

# Kronik Viral Hepatit Tedavisinde İnterferonun Hematolojik Yan Etkileri

Mustafa Kemal Çelen, Şerife Akalın, Mehmet Faruk Geyik, Salih Hoşoğlu, Mehmet Uluğ, Celal Ayaz

**Özet:** Günümüzde kronik viral hepatit tedavisinde interferon- (INF-) klasik tedavidir. INF- 'nın yol açtığı komplikasyonlardan biri de kemik iliği süpresyonudur. Bu çalışmada kronik viral hepatit tedavisinde uygulanan INF- tedavisinin hematolojik komplikasyonları ve bu komplikasyonların verilen doz, kronik viral hepatitin tipi, yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisi araştırıldı. Hastaların %26.9'unda lökopeni, %23.2'sinde anemi ve %19.2'sinde de trombositopeni gelişti. Kan hücrelerinde görülen en düşük seviyeler tedavinin ikinci ve üçüncü ayında görüldü. Hematokrit seviyesindeki düşüşün kadınlarda daha fazla olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Kronik delta hepatiti tanısı ile tedavi edilenlerde, özellikle ikinci ve üçüncü aylarda lökosit değeri diğer etyolojilere göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Oluşan hematolojik yan etkiler ile hasta yaşının ve interferonun dozu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak, kronik viral hepatit tedavisinde kullanılan INF- tedavinin özellikle ikinci ve üçüncü ayında hematolojik yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle kan tablosunun özellikle tedavinin ikinci ve üçüncü ayında daha sık kontrol edilmesi doğru olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Kronik viral hepatit, interferon-, yan etkiler.

**Summary:** Hematological side-effects of interferon in the treatment of chronic viral hepatitis. Nowadays, interferon- is the classic therapy for the chronic viral hepatitis. There are a lot of complications of interferon, including bone marrow suppression. In this study we aimed to investigate hematological complications of interferon in chronic viral hepatitis and relationship between complications and dosage of interferon, type of chronic viral hepatitis, age and sex. After we had begun the therapy of interferon-, patients in 26.9% leukopenia, 23.2% anemia, 19.2% thrombocytopenia made progress. The hematocrit level decreased in female more than that of male ( $p<0.05$ ). The leukocyte level decreased in second and third month of the therapy, especially in chronic viral hepatitis caused by delta virus compared to the other types of chronic viral hepatitis ( $p<0.05$ ). We determined that there are no statistical difference between the hematological complications of interferon and age of patient and dosage of interferon ( $p>0.05$ ). As a result, interferon- used in chronic viral hepatitis therapy, may cause hematological side effects in second and third month of the therapy. Therefore, the blood examination should be made frequently in that period of therapy.

**Key Words:** Viral hepatitis, interferon-, side effects

## Giriş

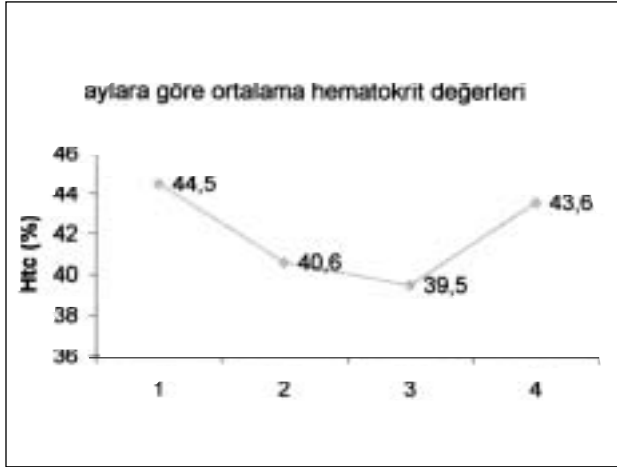
Günümüzde kronik viral hepatitlerin kabul görmüş tedavi şekli olan interferonlar vücudumuzda doğal olarak oluşan endojen glikoproteinlerdir. Vücutta üretilen üç tip interferon vardır. Viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan interferon- (INF-) 'dır. Etkisini, virusun hücreye tutunmasını, kılıfını bırakmasını inhibe ederek ve antiviral ürünleri hücrelere taşıyan ribonükleaz ve proteinleri indükleyerek gösterir (1).

