

KRONİK B HEPATİTİNDE İNTERFERON-a STANDART MONOTERAPİSİ İLE İNTERFERON-a + LAMİVUDİN KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİK YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI

Güven ÇELEBİ, Yunus GÜRBÜZ, Rüçhan TÜRKYILMAZ

SSK Ankara Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Özet

Kronik hepatit B tedavisinde alfa-interferonun etkinliği sınırlıdır. Daha etkin tedavi yöntemleri sürekli araştırılmaktadır. Son yıllarda, klinik denemelerde en sık kullanılan ilaç bir nükleozid analogu olan lamivudindir. Bu çalışmanın amacı, immun sistemi normal erişkin hastalarda; 24 haftalık interferon-alfa monoterapisi ile 24 haftalık lamivudin + interferon-alfa kombinasyonunu karşılaştırmaktır. Daha önce interferon veya antiviral tedavi almamış, HBeAg(+) veya HBeAg(-) toplam 27 (14+13) olgu değerlendirilmiştir. Tedavi sonunda hiçbir olguda HBsAg kaybı oluşmamıştır. Monoterapi alan grupta HBV-DNA negatifleşmesi %57,1 ve kombinasyon tedavisi alan grupta %84,6'dır. Tedavi sonrası 6. ay izlemleri tamamlanan 13 (6+7) olgunun sonuçlarına göre; tek başına interferon tedavisi %66 oranında kalıcı yanıt oluşturmuştur, kombinasyon tedavisi kalıcı yanıt sağlayamamıştır (p £ 0,009). Her iki tedavi formu da iyi tolere edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Hepatit B, lamivudin, alfa-interferon.

Summary

COMPARISON OF ALPHA-INTERFERON MONOTHERAPY AND ALPHA-INTERFERON PLUS LAMIVUDINE COMBINATION FOR EFFICACY AND SAFETY IN CHRONIC HEPATITIS B

Alpha-interferon therapy has a limited effect in chronic hepatitis B patients. More effective therapy routes have been continuously investigated. Lamivudine, a nucleoside analogue, is the most favorable drug recently used in clinical trails. The aim of this study was to compare the efficacy of alpha-interferon monotherapy (duration 24 weeks) with alpha-interferon plus lamivudine combination (duration 24 weeks) in immunocompetent and adult patients with chronic hepatitis B. 27 patients (14 HBeAg positive and 13 HBeAg negative), who had not taken interferon or antiviral agents before the study, were evaluated. Loss of HBsAg occurred in none of the patients. Loss of HBV-DNA was 57,1% in monotherapy group and 84,6% in combination group at the end of the treatment. According to post treatment follow-ups (24 weeks after cessation of therapy) of 13 patients, sustained HBV-DNA response was obtained in 4 of 6 patients (66%) in monotherapy group and none of the 7 patients (0%) in lamivudine group (p £ 0,009). Both therapy forms were well tolerated.

Key Words: Hepatitis B, lamivudine, alpha-interferon.

Giriş

Kronik HBV enfeksiyonu dünya üzerinde 350 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir (1,2). Bu hastaların bir kısmında siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi ölümcül komplikasyonlar gelişmektedir (3-7). HBV enfeksiyonunu, hastaların çoğunluğunda ve kesin olarak eradike edebilecek bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan FDA onaylı tek ilaç interferon alfadır (8,9). Ancak, interferonun terapötik etkinliği sınırlıdır ve bu etki sadece seçilmiş hasta gruplarında ortaya çıkmaktadır (4,10). İnterferonun yetersiz etkinliği nedeniyle, kronik hepatit B tedavisinde diğer seçenekler araştırılmaktadır. Viral enfeksiyonların

tedavisinde kullanılan nükleozid analogları bunların başında gelmektedir. Kronik hepatit B tedavisinde; nükleozid analogları arasında etkinliği ve güvenilirliği en fazla olan ilaç, lamivudindir (11). Lamivudin, son iki yıldır kronik hepatit B tedavisinde kabul görmüş ve pek çok ülkede onay almıştır (12).

Bu çalışmada daha önceden interferon veya antiviral tedavi almamış, immun sistemi normal, erişkin hasta grubunda 24 haftalık a-interferon monoterapisi ile 24 haftalık a-interferon + lamivudin kombinasyonu etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta seçim kriterleri

Bu klinik çalışmaya, yaşları 15-60 arası olan kronik hepatit B'li hastalar alındı. Çalışma protokolüne Temmuz 1998' de başlandı. En az 6 aydır HBsAg pozitifliği bilinen, HBV-DNA'sı pozitif olan, son 6 ay içinde en az 3 kez normalin 1.5 katı veya daha yüksek ALT değeri tespit edilen, daha önceden interferon ya da antiviral tedavi almamış, immun sistemi normal olgular protokole alındı. HBeAg pozitifliği veya negatifliği, hasta seçim kriteri olarak kullanılmadı.

