

## Klinik Araştırma

# Kronik Hepatit B Hastalarında Pegile İnterferon Alfa 2a ve Adefovir Dipivoksil Tedavilerinin Karşılaştırılması

## Comparison of Adefovir Dipivoxil and Pegylated Interferon Alpha 2a Treatment in Chronic Hepatitis B Patients

### (Comparison of Adefovir Dipivoxil and Pegylated Interferon Alpha 2a Treatment)

Pınar Korkmaz <sup>1</sup>, Gaye Usluer <sup>2</sup>, İlhan Özgüneş <sup>2</sup>  
Elif Doyuk Kartal <sup>2</sup>, Saygın Nayman Alpat <sup>2</sup>, Nurettin Erben <sup>2</sup>

1. Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
2. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Kronik Hepatit B (KHB) tedavisinde PEG-IFN alfa 2a (PEG-IFN  $\alpha$ -2a) ve adefovir dipivoksil (ADV) tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması planlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 01.09.2005 – 31.03.2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 30 hasta alındı. Hasta gruplarından birine (10 HBeAg negatif, 4 HBeAg pozitif) PEG-IFN  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/haftada bir, diğer gruba (11 HBeAg negatif, 5 HBeAg pozitif) ise ADV 10 mg/gün tedavisi verildi. Değerlendirme süresi 48 hafta olarak belirlendi.

**Bulgular:** 48 hafta sonunda HBeAg negatif hastalarda serum HBV DNA seviyesinde ADV grubunda 4,8 log<sub>10</sub> kopya/ml ve PEG-IFN  $\alpha$ -2a grubunda 4,2 log<sub>10</sub> kopya/ml'lik düşme saptandı. 48 hafta sonu biyokimyasal yanıt oranı PEG-IFN  $\alpha$ -2a grubunda %60, ADV grubunda %91'dir. HBeAg pozitif hastalarda serum HBV DNA seviyesinde ADV grubunda 3,2 log<sub>10</sub> kopya/ml ve PEG-IFN  $\alpha$ -2a grubunda 4 log<sub>10</sub> kopya/ml'lik düşme saptandı. 48 hafta sonu biyokimyasal yanıt oranı PEG-IFN  $\alpha$ -2a grubunda %50, ADV grubunda %40'dır. PEG-IFN  $\alpha$ -2a grubu hastalar ile ADV grubu hastalar arasında HBeAg pozitif ve HBeAg negatiflerde tedavi sonu biyokimyasal ve virolojik yanıt oranları yönünden anlamlı bir fark tespit edilmedi. Her iki tedavi grubu yan etkiler açısından değerlendirildiğinde PEG-IFN  $\alpha$ -2a tedavisinde yan etkilerin anlamlı derecede fazla olduğu görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve ADV tedavilerinin hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda 48 hafta sonu biyokimyasal ve virolojik yanıt yönünden birbirlerine bir üstünlükleri bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, adefovir dipivoksil, pegile interferon alfa 2a

## İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Pınar Korkmaz

**Yazışma Adresi:** Eskişehir Yunus Emre Devlet Hast.Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Eskişehir

**Tel:** 0 505 550 22 60 - 0 222 211 95 95 / 6366

**E-posta:** drpinarkor@gmail.com

**Makale Gönderi:** 11.02.2014 / **Kabul:** 05.05.2014

## SUMMARY

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the efficacy of pegylated interferon alpha 2a and adefovir dipivoxil treatment in chronic hepatitis B patients.

**Material and Methods:** This study was performed on patients treated for chronic hepatitis B in the infectious disease clinic of Eskişehir Osmangazi University between the dates 01.09.2005 and 31.03.2008. A total of 30 patients aged between 18 and 65 years compose the study group. One of patient groups received (10 HBeAg negative, 4 HBeAg positive) PEG-IFN alpha 2a at the dose of 180  $\mu$ g/once a week, whereas the other group (11 HBeAg negative, 5 HBeAg positive) received 10 mg/day ADV treatment. Treatment response evaluated at week 48.

