

# Pegile İnterferon Tedavisi Alan Kronik Hepatit B İnfeksiyonlu Olgularda Tedavi Sonu Virolojik Yanıtı Belirleyen Bağımsız Değişkenler

## *Independent Variables that Determine Virologic Response at the end of Pegylated Interferon Treatment in Patients with Chronic Hepatitis B Virus*

Gülşen YÖRÜK,<sup>1</sup> Muzaffer FİNCANCI,<sup>1</sup> Bahadır CEYLAN,<sup>1</sup>  
Cüneyt MÜDERRİSOĞLU,<sup>2</sup> Gülhan EREN,<sup>1</sup> Ferda SOYSAL<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu geriye dönük çalışmada, kronik hepatit B virüs (HBV) infeksiyonlu olgularda pegile interferon tedavisine tedavi sonu yanıtı belirleyen değişkenleri inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Kronik HBV infeksiyonlu hasta dosyalarından serum HBV DNA seviyeleri, serum ALT düzeyleri, HBeAg durumu, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, karaciğer biyopsi bulguları, önceki standart interferon kullanımı varlığı ve kullanılan pegile interferonun tipi ile bilgiler bulundu. Bu değişkenlerin pegile interferon tedavisine virolojik yanıtı etkileyip etkilemediği incelendi.

**Bulgular:** Bu çalışmaya 79 (54 HBeAg (-), 25 HBeAg (+)) olgu alındı. Bir (%4) HBeAg (+) hasta ve 38 (%70,4) HBeAg (-) hastada tedavi sonu virolojik yanıt vardı. Onaltı HBeAg (+) olgunun 10'unda (%62,5) HBeAg serokonversiyonu görüldü. HBeAg (-) olgularda tedavi sonu yanıtı olanlarda yanıtı olmayanlara göre tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi daha düşük ve tedavinin üçüncü ayındaki virolojik yanıt oranı daha fazlaydı (Serum HBV DNA düzeyleri sırasıyla 174000 İÜ/ ml ve 4185000 İÜ/ml, p=0,002; tedavinin üçüncü ayı sonundaki virolojik yanıt oranları sırasıyla %76,3 ve %6,3, p=0,005). HBeAg (+) olanlarda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyleri daha fazlaydı.

**Sonuç:** Bu çalışmada pegile interferonla tedavi edilen kronik HBV infeksiyonlu olgularda tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin ve erken virolojik yanıtın (tedavinin 3. ayı sonu) tedavi sonu virolojik yanıtın en önemli belirleyicileri olduğunu bulduk. HBeAg (+) olgulardaki tedavi başarısızlığının bu olgulardaki tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin yüksekliğine bağlı olduğunu düşündük.

**Anahtar sözcükler:** Pegile interferon; virolojik yanıt; hepatit B virüs.

### SUMMARY

**Objectives:** In this retrospective study, we evaluated variables that determine virological response at the end of pegylated interferon treatment in patients with chronic hepatitis B virus (HBV).

**Methods:** Serum HBV DNA levels, serum alanine aminotransferase levels, HBeAg status, age, gender, body mass index, alcohol usage, liver biopsy findings, previous conventional interferon usage, and the type of pegylated interferon used were recorded from the medical files of chronic hepatitis B patients. We investigated whether or not these parameters would affect end of treatment virological response to pegylated interferon.

**Results:** Seventy-nine (54 HBeAg (-), 25 HBeAg (+)) patients were included in this study. One (4%) HBeAg (+) patient and 38 (70.4%) HBeAg (-) patients had virological response at the end of treatment. HBeAg seroconversion was observed in 10 of 16 (62.5%) HBeAg (+) patients. In HBeAg (-) patients, the baseline serum HBV DNA levels were lower and virologic response rates at the 3rd month of treatment were higher in cases who had virologic response at the end of treatment than in non-responders (serum HBV DNA levels 174000 IU/ ml and 4185000 IU/ml, p=0.002; virologic response rate at the 3rd month of treatment 76.3% and 6.3%, p=0.005, respectively). The baseline serum HBV DNA levels were higher in HBeAg (+) patients than in HBeAg (-) patients.

**Conclusion:** In this study, we determined that baseline serum HBV DNA levels and early virological response (at 12 weeks of treatment) were the most important predictors for the end of treatment virological response in patients with chronic hepatitis B treated with pegylated interferon. We considered that the high rates of treatment failure among HBeAg (+) patients may be due to the baseline excessive serum HBV DNA levels in these patients.