Kronik viral hepatit tedavisinde şimdiye kadar çok sayıda antiviral ve immünomodülatör ilaç kullanılmış, fakat ya etkisiz ya da çok toksik bulduklarından terk edilmiştir (2). INF- çoğunlukla monositler ve transforme B lenfositler tarafından bazı antijenler ve virusların uyarısıyla üretilir. Aktiviteleri birbirine benzeyen, her biri farklı bir gen tarafından kodlanan 30 kadar alt tipi vardır. Klinik kullanımı en yaygın olan INF- 'dır (3).

Kronik viral hepatit tanısı alan hastaların %30-50'inde interferon- tedavisi sonrasında viral replikasyon inhibe olur. Karaciğer fonksiyon testleri de normal seviyelere iner. İnterferona bağlı yan etkilerden en sık görüleni gripal infeksiyon tablosudur. Hematolojik yan etkilerden ise lökopeni ve trombositopeni görülürken tedavi sonrası bu bulguların kaybolduğu bildirilmiştir (4). Uzun dönemde ciddi yan etkiler %3-10'dur. Bu yan etkiler depresyon, diyare, kilo kaybı, hipo- ve hipertiroidi, kemik iliği süpresyonu ve alopesidir (5-7). Bu çalışmada kronik viral hepatitin INF- ile tedavisi sırasında, lökopeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik yan etki gelişimi ile yaş, cins ve kronik viral hepatitin tipi ile olan ilişkisi araştırıldı.

## Yöntemler

Dicle Üniversitesi Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran, kronik viral hepatit tanısıyla interferon- uygulanan 52 hastada tedaviye bağlı hematolojik yan etkiler retrospektif olarak araştırıldı. Hastalarda tedaviye başlamadan önce HBsAg (HBsAg-pozitif olanlarda anti-delta IgM ve IgG),



**Şekil 1.** İnterferon tedavisinde aylara göre ortalama hematokrit değerlerinin seyri.

anti-HCV, HCV-RNA (PCR yöntemiyle), HBV-DNA (hibridizasyon yöntemiyle), anti-HBe, HBeAg ve anti-HBc IgG'ye bakıldı. INF- tedavisi alan hastaların 7'sine (%13.4) INF- 3 milyon IU/ haftada 3 kez, 45'ine (%86.6) de INF- 9 milyon IU/ haftada 3 kez verildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında, tedavi öncesi, tedavinin birinci, ikinci ve dördüncü haftasında, ikinci, üçüncü, altıncı ayında ve tedavi sonrasında hematokrit, lökosit ve trombosit değerlerine bakıldı. Kronik viral hepatit tedavisinde uygulaması sırasında ilaca bağlı hematolojik komplikasyonlar kaydedildi. Hematolojik komplikasyon olarak aşağıdakilerin en az birinin varlığı esas alındı: 1) hematokritin % 36'nın altında olması 2) lökositin 4000/mm<sup>3</sup> altında olması veya 3) trombositin 150 000/mm<sup>3</sup> altında olması. Takipler sırasında nötrofil sayısı 750/mm<sup>3</sup>'ün ve trombosit sayısı 50 000/mm<sup>3</sup>'in altına indiği zaman doz azaltımına gidilmesi planlandı (8,9). Hematolojik komplikasyon gelişmesiyle verilen INF- dozu, viral hepatitin tipi, hastanın yaşı ve cinsiyeti arasındaki ilişki araştırıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda ikili değişkenler için <sup>2</sup> testi, devamlı değişkenler için Student t testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