**Results:** There were 4.8 log<sub>10</sub> copy/ml and 4.2 log<sub>10</sub> copy/ml reductions were defined in serum HBV DNA in HBeAg negative patients in ADV and PEG-IFN alpha 2a groups, at week 48, respectively. Biochemical response rates were 60% and 90.9% in PEG-IFN alpha 2a and ADV groups, respectively. Among HBeAg positive patients, reductions in serum HBV DNA levels were 3.2 log<sub>10</sub> copy/ml and 4 log<sub>10</sub> copy/ml in ADV and PEG-IFN alpha 2a groups, at week 48, respectively. Biochemical response rates were 50% and 40% in PEG-IFN alpha 2a and ADV groups, respectively. No significant difference was determined in biochemical and virological responses in HBeAg positive and negative patients between PEG-IFN alpha 2a and ADV groups, at week 48. When both treatment groups were evaluated for side effects, it was observed that side effects were significantly more common in PEG-IFN alpha 2a group.

**Conclusion:** In our study no significant difference of PEG-IFN alpha 2a and ADV treatment in both HBeAg positive and negative patients, was determined in biochemical and virologic response at 48 weeks.

**Key words:** Chronic hepatitis B, adefovir dipivoxil, pegylated interferon alpha 2a

## GİRİŞ

Tüm dünyada yaklaşık 350 milyon insanın kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu taşıdığı tahmin edilmektedir. Kronik hepatit B hastalarında siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişme riski yüksektir (1). Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi HCC ve son dönem karaciğer yetmezliği gibi nedenlerden dolayı ölmekte, %5-10'u karaciğer transplantasyonuna gitmektedir (2). KHB'nin siroz, HCC ve ölüme progresyonunu önlemek için etkili tedavilere ihtiyaç vardır (3). Tedavide hedeflenen amaçlar: HBV replikasyonunun supresyonu, karaciğerde histopatolojik düzelmenin sağlanması, HBV'nin eradikasyonu, siroz ve HCC'nin önlenmesi, yaşam süresinin uzatılmasıdır (4). Günümüzde KHB tedavisinde kullanılan ilaçlar; konvansiyonel interferon alfa, pegile interferon alfa (PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve  $\alpha$ -2b), lamivudin, telbivudin, emtrisitabin, entekavir, adefovir dipivoksil (ADV) ve tenofovirdir (2).

İnterferonlar (IFN) antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etkilere sahiptir. Klasik interferonların kısa yarı ömürleri nedeniyle ilacın kan düzeyinde dalgalanmalar görülebilmekte bu da antiviral etkinliği azaltabilmektedir. Konvansiyonel interferonlar ile ilaç serum tepe noktasına ulaştığında yan etkiler daha çok görülebilmektedir. Bu dezavantajları nedeniyle interferonlara polietilen glikol molekülünün eklenmesiyle pegile interferonlar ortaya çıkmıştır. Böylece interferonların yarı ömrü uzamış ve haftada bir uygulama ile sürekli bir viral yanıt elde edilmiştir (5, 6).

KHB tedavisinde interferon dışı tedavi seçenekleri nükleoz(t)id analoglarıdır. Adefovir, ADV'nin ön ilacıdır. Adefovir adenozin difosfatın bir asiklik nükleotid analogudur (7). Adefovir hücrel kinazlar tarafından aktif metabolit adenozin difosfata fosforillenir. Adefovir difosfat viral DNA içine girdikten sonra DNA sonlanmasına neden olarak HBV DNA polimerazı inhibe eder. İnsan DNA polimerazlarının ise zayıf bir inhibitörüdür (8).

Bu çalışma hastanemiz enfeksiyon hastalıkları kliniğinde takip edilen KHB hastalarında ADV ve PEG-IFN  $\alpha$ -2a'nın 48 hafta sonu etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

01.09.2005 – 31.03.2008 tarihleri arasında, hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından takip edilen 21'i HBeAg negatif, 9'u HBeAg pozitif olmak üzere toplam 30 KHB hastası çalışmaya alındı. Çalışma için fakültemiz Etik Kurul'undan onay alındı. Tüm hastalar çalışma ile ilgili bilgilendirildi, yazılı onayları alınarak çalışmaya dahil edildi.