HBV enfeksiyonu ile birlikte anti-HCV, anti-HDV veya anti-HIV pozitifliği bulunan olgular çalışma dışında tutuldu. Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, otoimmun hastalık, kalp yetmezliği, siroz, immun yetmezlik, psikoz-depresyon gibi ciddi psikiyatrik hastalık ve malign hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Gebelik veya emzirme döneminde olan kadın hastalar ve son 6 ay içerisinde immun sistemi baskılayıcı ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Başlangıçta; lökosit sayısı < 3000/mm³, trombosit sayısı < 100000/mm³, serum albümini < 3 gr/dl; serum total bilirubini > 2 mg/dl ve PT değeri üst sınırdan 2 sn daha uzun olanlar çalışma dışında tutuldu.

Tüm hastalar batın USG ile değerlendirildi. Hem olası diğer ayırıcı tanılar, hem de hemanjiyom gibi biyopsiye engel oluşturabilecek durumlar dışlandı. Çalışma protokolü kriterlerini taşıyan ve biyopsi yapılmasına engeli olmayan olgular, kliniğimize yatırıldı. Tüm olguların biyopsi öncesinde ve tedaviye başlamadan önce yazılı onayları alındı.

Karaciğer aspirasyon biyopsileri tek merkezde, aynı patolog tarafından değerlendirildi. Patolojik incelemede kronik HBV enfeksiyonu dışında malignite, siroz gibi bulguların saptandığı olgular çalışmadan çıkarıldı. Karaciğer histolojisi normal olan olgular protokolün dışında tutuldu.

Çalışma Yöntemi

Hastalar rastgele yöntemle iki gruba ayrıldı. I. grup, INF-a monoterapisi; II. grup, INF-a + lamivudin kombinasyonu aldı. Birinci gruba; IFN-alfa 2b (24 hafta süreyle, haftada 3 gün, 10 milyon IU/gün SC yolla) verildi. İkinci gruba 24 hafta süreyle; IFN-alfa 2b (SC yolla, haftada 3 gün, 10 milyon IU/gün) + lamivudin (oral yolla, her gün 150 mg) verildi.

Tedavinin başında, sonunda ve tedavi bitiminden 6 ay sonra; serolojik olarak HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe ve HBV-DNA; tam kan sayımı, ALT, AST, total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, üre, kreatinin, T3, T4, TSH ölçümleri yapıldı.

Tedavinin başında antinükleer antikor (ANA), serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve serum ferritini ölçüldü. Tedavinin sonunda veya daha sonra kontrol karaciğer biyopsisi yapılmadı. HBV-DNA ölçümleri, hastanemiz mikrobiyoloji kliniğinde PCR (polymerase chain reaction) yöntemiyle yapıldı. Hastanemizde bulunmadığından, hibridizasyonla kantitatif HBV-DNA ölçümü yapılamadı. Hastalar, tedaviye başladıktan 1 hafta sonrasına kadar, tedaviye uyum ve ilacı tolere etme yönünden kliniğimizde yatırılarak izlendi. Birinci haftadan sonra her 4 haftada bir ayaktan değerlendirildi. Bu izlemler, 24 haftası tedavi süresi olmak üzere toplam 52 hafta sürdürüldü. Her izlemede; ALT, AST, üre, kreatinin, lökosit, trombosit, Hb ve Htc değerleri ölçüldü. Yan etkiler yönünden hastalar sorgulandı, gerektiğinde fizik inceleme yapıldı ve bulgular kaydedildi. İzlemlerde; ilacı/ilaçları kullanmayan ya da düzensiz kullandığı tespit edilen hastalar bu protokolden çıkarıldı.

Tedaviye yanıt kriterleri

HBsAg ve HBV-DNA'nın negatifleşmesi ve ALT'nin normale dönmesi "tam yanıt" olarak nitelendirildi. "Kısmi yanıt" ise; HBsAg pozitifliğinin devam etmesiyle birlikte HBV-DNA'nın negatifleşmesi olarak tanımlandı. HBV-DNA pozitifliğinin sürmesi "yanıtsızlık" olarak değerlendirildi. HBV-DNA'nın negatifleşmesi "temel yanıt kriteri" olarak kabul edildi. HBV-DNA negatifleşen olgularda, ALT seviyesinin normalleşmesi ve HBeAg'nin negatifleşmesi (HBeAg+ olanlarda) yanıtı tamamlayıcı kriterler olarak değerlendirildi. Bu kriterlere göre; 24 haftalık tedavinin bitiminde elde edilen yanıt, "tedavi sonu yanıt" denildi. Aynı şekilde, tedavi bitiminden sonraki 6. ayda yanıt kriterleri halen varlığını sürdürüyorsa, "kalıcı yanıt" terimi kullanıldı.