### Sonuçlar

Tedaviye alınan 52 hastanın 37'si (%71) kronik B hepatiti, 8'i (%15) kronik delta hepatiti, 7'si (%14) kronik C hepatiti idi. Hastaların yaş ortalaması 32.3 ( 10.2 yıl, 7'si (%14) kadın, 45'i (%86) erkek idi. Tedavi sırasında hastaların 14'ünde (%26.9) lökopeni, 12'sinde (%23.1) anemi ve 10'unda (% 16.9) trombositopeni görüldü. Tedavi gören 52 hastanın 18'inde (%34.6) en az bir kan değerinde düşüş görüldü. Sekiz hastada lökopeni ve anemi, üç hastada her üç kan değerinde düşüş, 1 hastada anemi ve trombositopeni, üç hastada lökopeni ve trombositopeni, üç hastada da trombositopeni görüldü. Hematolojik yan et-

kilerden lökosit, hematokrit ve trombosit sayılarındaki düşüş özellikle tedavinin ikinci ve üçüncü ayında gözlemlendi. Hematolojik yan etkiler ile hasta yaşı ve interferon dozu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). Buna karşılık kronik delta hepatitinde ikinci ve üçüncü ay lökosit değerleri diğer etyolojilere göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.05). Kadın cinsiyetinde hematokrit değeri erkeğe göre anlamlı derecede düşük saptandı (p<0.05). Kan hücrelerinde görülen en düşük seviyeler tedavinin ikinci ve üçüncü ayında görülmesine karşın, hastaların hiçbirinde tedavinin kesilmesini gerektirecek seviyeler tespit edilmedi. Tedavi öncesi, tedavinin ikinci, üçüncü ve altıncı ayı hematokrit değerleri Şekil 1'de, lökosit ve trombosit değerleri ise Tablo 1'de gösterildi.

### İrdeleme

İnterferon, kemik iliğini baskılayarak hematolojik yan etkilerini oluşturmaktadır. Konvansiyonel sitotoksik ilaçların yaptığı myelodepresif etkisiyle karşılaştırıldığında, interferonun myelodepresif etkisi geçicidir. INF- , oldukça sık, fakat genellikle hafif düzeyde reversibl kemik iliği depresyonu yapar. Hafif anemi, lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Periferik kan değerlerine olan etkisi kemik iliğine olan etkisinden daha belirgindir (10).

Duche ve arkadaşları (11)'nin yapmış olduğu çalışmada, 12-24 hafta süre ile interferonla tedavi edilmiş 72 kronik hepatitli hastanın 23'ünde (%32) hematolojik yan etkiler görülmüştür. Bizim çalışmamızda 52 kronik viral hepatitli hastanın 18'inde (%34.6) hematolojik yan etkiler görüldü. Bulduğumuz bu değer Duche ve arkadaşları (11)'nin çalışmasına yakın seviyelerdedir. Bu hastaların üçünde lökosit, hematokrit ve trombosit değerlerinin tümünde düşüş görüldü. Sekiz vakada ise lökosit ve hematokrit değerlerinde düşüş saptandı.

Colomboto ve arkadaşları (8)'nin 1997 yılında yapmış olduğu çalışmada, tedaviye alınan 340 hastada görülen lökosit ve trombosit sayılarındaki düşüş tedavinin iki ile dördüncü ayı arasında görülmüştür. Yapmış oldukları çalışmada interferon dozu ile lökosit ve trombosit seviyelerindeki düşüş arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda lökosit ve hematokrit seviyesindeki düşüş, özellikle tedavinin ikinci ve üçüncü ayında oldu. Kullanılan INF- dozunun %86.6 vakada aynı olması nedeniyle doz ile hematolojik yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Hematokrit seviyesindeki azalmanın, kadın cinsiyetinde erkek cinsiyetine göre anlamlı derecede fazla olduğu görüldü (p<0.05). Aynı zamanda lökosit seviyesindeki azalma kronik hepatit tipi ile de ilişkili bulundu. Tedavi başlanan kronik delta hepatiti hastalarında lökosit seviyesi diğer tiplere göre daha fazla düştü (p<0.001).