### Çalışmaya alınma kriterleri

- 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği olan 18–65 yaş arası erkek ve kadın hastalar,
- HBeAg-negatif KHB hastalarında  $10^4$  kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği (normal değerlerin 1.3 kat yüksekliği değerler ile 10 katından az olan değerler) olanlar veya ALT seviyesi normal olan (0-41 IU/L) hastalar,
- HBeAg-pozitif KHB hastalarında ise  $10^5$  kopya/ml'nin üzerinde HBV DNA düzeyi ile birlikte ALT yüksekliği olanlar veya ALT seviyesi normal hastalar,
- Daha önce tedavi almamış hastalar ya da tedavi sonrası nüks görülen (en son 6 ay önce tedavi almış olmak) hastalar,

### Çalışmaya alınmama kriterleri

- Son 6 ay içinde KHB'ye yönelik tedavi almış olmak, hepatit A, hepatit C, hepatit D ve HIV koenfeksiyonu, gebelik, otoimmün hastalık, malignite, dekompanse karaciğer hastalığı, metabolik karaciğer hastalığı, ağır psikiyatrik hastalık, ciddi kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlar, Hb değeri kadınlarda  $<12$  g/dl, erkeklerde  $<13$  g/dl'nin altında olan hastalar, nötrofil sayısı  $<1500/\text{mm}^3$  olanlar ve kreatinin  $>1,5$  mg/dl olan hastalar.

Çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı, biyopside kronik karaciğer hastalığı saptanan hastalar iki gruba ayrıldı. Hasta gruplarından birine PEG-IFN  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}$  haftada bir subkutan uygulandı, diğer gruba ise ADV 10 mg/gün po verildi. Değerlendirme süresi 48 hafta olarak belirlendi. İzlem sıklığı pegile interferon alan 1. ay sonu ve devam eden her 4 haftada bir olmak üzere belirlendi. ADV alan grupta ilk takip 1. ay sonu, diğer takipler ise 3. ay ve devam eden her 3 ayda bir şeklinde belirlendi. Serum

HBV DNA düzeylerinin ölçümü Corbett Real Time PCR yöntemi ile çalışıldı (Cihazın viral yükü saptama aralığı  $10^2$ - $10^{11}$ 'dir). Tedavilerin değerlendirilmesi; 48 hafta sonunda serum HBV DNA düzeylerinde PCR ile saptanmayan seviyelere düşüş olması virolojik yanıt olarak değerlendirildi. Biyokimyasal yanıt ise tedavi sonunda ALT düzeylerinin normal sınırlara gerilemesi olarak kabul edildi. HBeAg pozitif hastalarda HBeAg'nin kaybolması anti-HBe'nin pozitifleşmesi HBeAg serokonversiyonu olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizde SPSS 13.0 ve Sigmastat paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizde normalite testleri, frekans tabloları, T testi, Mann Whitney U testi, two way repeated measures ANOVA ve ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizde  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 11'i (%36.6) kadın, 19'u (%63.4) erkekti. Her iki tedavi grubu arasında HBeAg pozitif ve negatif hastalarda başlangıç karakteristikleri yönünden anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1). PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve ADV alan hastalarda 12, 24 ve 48. hafta sonunda HBV DNA değerlerinde görülen azalma yönünden her iki grup arasında bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2). PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve ADV alan hastalarda HBeAg pozitif ve HBeAg negatif hastalarda 48 hafta sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıtta anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3). PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan grupta bir hastada ADV alan grupta da bir hastada HBeAg negatifleşmesi sağlanmıştır.

**Tablo 1:** Hastaların başlangıç karakteristikleri

| Karakteristik  | PEG-IFN alfa 2a |                | ADV           |               | P     |
|----------------|-----------------|----------------|---------------|---------------|-------|
|                | HBeAg(-)        | HBeAg(+)       | HBeAg(-)      | HBeAg(+)      |       |
| Yaş            | 33.7±9.9        | 28.7±9.9       | 43.2±9.3      | 30.6±5.9      | <0.05 |
| Kadın          | 2 (%20)         |                | 5 (%50)       | 4(%75)        | <0.05 |
| Erkek          | 8 (%80)         | 4(%100)        | 5 (%50)       | 1(%25)        |       |
| ALT *          | 126,70 ±177,24  | 254,75± 128,26 | 89,18 ± 77,73 | 148,8 ±171,30 | <0.05 |
| ALT(0-41 IU/L) | 3(%30)          |                | 4(%36.4)      |               | <0.05 |
| ≥41 IU/L       | 7(%70)          | 4(%100)        | 7(%63.6)      | 5(%100)       |       |

\* Ortalama ± SD değerleri verilmiştir.