**Key words:** Pegylated interferon, virological response, hepatitis B virus.

Geliş tarihi (Submitted): 29.09.2011 Kabul tarihi (Accepted): 05.01.2012

<sup>1</sup>İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

İletişim (Correspondence): Dr. Bahadır Ceylan. e-posta (e-mail): bceylan2004@yahoo.com

## GİRİŞ

Kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu bugün dünyada 400 milyon kişiyi ilgilendiren önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri serolojik olarak HBV ile karşılaşmıştır ve bunların %5'i kronik hepatittir. Her yıl 500,000-1,2 milyon kişi HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığından ölmektedir.<sup>[1-3]</sup> Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon kişi HBV ile enfektidir.<sup>[4]</sup> Kronik HBV enfeksiyonu olanların %15-40'ında hayatlarının ilerleyen yıllarında ölümcül komplikasyonlar olan karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinom gelişmektedir.<sup>[1-4]</sup>

Dünyada ve ülkemizde bu kadar yaygın, hayat kalitesini etkileyen ve ölümcül sonuçları olan kronik HBV'nin tedavisinde asıl amaç hepatositlerden cccDNA'nın (*covalently closed circular DNA*) temizlenmesi ve HBsAg'nin eradikasyonudur.<sup>[2]</sup> Ancak bugün elimizdeki mevcut tedavilerle bunları başarmak zordur. Bu nedenle tedavideki gerçekçi hedefler HBV DNA replikasyonunun baskılanması, serum ALT düzeyinin normalizasyonu, karaciğer histolojik aktivitesinin tedavi öncesine göre 2 puan iyileşmesi, HBeAg serokonversiyonu ve az sayıda hastada başarılabilse de HBsAg'nin kaybolmasıdır. Sonuç olarak amacımız ilerleyen yıllarda kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı komplikasyonları önlemektir. Bu amaca ulaşmak için kronik HBV'nin tedavisinde günümüzde immünomodülatörler (standart interferonlar ve pegile interferonlar) ve nükleos(t)id analogları kullanılmaktadır.<sup>[5-10]</sup> Pegile interferonlar, standart interferona polietilen glikol molekülünün eklenmesiyle emilim ve atılımı yavaşlayan, daha yüksek ve sabit serum konsantrasyonu sağlayan ilaçlardır.<sup>[11]</sup> Kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde standart interferon ve pegile interferonlarla daha önceki yapılan çalışmalarda tedaviye cevabı olumlu etkileyen değişkenlerin erişkin yaşta HBV enfeksiyonunun gelişmesi, HBV genotipinin A veya B olması, düşük viral yük, yüksek ALT seviyeleri ve karaciğer biyopsisinde orta veya şiddetli nekroinflamatuvar aktivite olması olduğu görülmüştür. Tedaviye yanıtı olumsuz etkileyen değişkenlerin ise çocukluk çağında HBV ile enfekte olunması, HBV genotipinin C veya D olması, yüksek viral yük, yavaş virolojik ce-

vap, düşük ALT seviyeleri, Asya kökenli olmak, vücut kitle indeksinin (VKİ) yüksek olması, ileri yaş, erkek cinsiyet ve tedaviye uyumsuzluk olduğu belirtilmiştir.<sup>[12-26]</sup> Kronik HBV tedavisi oldukça problemli ve bunun tedavisinde kullanılan pegile interferonlar hem çok pahalı hem de yan etkileri diğer antivirallere göre fazla olan ilaçlardır. Literatüre baktığımızda da kronik HBV enfeksiyonunda pegile interferonlara yanıtı etkileyen faktörleri araştıran çalışmaların az sayıda olduğunu görülmüştür.

Bu çalışmanın amacı pegile interferon tedavisi alan kronik HBV enfeksiyonlu olgularda tedavi sonu virolojik yanıt gelişmesini belirleyen değişkenlerin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya kronik HBV enfeksiyonu nedeniyle tek başına pegile interferon tedavisi alan olgular alındı.

### Çalışmaya alınma kriterleri

- 18 yaş ve üzerinde olan hastalar,
- Altı aydan uzun süredir HBsAg pozitifliğinin olması,
- HBV DNA'nın PZR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemiyle pozitif olması,
- HBeAg pozitif olgularda en az 6 ay ve HBeAg negatif olgularda en az 12 ay pegile interferon kullanılmış olması,
- Serum HBV DNA düzeyi HBeAg negatif olgularda tedavi öncesi ve tedavinin 3., ve 12. aylarında ölçülen olgular,
- Serum HBV DNA düzeyi HBeAg pozitif olgularda tedavi öncesi ve tedavinin 3. ve 6. ayında ölçülen olgular.

### Çalışmaya alınmama kriterleri

- Herhangi bir sebeple pegile interferon tedavisinin HBeAg pozitif olgularda altı aydan önce ve HBeAg negatif olgularda 12 aydan önce kesilmesi.
- Hepatit A, hepatit C, hepatit D ve HIV enfeksiyonu olanlar,
- Uyuşturucu madde kullanımı öyküsü olanlar,

- Gebelik,
- Otoimmün hastalığı olanlar,
- Akut veya kronik herhangi bir hepatit dışı enfeksiyonu olanlar,
- Herhangi bir malignitesi olanlar,
- Dekompanse karaciğer hastalığı olanlar,
- Metabolik karaciğer hastalığı olanlar,
- Böbrek yetmezliği olanlar,
- Serum HBV DNA düzeyi HBeAg negatif olgularda tedavi öncesi ve tedavinin 3. ve 12. aylarında ölçülmeyenler,
- Serum HBV DNA düzeyi HBeAg pozitif olgularda tedavi öncesi ve tedavinin 3. ve 6. ayında ölçülmeyen olgular.