İtalya'da bir üniversite hastanesinde Toccaceli ve arkadaşları (12)'nin yapmış oldukları retrospektif çalışmada, INF- alan 158 kronik viral hepatit hastasında interferon kullanımı-

**Tablo 1. Kan Değerlerinin Aylara Göre Ortalaması ve Standard Sapması**

	Tedavi Öncesi	2. Ay	3. Ay	6. Ay
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	6 400 ± 1 523	4 600 ± 1 471	4 500 ± 1 293	6 200 ± 1 369
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	222 000 ± 65 475	181 000 ± 59 436	171 000 ± 58 524	214 000 ± 62 37

nın hematolojik sisteme olan yan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda hastaların %48'inde tedavinin beşinci ayında trombositopeni ve/veya lökopeni saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde bu değerler önemli düzeylerde olmadığı gibi, lökopeni ve trombositopeniye ait klinik bulgu da saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hematolojik yan etkiler, İtalya'dakine benzer şekilde özellikle ikinci ve üçüncü ayda saptandı. Hastaların hiçbirinde klinik açıdan bulgu saptanmazken, hastalarda tedaviyi kesecek değerlere rastlanmadı. Buna karşılık hastaların %34.6'sında en az bir kan değerinde azalma saptandı.

Dinçer ve arkadaşları (13)'nin 2000 yılında yapmış olduğu ve 135 hastanın dahil edildiği çalışmada, INF- tedavisi sonucu gelişen hematolojik yan etkilerin verilen INF- dozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kronik viral hepatit tipinin, yaşın ve cinsiyetin hematolojik parametreler üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada hematolojik yan etkilerden hematokrit, nötrofil ve trombosit sayılarındaki düşüş tedavinin ikinci ve üçüncü ayında gözlemlendi. Kan hücrelerinde görülen en düşük seviyelerin tedavinin ikinci ve üçüncü ayında görülmesine karşılık, hastaların hiçbirinde tedaviyi kesecek düzeylere inmemiştir. Hematolojik yan etkiler ile kronik viral hepatit B veya C'nin, hasta yaşının ve verilen interferon dozu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05).

Sonuç olarak, interferon tedavisinin yol açtığı birçok komplikasyon arasında karşılaşılabilen hematokrit, nötrofil ve trombosit seviyelerindeki düşüş, tedavinin ikinci ve üçüncü ayında daha sıktır. Bu yüzden kan değerlerini tedavinin ilk haftasından başlayarak, özellikle tedavinin ikinci ve üçüncü ayında daha sık takip edilmesi hematolojik yan etkilerin fark edilmesi açısından önemlidir.

## Kaynaklar

1. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990; 11: 5-10
2. Regenstien F. New approaches to the treatment of chronic viral hepatitis B and C. *Am J Med* 1994; 96(1A): 47S-51S
3. Balık İ. Kronik hepatit B'nin seyri ve interferon tedavisi. *In: Tekeli E, Balık İ, eds. Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 135-55
4. Pardo M, Marriott E, Moliner MC, Quiroga JA, Carreno V. Risks and benefits of interferon-alpha in the treatment of hepatitis. *Drug Saf* 1995; 13: 304-16
5. Fried MW, Hoofnagle JH. Therapy of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 82-91
6. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T. The risk factors for the development of thyroid disease during interferon- therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 399-403
7. Davis GL, Balart LA. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon- . A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-6
8. Colomboto P, Oliveri F, Leandro G, Baldi M, Capalbo M, Rocca G. Platelet and white cell counts during, therapy with different types of alpha interferon in patients with chronic viral hepatitis. *It J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 441-7
9. Woo MH, Burnakis TG. Interferon- in the treatment of chronic viral hepatitis B and C. *Ann Pharmacother* 1997; 31:330-7
10. Saracco G, Rizzetto M. A practical guide to the use of interferons in the management of hepatitis virus infections. *Drugs* 1997; 3: 360- 8
11. Duche A, Decocq G, Capron CD, Andrejak M. Evaluation of side effects interferon-alpha in 72 patients treated for chronic active hepatitis C. *Therapie* 1995; 5: 419-23
12. Toccaceli F, Rosati S, Scuderi M, Iacomi F, Picconi R, Laghi V. Leukocyte and platelet lowering by some interferon types during viral hepatitis treatment. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1748-52
13. Dinçer D, Demir K, Kaymakoğlu S, Çakaloğlu Y. Kronik viral hepatit tedavisinde interferonun hematolojik parametrelere etkisi. *Viral Hepatit Derg* 2000; 3: 172-4