İstatistik Değerlendirme
Çalışma sonunda elde edilen veriler; Ki-kare (chi-square) ve Mann-Whitney U- Wilcoxon Rank Sum W Test ile değerlendirildi.

Sonuçlar

Hasta Popülasyonu

Çalışma protokolü kriterlerini taşıyan ve 24 haftalık tedavileri tamamlanmış, toplam 27 olgu değerlendirmeye alındı (Tablo 1). Monoterapi (I. grup) ve kombine terapi (II. grup) alan olgu sayısı sırasıyla 14 ve 13 idi. I. gruptaki 14 kişinin 3'ü kadındı, II. grubun tamamı erkekti. I. gruptaki olgular, 15-38 yaşları arasındaydı, yaş ortalaması 27,5'ti. II. gruptakiler, 18-54 yaşları arasındaydılar ve yaş ortalamaları 33,5 idi. Enfeksiyon yaşını tespit etmek için, akut hepatit B tablosunun oluştuğu tarihi bilmek gerekir. Olguların çoğunluğunun, geçirilmiş akut hepatit öyküsü yoktu. Bu yüzden enfeksiyon yaşının saptanması mümkün olmadı. Ancak HBsAg'nin ilk tespit edildiği tarih temel alınır, her iki grup için ortalama süre (yıl) birbirine eşitti. Yukarıda sayılan özellikler açısından, I. ve II. grup benzerdi ve aralarında istatistiksel fark yoktu.

Başlangıçta; I. gruptaki 14 kişinin 8'inde (%57,1) ve II. gruptaki 13 kişinin 7'sinde (%53,8) HBeAg pozitif. HBeAg negatif olanların tamamında anti-HBe pozitif. Her iki gruptan birer kişide; HBeAg ve anti-HBe'nin birlikte pozitifliği mevcuttu. Monoterapi grubundan; 2 olgunun knodell skoru yetersiz biyopsi materyali nedeniyle belirtilmemiştir; knodell skoru, 12 kişinin 5'inde (%41,7) 8'den küçük (minimal/hafif aktivasyon) ve 7'sinde (%58,3) 8 veya daha büyüktü (orta/ileri aktivasyon). Kombinasyon tedavisi alanlardan; minimal/hafif aktivasyon saptanan 6 (%46,2), orta/ileri aktivasyon saptanan 7 (%53,8) kişi vardı. Tedaviye başlamadan önceki ALT ortalaması; I. grupta 143,5 IU/L, II. grupta 157,3 IU/L idi.

Tedaviye verilen yanıtta en fazla etki eden bu faktörler yönünden, gruplar benzerdi ve aralarında istatistiksel fark yoktu (Tablo 2).

Tedavi Yanıtları

Her iki grupta da hiçbir hastada HBsAg negatifleşmedi. Tedavi sonunda; INF alan 14 olgunun 8'inde (%57,1), INF+LAM alan 13 olgunun 11'inde (%84,6) HBV-DNA negatifleşti. Kombinasyon tedavisi daha fazla oranda HBV-DNA negatifleşmesi sağladı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. I. grupta; başlangıçta HBeAg'ni pozitif olan ve tedavi sonunda HBV-DNA'sı negatifleşen tüm olgularda HBeAg de negatifleşti. Tedavi öncesinde HBeAg'ni pozitif olan ve tedavi sonunda HBV-DNA'sı kaybolmayan olguların hiçbirinde HBeAg negatifleşmedi. II. grupta başlangıçta HBeAg'ni pozitif olan ve tedavi sonunda HBV-DNA'sı kaybolan 7 olgunun 6'sında HBe-antijeni negatifleşti, diğer 1 olgunun HBe-antijen pozitifliği HBV-DNA'nın kaybolmasına rağmen devam etti. Her iki grupta da HBe-antijen kaybolan olguların tamamında HBe-antikorları oluştu. Başlangıçta her iki grupta 1'er olguda HBeAg ve anti-HBeAg'nin birlikte pozitifliği mevcuttu, bu olguların her ikisinde de tedavi sonunda HBV-DNA ve HBeAg negatifleşti, HBe-antikorları pozitifliğini sürdürdü. I. grupta; başlangıçtaki %57,1 olan HBeAg pozitifliği, tedavi sonunda %35,7'ye düştü. II. grupta da benzer oranda bir düşme görüldü (%53,8'den %15,4'e düştü) ve iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 2).