**Tablo 2:** PEG-IFN alfa 2a ve ADV tedavisi alan HBeAg negatif ve pozitif hastalarda tedavi süresince ortalama HBV DNA değerleri

| HBV DNA (log 10 kopya/ml) * | PEG-IFN alfa 2a |           | ADV      |          | P     |
|-----------------------------|-----------------|-----------|----------|----------|-------|
|                             | HBeAg(-)        | HBeAg(+)  | HBeAg(-) | HBeAg(+) |       |
| Tedavi başlangıcı           | 5,3±0,7         | 7,39±1,21 | 6,3±1,6  | 6,9±1,2  | <0.05 |
| 12. hafta                   | 1,1±1,2         | 3,3±3,0   | 2,2±2,4  | 5,1±2,7  | <0.05 |
| 24. hafta                   | 1,1±1,1         | 3,5±2,2   | 1,6±2,2  | 4,2±3,9  | <0.05 |
| 48. hafta                   | 1,1±1,8         | 3,3±2,7   | 1,5±1,8  | 3,7±3,4  | <0.05 |

**Tablo 3:** PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve ADV alan hastalarda tedavi ile elde edilen biyokimyasal ve virolojik yanıtları

|                             | PEG-IFN alfa 2a |          | ADV      |          | P     |
|-----------------------------|-----------------|----------|----------|----------|-------|
|                             | HBeAg(-)        | HBeAg(+) | HBeAg(-) | HBeAg(+) |       |
| Biyokimyasal yanıtlar, n(%) | 6(%60)          | 11(%91)  | 2 (%50)  | 3(%60)   | <0.05 |
| Virolojik yanıtlar, n (%)   | 9(%90)          | 9(%82)   | 1(%25)   | 2(%40)   | <0.05 |

**Tablo 4:** HBeAg pozitif ve negatif hastalarda Pegile interferon alfa 2a tedavisi sırasında görülen yan etkiler

| Yan etki      | n  | (%)  | Yan etki                     | n  | (%)  |
|---------------|----|------|------------------------------|----|------|
| Ateş          | 13 | 92.9 | Kuruluk, kaşıntı             | 10 | 71.4 |
| Kilo kaybı    | 13 | 92.9 | Burun kanaması               | 6  | 42.9 |
| Baş ağrısı    | 10 | 71.4 | Enjeksiyon yerinde reaksiyon | 5  | 35.7 |
| Kuruluk       | 10 | 71.4 | Saç dökülmesi                | 6  | 42.9 |
| Halsizlik     | 12 | 85.7 | İştahsızlık                  | 7  | 50   |
| Kas ağrısı    | 12 | 85.7 | Tiroid fonksiyon bozukluğu   | 3  | 21.4 |
| Bulantı       | 2  | 14.3 | Nötropeni                    | 10 | 71.4 |
| Karın ağrısı  | 3  | 21.4 | Trombositopeni               | 12 | 85.7 |
|               |    |      | Doz değişikliği              | 7  | 50   |
| Ağız kuruluğu | 6  | 42.9 | Lökopeni nedeniyle           | 5  | 35.6 |
|               |    |      | Trombositopeni nedeniyle     | 1  | 7.2  |
|               |    |      | ALT yüksekliği nedeniyle     | 1  | 7.2  |

PEG-IFN  $\alpha$ -2a tedavisi alan hastalarda tedavi sırasında ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, miyalji, bulantı, karın ağrısı, ağız kuruluğu, burun kanaması, kaşıntı, ciltte kuruluk, enjeksiyon yerinde reaksiyon, saç dökülmesi, kilo kaybı, iştahsızlık gibi yan etkiler gösterilmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde ise nötropeni, trombositopeni, ALT yüksekliği ve tiroid fonksiyon bozukluğu en sık saptanan yan etkilerdi (Tablo 4). ADV tedavi grubundaki hastalarda en sık görülen yan etkiler ise baş ağrısı 3 (%18.7), karın ağrısı 2 (%12.5) ve dispepsi 2 (%12.5) idi. ADV alan hastaların hiçbirinde serum kreatininde yükselme ve serum fosfor değerlerinde değişiklik görülmemiştir.

