştir. Çullu ve ark. (13) HBsAg klirensini %32 olarak bildirirken, %20 oranında anti-HBs serokonversiyonu saptamışlardır. Sokal ve ark.'nın (17) çalışmasında, bizim verilerimize benzer olarak, HBsAg klirensi %7 olarak bildirilmektedir.

Çalışmamızda, remisyonda lösemili, kronik HBV infeksiyonu taşıyan yedi hastada, tedavinin hemen sonunda HBV-DNA ve HBeAg %57 oranında negatifleşirken, hiçbir hastada anti-HBe serokonversiyonu gözlenmemiş ve bu hastaların hepsi tedavinin birinci yılında nüks göstermişlerdir. Polonya'dan Rokicka ve ark. (18) 23 lösemi ve lenfomalı hastada, kemoterapinin tamamlanmasından sonra uygulanan 6 aylık 3 MU/m<sup>2</sup> dozda alfa-IFN tedavisi ile hiçbir hastada HBsAg ve HBeAg klirensi sağlayamamışlardır. DNA polimeraz aktiviteleri başlangıça göre anlamlı düşüklük göstermesine karşın 3 ay içinde tüm hastalarda artış gözlenmiştir. Bizim hastalarımızın 3-10 yıl arasında remisyon olmaları ve uzun süredir kemoterapötik almamaları, tedavinin hemen sonunda Rokicka'nın verilerinden farklı sonuçlar elde etmemize neden olmuştur kanısındayız. Ancak tam yanıtlı hastalarda anti-HBe serokonversiyonunun gelişmemesi ve hepsinin nüks göstermesi literatür verilerine uymaktadır.

Çalışma grubumuzda alfa-IFN kullanımı esnasında orta ve hafif derecede multisistem yan etkiler gelişmesine karşın tüm hastalar tedavi protokolü tamamlanmıştır. Literatürde erişkin grubunda %2 oranında bakteriyel infeksiyon, depresyon, konvülsyon, otoimmün hastalık, böbrek yetmezliği gibi ölüme kadar gidebilen ağır yan etkiler bildirilmektedir (2). Pediatrik çalışmalarda ise toleransın daha iyi olduğu yazılmaktadır (1,5,7). Çullu ve ark.'nın (13) çalışmasında 3/49 lökopeni, 1/49 artralji, 30/49 iştahsızlık, 31/49 zayıflama ve tüm hastalarda "flue-like syndrome" görüldüğü, ancak hiçbir hastada tedavinin kesilmediği bildirilmektedir. Kansu ve ark. (14) alfa-IFN'un yan etkilerini minimal olarak tanımlamaktadırlar. Özen ve ark. (15) toplam 24 hastalık serilerinde tedavinin kesilmesini gerektirecek bir yan etki oluşmadığını bildirmektedirler. Bizim sonuçlarımızda yurt içi ve dışı yayınların verilerine benzemekte, alfa-IFN'un çocukluk çağı kronik HBV infeksiyonunda etkili ve güvenilir bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, 5MU/m<sup>2</sup>, haftada üç doz şeklinde, altı ay süre ile uygulanan alfa-IFN tedavisi ile çocukluk çağı kronik HBV infeksiyonunda %55.5 oranında tam yanıt sağlanmıştır. HBsAg klirensi %11, anti-HBs serokonversiyonu %7.4 oranındadır. Kalıcı yanıt oranı %37, nüks %6.6'dır. Hematolojik maligniteli hastalarda %57 oranında tam yanıt sağlanırken, hiçbir hastada anti-HBe serokonversiyonu gözlenmemiştir. Bu grupta bir yılın sonunda nüks oranı %100'dür. Bu durum kronik HBV infeksiyonu immünsüprese hastaların tedaviye yanıtları açısından dikkat çekicidir. Sonuç olarak; alfa-IFN çocukluk çağı kronik HBV in-

feksiyonu tedavisinde, iyi tolere edilebilen ve etkili bir ajan olarak kabul edilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Hoofnagle JH, Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Eng J Med.* 1997; 336: 347-56.
2. Jonas MM. Interferon-alpha for viral hepatitis. *J Gastroenterol and Nutr.* 1996; 23: 93-106.
3. Romero R, Lavine JE. Viral hepatitis in children. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 289-302.
4. Taşova Y, Saltoğlu N, Erdurak Ö, Aksu HSZ. Kronik hepatit B infeksiyonlarında interferon tedavisi. *Viral Hepatit Derg.* 1996; 2: 96-102.
5. Roy CC, Silverman A, Alagille D (eds.). Acute and chronic viral hepatitis. In: *Pediatric Clinical Gastroenterology*, 4th edition, Mosby-Year Book Inc. St. Louis, Missouri. 1995, 684-711.
6. Utilli R, Sagnelli E, Galanti B, et al. Prolonged treatment of children with chronic hepatitis B with recombinant alpha 2a-interferon: a controlled, randomized study. *Am J Gastroenterol.* 1993; 86: 327-30.
7. Makhmudov O, Kadirov B, Inoyatova F. Human alpha-interferon therapy for chronic active hepatitis B in children. *Gastroenterology* 1993; 4: 20-4.
8. Ruiz-Moreno M. Chronic hepatitis B in children. *J Hepatol.* 1993; 17: 64-6.
9. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for accessing histological active hepatitis.

*Hepatology*, 1981, 1: 431-5.

10. Lok ASF, Wu PC, Lai CL, et al. A controlled trial of interferon with and without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 1992, 102: 2091-7.
11. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Molina J, et al. A prospective, randomized controlled trial of interferon alpha in children with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 1991, 13: 1035-9.
12. Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta analysis. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 132-7.
13. Çullu F, Tümay GT, Demirel N, ve ark. Kronik B hepatitli çocuklarda alfa interferon tedavisi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, 7-9 Kasım 1996, Ankara, Program ve Kongre Kitabı, Poster 37.
14. Kansu A, Altuntaş B, Akar N, Girgin N. Çocukluk çağı kronik B hepatiti enfeksiyonunda interferon tedavisi. XXXIX. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı, sayfa 124, 4-8 Haziran 1995, Ankara.
15. Özen H, Koçak N, Yüce A, Gürakan F. Kronik hepatit B tedavisinde prednison'un öncelik ettiği ve etmediği interferon-alfa tedavilerinin karşılaştırılması. 2. Ulusal Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Özet Kitabı, sayfa 26, 9-11 Ekim 1996, İstanbul.
16. Utilli R, Sagnelli E, Gaeta GB, et al. Treatment of chronic hepatitis B in children with prednisone followed by alpha-interferon: a controlled randomized study. *J Hepatol.* 1994, 20: 163-7.
17. Sokal EM, Wirth S, Gayens P, et al. Interferon alpha-2b therapy in children with chronic hepatitis B. *Gut* 1993; 34: 87-90.
18. Rokicka-Milewska R, Derulska D, Pawelec K, et al. Interferon alfa in treatment of chronic hepatitis B in children with leukemias and lymphomas. *Pol Arch Med Wewn.* 1993, 90: 142-9.