Başlangıçta HBeAg pozitifliği ile HBV-DNA klirensi arasındaki ilişki her iki grup için ayrı ayrı değerlendirildi: I. grupta başlangıçta; HBeAg(+) olan 8 olgunun 3'ünde (%37,5) ve HBeAg(-) olan 6 olgunun 5'inde (%83,3) tedavi sonunda HBV-DNA negatifleşti.

II. grupta başlangıçta; HBeAg(+) olan 7 olgunun 6'sında (%85,7) ve HBeAg(-) olan 6 olgunun 5'inde (83,3) tedavi sonunda HBV-DNA negatifleşti. I. grupta başlangıçta HBeAg'ni negatif olguların, pozitif olanlara göre daha fazlasında HBV-DNA klirensi oluştu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

I. gruptan 6 olgunun, II. gruptan 7 olgunun tedavi bitiminden sonraki 6. ay izlemleri tamamlandı. Bunların hiçbirinde HBsAg kaybolmadı. I. gruptaki 6 olgunun 3'ünün tedavi sonunda HBV-DNA'sı negatif ve bunlar 6 aylık tedavisiz izlem sonunda da HBV-DNA(-) kaldılar, yani kalıcı yanıt oluşturdular. I. gruptaki diğer 3 kişinin tedavi sonunda HBV-DNA'sı pozitif ve bunlardan 1'inin HBV-DNA'sı 6 aylık tedavisiz izlem sonunda negatifleşti. II. gruptaki 7 olgunun hepsinin tedavi sonunda HBV-DNA'sı negatif ancak bu olguların tümünde 6 aylık tedavisiz izlem sonunda HBV-DNA tekrar pozitifleşti. Sonuç olarak; 52. hafta izlemleri tamamlanan I. gruptaki 6 olgunun 4'ünde kalıcı yanıt oluştu, II. gruptaki 7 olgunun hiçbirinde kalıcı yanıt oluşmadı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,009$).

Tedavi şekli ve ALT değişimi arasındaki ilişki araştırıldı (Tablo 2, Şekil 1-2): Tedavi sonunda, I. gruptaki tüm olguların ALT ortalaması 143,5'tan 72,5'e düştü, II. grupta bu düşüş daha belirgindi (157,3'ten 60,3'e düştü).

I. grupta ALT düzeyleri: HBV-DNA negatifleşen 8 olgunun; 4'ünde normaleşti, 2'sinde normalin 1,5 katının altına indi, 1'inde azaldı ancak normalin 1,5 katının üstünde kaldı, 1'inde değişmedi. HBV-DNA pozitif kalan 6 olgunun; 1'inde normale döndü, 3'ünde normalin 1,5 katının altına indi, 2'sinde tedavi başlangıcındaki seviyeye göre yükseldi. II. grupta ALT düzeyleri: HBV-DNA negatifleşen 11 olgunun; 7'sinde normaleşti, 1'inde azaldı ama normalin 1,5 katının altına inemedi, 3'ünde yükseldi. HBV-DNA pozitif kalan 2 olgunun ALT düzeyi normale indi. Sonuçta; hem ALT seviyesinde azalma miktarı hem de ALT'si normalleşen olgu sayısı yönünden kombinasyon tedavisi daha üstün görünmektedir ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Kalıcı HBV-DNA yanıtı oluşan ve relaps gelişen olguların ALT eğrileri incelendi: Kalıcı yanıt sağlanan olgularda ALT normal sınırlar içinde kalmayı sürdürürken, relaps gelişen olgularda ALT'nin yeniden yükseldiği görüldü (Şekil 3).

Tedavi gruplarından bağımsız olarak, tedavi sonunda HBV-DNA'nın kaybolması ile; knodell skoru, başlangıçta HBeAg'nin pozitif veya negatif olması ve tedaviden önceki ALT seviyesi arasındaki ilişki araştırıldı (Tablo 3, Şekil 4): Tedaviden önce; HBeAg(+) olan 15 olgunun 9'unda (%60), HBeAg(-) olan 12 olgunun 10'unda (83,3) HBV-DNA tedavi sonunda negatifleşti. Görüldüğü gibi; istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte başlangıçta HBeAg negatif olanların (pozitif olanlara göre) daha fazlasında HBV-DNA negatifleşti. HBV-DNA yanıtı ile HBeAg serokonversiyonu 1 olgu dışında birliktelik gösterdi: Tedavi öncesinde HBeAg pozitif olan ve tedavi sonunda HBV-DNA yanıtı oluşmayan hiçbir olguda HBeAg negatifleşmedi. HBV-DNA yanıtı oluşan olguların ise yalnızca 1'inde HBeAg negatifleşmedi.