## TARTIŞMA

KHB'de hem peg-IFN  $\alpha$ -2a hem de ADV ulusal ve uluslararası uzlaşma raporlarıyla tedavide önerilen ilaçlar arasındadır (2, 4, 9, 10). KHB tedavisine alınan cevabın değerlendirilmesinde; serum ALT düzeylerinin normale dönmesi, serum HBV DNA düzeylerinde azalma, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı ve karaciğerin histolojik görünümünde düzelme dikkate alınmaktadır. KHB için son nokta ALT normalizasyonu, HBV DNA kaybı, HBeAg pozitif hastalarda HBeAg kaybı veya serokonversiyon, karaciğer histolojisinde iyileşmedir (11, 12). Tedavide HBV DNA düzeylerindeki azalma viral replikasyonun

baskılanması yönünden önemlidir. Marcellin ve ark. PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan HBeAg negatif hastalarda tedavi sonu HBV DNA düzeyinde 4,1 log kopya/ml, Hadziyannis ve ark. ise ADV alan HBeAg negatif hastalarda 48 hafta sonu HBV DNA düzeyinde 3,91 log kopya/ml'lik azalma tespit etmişlerdir (13,14). Çalışmamızda PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan grupta 48 hafta sonu ortalama HBV DNA düzeyinde 4,2 log kopya/ml, ADV alan grupta ise 4,8 log kopya/ml'lik azalma tespit edilmiştir. İki grup arasında 48 hafta sonu HBV DNA değerlerinde azalma yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Cooksley ve ark. PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan HBeAg pozitif hastalarda; tedavi sonu HBV DNA düzeyinde 3,5 log kopya/ml, Caruntu ve ark. ise 3 log kopya/ml'lik azalma tespit etmişlerdir (15,16). Marcellin ve ark. ADV alan HBeAg pozitif hastalarda 48 hafta sonu HBV DNA düzeyinde 3,5 log kopya/ml, Zeng ve ark. ise 4,2 log kopya/ml'lik azalma saptamışlardır (17,18). PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan hastalarımızda 48 hafta sonu HBV DNA düzeyinde 4 log kopya/ml, ADV alan grupta ise 3,2 log kopya/ml'lik azalma tespit edilmiştir. İki grup arasında 48 hafta sonu HBV DNA değerlerinde azalma yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Marcellin ve ark. PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan HBeAg negatif hastalarda tedavi sonu virolojik yanıtı %63, PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve LAM kombinasyon grubunda %87, LAM grubunda ise %73 olarak bulmuşlardır (13). Hadziyannis ve ark.



HBeAg negatif ADV alan hastalarda 48 hafta sonu bu oranı %51 olarak tespit etmişlerdir (14). PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan hastalarımızda 48 hafta sonu virolojik yanıt %90, ADV alan grupta ise %82 olarak bulunmuştur. Her iki tedavi grubu arasında 48 hafta sonu virolojik yanıt açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Lau ve ark. HBeAg pozitif hastalarda; PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan grupta tedavi sonu virolojik yanıtı %25, pegile interferon alfa 2a ve LAM kombinasyon grubunda %69, LAM grubunda ise %40 olarak tespit etmişlerdir (3).

Cooksley ve ark. PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan grupta tedavi sonu virolojik yanıtı %39, Marcellin ve ark. HBeAg pozitif ADV alan hastalarda %21 olarak tespit etmişlerdir (15,17). PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan hastalarımızda 48 hafta sonu virolojik yanıt %25, ADV alan grupta ise %40 olarak bulunmuştur. Her iki tedavi grubu arasında 48 hafta sonu virolojik yanıt yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Tedaviye yanıtı gösteren bir diğer parametre ALT normalizasyonudur. Lau ve ark. PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan HBeAg pozitif hastalarda tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı %41, Marcellin ve ark. HBeAg pozitif ADV alan hastalarda bu oranı %48 olarak tespit etmişlerdir (3, 17). HBeAg pozitif hastalarımızda tedavi sonu ALT normalizasyonu oranı ADV alan grupta %40, PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan grupta ise %50'dir. İki grup arasında 48 hafta sonu ortalama ALT normalizasyonu yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Marcellin ve ark. PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan HBeAg negatif hastalarda tedavi sonu ALT normalizasyonu oranını %59, Hadziyannis ve ark. ADV alan HBeAg negatif hastalarda bu oranı %77 olarak bulmuşlardır (14). (13). PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan HBeAg negatif hastalarımızda ALT normalizasyonu oranı %60, ADV alan HBeAg negatif hastalarımızda ise %91'dir. İki grup arasında 48 hafta sonu biyokimyasal yanıt açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda HBeAg pozitif iki tedavi grubunda da birer hastada HBeAg negatifleşmiş olup, iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). HBeAg serokonversiyonu her 2 grupta da gözlenmemiştir. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle değerlendirmede daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan hastalarımızda en sık görülen yan etkiler ateş, kas ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, ciltte kaşıntı ve kuruluk, burun kanaması, baş ağrısı, saç dökülmesi, ağız kuruluğu olarak bulunmuştur. ADV alan hastalarımızda ise en sık görülen yan etkiler karın ağrısı

(%18), baş ağrısı (%9) ve dispepsi (%9) olarak bulunmuştur. Sonuçlar yapılan diğer çalışmalarla da yan etkiler yönünden uyumlu bulunmuştur (13-15, 20- 23). PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan hastalarda görülen yan etkiler ADV alan hastalarımızla karşılaştırıldığında yan etkilerin fazlalığı dikkat çekicidir. PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan hastalarımızda doz değişikliği yapılma oranı % 50 olarak bulunmuştur. Doz değişikliğinin en sık nedenleri nötropeni %35.6 ve trombositopeni %7.2, ALT yükselmesi %7.2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (5,13). PEG-IFN  $\alpha$ -2a alan grupta yan etkilere bağlı doz değişikliği gerekirken, ADV alan hastalarımızda doz değişikliği gerekmemiştir. Her iki grupta da yan etkilere bağlı tedavi kesilmesini gerektirecek bir durumla karşılaşılmamıştır. Sonuç olarak; PEG-IFN  $\alpha$ -2a ve ADV tedavilerinin hem HBeAg pozitif hem de negatif hastalarda 48 haftalık tedavi sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt yönünden birbirlerine bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Tedavi sırasında gelişen yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde PEG-IFN  $\alpha$ -2a tedavisi ile yaşam kalitesini bozan yan etkilerin daha fazla olduğunu görmekteyiz. Kalıcı viral yanıtın değerlendirilmesi tedavi seçimini belirlemesi yönünden önemlidir. Kalıcı viral yanıt ve histolojik yanıt gibi tedaviyi değerlendirmemizi sağlayan parametrelerin yokluğu tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Abbas Z, Siddiqui AR. Management of hepatitis B in developing countries. *World J Hepatol* 2011;3(12):292-9.
2. European Association for The Study of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167-85.
3. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352(26):2682-95.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):661-2.
5. Keating GM. Peginterferon-alpha-2a (40 kD): A review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2009;69(18):2633-60.

6. Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(7):539-51.
7. Kumar A, Dwivedi M, Misra SP, Narang S, Tiwari BK, Pandey R. Clinical profile, genotype and management updates of hepatitis B virus. *Indian J Virol* 2011;22(1):1-10.
8. Dando T, Plosker G. Adefovir dipivoxil: a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs* 2003;63(20):2215-34.
9. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, 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(12):1315-41.
10. Hui AY, Chan HL, Cheung AY, Cooksley G, Sung JJ. Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(6):519-28.
11. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008;359(14):1486-500.
12. Hadziyannis SJ. New developments in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(9):913-21.
13. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. 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(12):1206-17.
14. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348(9):800-7.
15. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10(4):298-305.
16. Caruntu FA, Streinu-Cercel A, Gheorghe LS, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2a (40KD) in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18(4):425-31.
17. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348(9):808-16.
18. Zeng M, Mao Y, Yao G, et al. A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44(1):108-16.
19. Tözün N, Sezgin O, Gülşen M, et al. Safety of peginterferon alfa-2a (40KD) treatment in patients with chronic hepatitis B infection: an observational, multicenter, open label, non-interventional study in Turkish patients. *Turk J Gastroenterol* 2012;23(5):552-9.
20. Kartal ED, Alpat SN, Ozgüneş I, Usluer G. Adverse effects of high-dose interferon alpha-2a treatment for chronic hepatitis B. *Adv Ther* 2007;24(5):963-71.
21. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepat* 2002;36(2):263-70.
22. Piccolo P, Lenci I, Demelia L, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha 2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2009;14(8):1165-74.
23. Sun J, Hou JL, Xie Q, et al. Randomised clinical trial: efficacy of peginterferon alfa-2a in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(4):424-31.