Karaciğerinde; orta-ileri derecede aktivasyon saptanan 14 hastanın 9'unda (%64,2), minimal-hafif derecede aktivasyon saptanan 11 hastanın 9'unda (%81,8) HBV-DNA tedavi sonunda kayboldu. Başlangıç ALT değeri; normalin 2 katından daha yüksek (380 IU/L) olan 16 olgunun 13'ünde (%81,2), 2 kattan daha az yüksek (< 80 IU/L) olan 11 olgunun 6'sında (%54,5) HBV-DNA tedavi sonunda negatifleşti. ALT seviyesi normalin 2,5 katından daha yüksek olanlar (3100 IU/L) ile 2,5 kattan daha az yüksek (< 100 IU/L) olanlar arasındaki tedaviye yanıt oranları da benzerdi, sırasıyla 11/14 (%78,5) ve 8/13 (%61,5). Olguların yalnız 3'ü kadın olduğu için cinsiyet ile yanıt arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

Grupların Yan Etki Yönünden Karşılaştırılması

Her iki tedavi şekli genellikle iyi tolere edildi. İlaç/ilaçları kesmeyi, ara vermeyi ya da dozunu azaltmayı gerektirecek ciddi bir yan etki görülmedi. Özellikle tedavinin başlangıç döneminde ateş, miyalji, titreme gibi semptomlarla seyreden grip benzeri tablo, tüm hastalarda görüldü. Her iki hasta grubu da bu semptomları iyi tolere etti. Lamivudin alan olgularda, bu semptomların daha hafif ya da daha ağır seyrettiği izlenimi edinilmedi.

Hematolojik yan etki yönünden Lökosit, Hb, Hct, trombosit takipleri yapıldı. Her iki grubun da tedavi öncesinde lökosit, Hb, Hct, trombosit ortalama değerleri normal sınırlar içindeydi ve gruplar arasında fark yoktu. Tedavi sonunda bu değerlerde belirgin bir değişim olmadı, tüm ortalama

değerler normal sınırlar içinde kalmayı sürdürdü. Hastalar tek tek ele alındığında tedavi süresince; anemi gelişen olgu görülmedi, her iki gruptan az sayıda olguda geçici, trombositopeni ve lökopeni gelişti. Ancak doz azaltmak veya tedaviye ara vermek gerekli olmadı. Sonuçta; her iki tedavi şeklinde de kan tablosunu bozucu belirgin bir etki saptanmadı (Tablo 4).

Kanın biyokimyasal testlerinden; total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, üre ve kreatinin izlendi. Tedavi gruplarında, kan biyokimyası testlerinde belirgin bir anormallik gelişmedi (Tablo 4).

Hastalar tiroid fonksiyonları yönünden takip edildi:

Tedavi öncesinde; I. gruptan 1 kişide T4, II. gruptan 1 kişide T3 değeri hafif yüksekti, ancak TSH değerleri normaldi. Tedavi sonunda; monoterapi alan 2 kişide, T3 ve T4'ün birlikte hafif yüksekliği görüldü, TSH'ları normaldi ve klinik olarak hipertiroidi bulgusu yoktu. INF+LAM tedavisi alanlarda, tiroid fonksiyon testi bozukluğu daha sık görüldü. Bunların 7'sinde, tedavi sonunda anormal test sonuçları ortaya çıktı: 3 olguda tek başına T3 yüksek, 1 olguda tek başına T4 yüksek ve 3 olguda T3 ve T4 birlikte yüksekti. T3-T4'ün birlikte yüksek olduğu 3 olgunun 2'sinde TSH baskılanmış ve TSH baskılanan olguların 1'inde klinik olarak hipertiroidi gelişti. Tiroid fonksiyon testlerindeki bu tür anormallikler, tedavi kesildikten bir kaç ay sonra tamamen normale döndü.

Sonuç olarak; INF+LAM alan grupta, daha fazla oranda tiroid fonksiyon testi bozukluğu görüldü. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tartışma

Bizim çalışmamızda, olguların hiçbirinde tedavi sonunda HBsAg negatifleşmedi. 24 haftalık tedavi sonunda; tek başına INF alan 14 olgunun 8'inde (%57,1), INF+LAM alan 13 olgunun 11'inde (%84,6) HBV-DNA negatifleşti. Lamivudin alan grupta, daha fazla oranda HBV-DNA klirensi oluştu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Gerçekten de lamivudin, tek başına veya interferon alfa ile kombinasyon halinde verildiğinde 1-3 ay gibi kısa sürede ve hastalarının %90'ından fazlasında HBV-DNA'yı baskılamaktadır (13-16). İnterferon alfa, bu kadar çabuk ve yüksek oranlarda HBV-DNA süpresyonu sağlayamamaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde lamivudin, HBV'ye karşı oldukça etkindir. Ancak asıl mesele, tedavi sonunda elde edilen bu yüksek yanıt oranının ilaç kesildikten sonra ne ölçüde devam edeceğidir. Lamivudin ile yapılan 6 aylık denemelerin, ortak sonucu tedavi kesildikten sonra hastaların hemen hemen hepsinde HBV-DNA'nın tekrar serumda belirmesidir (9,17,18). Bu çalışmada, tedavi bitiminden sonraki 6. ay izlemleri hastaların çoğunda henüz tamamlanmamıştır. Bu yüzden kalıcı yanıtlar konusunda sağlıklı yorumlar yapabilmek için henüz veriler yeterli değildir. Yine de, tedavi bitiminden sonraki 6 aylık tedavisiz izlem dönemi tamamlanan 13 olgunun sonuçları değerlendirilirse: INF grubundan 6 olgunun 2'sinde, INF+LAM grubundan 7 olgunun hepsinde PCR ile HBV-DNA pozitif bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,009$). Eğer diğer hastaların sonuçları da bu paralelde gelişirse, lamivudin kesildikten sonra görülen yüksek nüks oranı maalesef bizim çalışmamızda da ortaya çıkacaktır. Eldeki yetersiz verilerin ışığında; kombinasyon tedavisinin tek başına INF tedavisi kadar bile kalıcı HBV-DNA yanıtı oluşturamaması dikkat çekicidir.

Bu çalışmaya alınan hastalar, HBeAg pozitifliği yönünden homojen değildir. Bu nedenle tedaviye yanıt kriterleri belirlenirken, HBV-DNA'nın kaybolması temel ölçüt olarak alınmıştır. HBV-DNA kaybolan olgularda; ALT'nin normalleşmesi ve HBeAg'nin negatifleşmesi (HBeAg+ olanlarda) olumlu yanıtı tamamlayıcı öğeler olarak kabul edilmiştir. 24 haftalık tedavi sonunda; I. grupta HBV-DNA negatifleşen 8 olgunun 4'ünde (%50), ALT değerleri de normalleşmiştir. Bu oran II. grupta %63,6'dır (11 olgunun 7'sinde). Serum HBV-DNA ölçümü için hibridizasyon gibi kantitatif veya PCR gibi kalitatif yöntemler kullanılabilir. Bizim hastanemizde hibridizasyon yöntemi bulunmadığından, bu çalışmada tüm HBV-DNA tesbitleri PCR yöntemiyle yapılmıştır. PCR son derece duyarlı bir yöntemdir ve buna bağlı olarak bazı yanlış değerlendirmeler ortaya çıkabilir (19-21).

Hibridizasyon yöntemiyle saptanma sınırının altında olan (negatif olan) çok az miktardaki HBV-DNA, PCR yöntemiyle pozitif olarak saptanabilir. Bu durum, birincisi hasta seçimi sırasında aslında

HBV-DNA negatif (hibridizasyonla) olguların çalışmaya alınmasına sebep olabilir. İkincisi; tedavi sonunda aslında negatifleşmiş (hibridizasyonla) HBV-DNA'nın PCR ile pozitif bulunarak, tedavi başarısının daha düşükmüş gibi değerlendirilmesine neden olabilir.

Bütün bunlar olasılık dahilinde olmakla birlikte, her iki grup için de aynı yöntem kullanıldığından ve olası sapmalar yönünden her iki grup eş olasılık taşıdığından; HBV-DNA tespitinde PCR kullanılmasının, iki grup arasındaki başarı ve başarısızlık oranlarını çok fazla değiştirmeyeceği kanısındayız. Ayrıca, HBV-DNA kalıcı yanıtı oluşan veya relaps gelişen olguların ALT değişim eğrileri bu kanımızı doğrular niteliktedir. Çünkü HBV-DNA kalıcı yanıtı ile ALT normalizasyonu genellikle birliktelik göstermektedir.

Yurt dışında yapılan çalışmaların çoğunda; tedavi öncesinde HBeAg(-) olguların interferona yanıt oranları HBeAg(+) olanlara göre düşük bulunmuştur (22-24). Bundan dolayı tedavi öncesi HBeAg pozitifliği, tedaviye yanıtı olumlu etkileyen prediktif faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Oysa, Türkiye'de elde edilen sonuçlar bunu desteklememektedir. İstanbul'da yapılmış ve hastalara değişik dozlarda 6 ay INF-alfa verilmiş iki çalışmanın (n=24 ve n=29) uzun süreli sonuçlarına göre, kalıcı yanıt oranları sırasıyla şöyledir: HBeAg(+) olgularda %14-21, HBeAg(-) olgularda %30-27. Yine İstanbul'da, tek başına veya değişik kombinasyonlar halinde 6 ay süreyle INF-alfa uygulanmış; 28 HBeAg(+) hastanın %43'ünde, 24 HBeAg(-) hastanın %62'sinde kalıcı yanıt elde edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda, tedavi sonrası izlem sonuçları olguların çoğunda henüz tamamlanmadığından, kalıcı yanıtlar konusunda değerlendirme yapabilmek için veriler yeterli değildir. Ancak elde edilen verilere göre kalıcı HBV-DNA yanıtı oluşan 4 olgunun 3'ünde başlangıçta HBeAg negatiftir, HBV-DNA relapsı oluşan 9 olgunun yalnızca 2'sinde başlangıçta HBeAg negatiftir. Hangi tedaviyi aldığına bakılmaksızın tüm olgular değerlendirildiğinde; başlangıçta HBeAg(+) olanların %60'ında, başlangıçta HBeAg(-) olanların %83,3'ünde tedavi sonunda HBV-DNA klirensi sağlanmıştır. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de, başlangıçta HBe-antijeninin pozitif veya negatif olması HBV-DNA klirensi açısından anlamlı fark oluşturmamıştır. Bu sonuçlar, İstanbul'dan bildirilen sonuçlar ile uyumaktadır. Eğer ülkemizde, iyi planlanmış ve daha çok sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar da benzer sonuçları gösterirse, belki de kronik hepatit B'de tedavi yanıtını etkileyen prediktif faktörleri ülkemiz özelinde yeniden belirlemek gerekecektir. Tedavi başarısına etki eden prediktif faktörlerden biri tedavi öncesi ALT düzeyi, bir diğeri de histolojik aktivite indeksi (Knodel skor) dir. ALT düzeyinin normalin 2,5 katından daha yüksek olması ve karaciğerde orta veya ileri derecede aktivasyon bulunması tedavi başarısını olumlu etkilemektedir (24-26). Bu çalışmada; ALT düzeyi tedavi başında normalin 2,5 katından daha yüksek olanlar ile normalin 2,5 katından daha az yüksek olanların HBV-DNA klirensi yönünden aralarında anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla; %78,5 ve %61,5). Bu ilişki, ALT düzeyi 2 kattan daha yüksek olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırılıp araştırıldığında da, tedavi başarısı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Karaciğerinde, minimal-hafif derecede aktivasyon saptananlar ile orta-ileri derecede aktivasyon saptananlar arasında HBV-DNA klirensi yönünden anlamlı fark görülmedi. Bu bulgular, literatürde yayınlananlar ile uyumlu değildir. Bu durum, yukarıda tartışıldığı gibi; ülkesel, bölgesel veya hasta popülasyonu ile ilgili farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Ancak şunu belirtmek gerekir ki, sonuçlarla ilgili bir genelleme yapmak için, bu çalışmadaki hasta sayısı yeterli değildir ve geniş serilerle, çok merkezli ve iyi planlanmış çalışmalara gereksinim vardır.

İnterferon tedavisi sırasında istenmeyen etkiler nedeniyle hastaların %20'sinde dozu azaltmak, %5'inde tedaviyi kesmek gerekmektedir (7,26). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada, tedaviyi kesmek, tedaviye ara vermek veya doz azaltmak gereği ortaya çıkmadı. Dolayısıyla, her iki tedavi grubunda da ilaçların çok iyi tolere edildiği söylenebilir. İnterferona bağlı olarak ortaya çıkan grip benzeri tablo, özellikle tedavinin ilk günlerinde hemen hemen tüm olgularda gözlemlendi. İnterferonun sık görülen yan etkilerinden biri kemik iliği süpresyonudur (27). İlaç kesmeyi ve dozu azaltmayı en çok gerektiren yan etki ise trombositopeni ve lökopenidir. Bu çalışmada; hiçbir olguda tedaviye bağlı gelişen anemi görülmedi. Her iki grupta da az sayıda hastada geçici, trombositopeni ve lökopeni oluştu. Lökosit, trombosit ve hemoglobinin ortalama değerleri açısından iki grup arasında fark oluşmadı. Aynı zamanda bu ortalama değerler, normal sınırlar içerisinde kaldı. Tedavi süresince, yalnız INF alanların 2'sinde, INF+LAM alanların ise 7'sinde tiroid

fonksiyon testlerinde anormallikler oluştu. Tedavi kesildikten birkaç ay sonra bu anormallikler normale döndü. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tiroid fonksiyon testi anormalliği kombinasyon tedavisi alan grupta daha çok görüldü. İki tedavi şekli de iyi tolere edilmiştir ve şimdiki verilere göre güvenilirdir. İnterferon ve lamivudinun birlikte kullanılması interferon yan etkilerinin sıklık ve şiddetinde artış yaratmamıştır. Tedavi süresince tiroid fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Sonuç

Planlanan çalışma protokolü henüz tamamlanmamıştır, dolayısıyla bu çalışma için yalnızca 27 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Olgu sayısının azlığı nedeniyle kesin sonuçlar çıkarmak ve genelleme yapmak olanaklı değildir. Ancak elde edilen ön sonuçların ışığında:

- 1- Her iki grupta da 6 aylık tedavi ve 6 aylık ilaçsız izlem sonunda HBsAg negatifleşmemiştir.
- 2- 24 haftalık tedavi sonunda, LAM+INF alan olgularda tek başına INF alanlara göre; HBV-DNA klirensi ve ALT seviyesinde azalma daha fazla oranda görülmüştür. Ancak gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- 3- Tek başına interferon tedavisi %66 oranında HBV-DNA kalıcı yanıtı sağlamıştır. INF+LAM kombinasyonu HBV-DNA kalıcı yanıtı sağlayamamıştır.
- 4- Her iki tedavi formu da hastalar tarafından iyi tolere edilmiş ve ciddi hiçbir yan etki gelişmemiştir. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, LAM+INF grubunda daha fazla oranda tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk ortaya çıkmıştır. Tedavi süresince tiroid fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.
- 5- Tedavi yanıtını olumlu etkileyen tedavi öncesi özelliklerden HBeAg pozitifliği, ALT yüksekliği ve yüksek Knodell skoru ile tedavi sonu HBV-DNA klirensi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular yabancı yayınlar ile uyumlu değildir, ancak benzer sonuçları içeren yurtiçi yayınlar mevcuttur. Belki de tedavi yanıtını olumlu veya olumsuz yönde etkileyen prediktif faktörleri ulusal düzeyde yeniden belirlemek gerekmektedir. Bu konuda geniş hasta serilerini içeren, iyi planlanmış ve çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New Engl J Med.* 1997; 1733-45.
2. Krawitt EL. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and practice of infectious disease.* 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995; 1153-58.
3. Mahoney FC. Update on diagnosis management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clinical microbiology reviews,* 1999; 12: 351-66.
4. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and practice of infectious disease.* 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1995; 1406-39.
5. Kaymakoğlu S. Kronik viral hepatitlerin doğal seyri nedir? In: Çakaloğlu Y, Ökten A. (eds). *Kronik viral hepatitlerde tedavi yaklaşımları.* Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, Mart 1998, 18-25
6. Sonsuz A. Kronik hepatit B ve Delta süperenfeksiyonunun doğal seyri. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Kronik B ve Delta hepatiti tanı ve tedavisi ulusal uzlaşma toplantısı kitabı. *Karaciğer Araştırmaları Derneği.* İstanbul, 1999; 20-21.
7. Wong DKH, Cheung AM, Naylor CD. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 312-23.
8. Kaymakoğlu S. Kronik B hepatitinde INF tedavisi. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Kronik B ve Delta hepatiti tanı ve tedavisi ulusal uzlaşma toplantısı kitabı. *Karaciğer Araştırmaları Derneği.* İstanbul, 1999; 25-28.
9. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G. Efficacy of Lamivudine in patients with

- Hepatitis B e antigen-negative/Hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic Hepatitis B. *Hepatology* Mar 1999; 29(3): 889-96.
10. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995 May; 122(9): 664-75.
 11. Karayalçın S. Kronik hepatit B'de nükleozid analogları (NA) ile tedavi. 3. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Kronik B ve Delta hepatiti tanı ve tedavisi ulusal uzlaşma toplantısı kitabı. Karaciğer Araştırmaları Derneği. İstanbul, 1999; 29-39.
 12. Akarca US. Kronik B hepatiti tedavisinde kombine tedavi. Hepatit B tedavisinde lamivudin sempozyumu özet kitapçığı. Karaciğer Araştırmaları Derneği, İstanbul. Ekim 1999; 15-16.
 13. Jarvis B, Faulds D. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999 Jul; 58 (1): 101-41.
 14. Lai CL, Chien RN, Leung NW. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia hepatitis lamivudine study group. *N Engl J Med* 1998 Jul; 339 (2): 61-8.
 15. Dienst