#### Değerlendirmeye alınan değişkenler

Olguların tedavi öncesi yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, alkol kullanımı, HBeAg durumu, serum HBV DNA seviyeleri, karaciğer biyopsisinde Knodell ve fibroz skoru bilgileri ve serum ALT düzeyleri dosya bilgilerinden kaydedildi. Ayrıca tedavinin 3., 6. ve 12. ayındaki serum HBV DNA düzeyleri ve HBeAg pozitif olgularda tedavinin 6. Ayındaki HBeAg durumu kontrol edildi.

#### Serum ALT ve serolojik göstergelerin ölçümü

Serum ALT düzeyi Olympus 2700 (Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Hamburg, Germany) cihazı ve ALT kinetik UV test kiti ile; serolojik testler Triturus Grifols mikroelisa cihazı ile çalışılmıştır. Serum ALT düzeyinin normal üst sınırı 35Ü/L idi ve serum ALT düzeyi bu sınırın 2 katı olan 70 Ü/L sınırını geçenler yüksek ALT düzeyli olgular olarak kabul edildi.

#### HBV DNA ölçümü

Serum HBV DNA düzeylerinin hibridizasyon (Digene's Hybrid-Capture System, Digene Corp., Gaithersburg, MD, USA, saptama aralığı 142000-1700000000), bDNA (branched DNA) sinyal güçlendirme (Versant HBV DNA 3.0 Assay, Bayer Corp. Diagnostics, USA, saptama aralığı 2000-100000000 kopya/ml) veya RT-PCR (1-Cobas TaqMan HBV test, Roche Diagnostics, France, saptama aralığı 30-

110000000 IU/ml; 2-BioRad iCycler iQ sistemi, QuiaGen DNA izolasyon kiti, Germany, saptama sınırı 20 IU/ml) yöntemleriyle ölçüldüğü görüldü. Sonuçların standart olabilmesi amacıyla hibridizasyon yöntemiyle pikogram/ml olarak verilen sonuçlar 1 pikogramın 49000 IU ve PZR yöntemiyle ile kopya/ml olarak verilen sonuçlar 1 kopyanın 0,17 IU olduğu göz önüne alınarak IU birimine dönüştürüldü. Hibridizasyon yöntemi olguların bir kısmında ve sadece pegile interferon tedavisi öncesi HBV DNA düzeylerini ölçmek için kullanılmış, tedavi sırasındaki takiplerde kullanılmamıştı.

#### Pegile interferona virolojik yanıtın tanımlanması

Olgular pegile interferon  $\alpha$ -2a'yı 180 µg/hafta dozunda ve pegile interferon  $\alpha$ -2b'yi 1,5 µg/kg/hafta dozunda kullanmıştı. HBeAg pozitif olgular 6 ay ve HBeAg negatif olgular 12 ay tedavi almıştı. Tedavi sonu virolojik yanıt HBeAg pozitif olgularda tedavinin 6. ayı sonunda ve HBeAg negatif olgularda tedavinin 12. ayı sonunda HBV DNA'nın PZR yöntemiyle negatifleşmesi olarak değerlendirildi. HBeAg pozitif olgularda tedavinin 6. ayındaki HBeAg durumu ile ilgili kayıtlar kontrol edildi.

#### Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi

Karaciğer biyopsi örnekleri modifiye Knodell skorum sistemi kullanılarak değerlendirildi. Olgular fibroz skoru 0, 1, 2 ve 3, 4 olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olgular ayrıca Knodell skoru  $>8$  ve  $\leq 8$  olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

#### İstatistik

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde "SPSS for Windows 13" (SPSS Inc., Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenler olgu sayıları ve yüzde değer olarak ifade edildi. Normal dağılan değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve normal dağılmayan değişkenler ortanca ve minimum ve maksimum değer olarak ifade edildi. Çalışmamızın sonlanım noktası olarak pegile interferon tedavisi sonrası virolojik yanıt oluşması alındı. Tedavi sonu virolojik yanıtı olan ve olmayan olgu grupları yaş, cinsiyet, VKİ, alkol kullanımı, karaciğer biyopsisinde Knodell ve fibroz skoru, tedavi öncesi serum ALT düzeyinin yüksek olup olma-

ması, tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin yüksek olup olmaması, tedavinin 3. ayında virolojik yanıt olup olmaması ve önceden standart interferon alıp almaması açısından karşılaştırıldı. Tedavi sonu virolojik yanıtı etki eden bağımsız değişkenler incelendi.

Karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için student t, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U test ve kategorik değişkenler için  $\chi^2$  testi kullanıldı. Tüm istatistik testleri iki yönlü olarak uygulandı.  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

*Tedavi öncesi olguların genel özellikleri:* Çalışmaya 79 kronik HVB enfeksiyonlu olgu alındı. Bunların 25'i (%31,6) HBeAg pozitif, 54'ü (%68,4) HBeAg negatifti. Olguların tedavi öncesi genel özellikleri ile ilgili bilgiler Tablo 1-4'de özetlenmiştir.

*HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olguların tedavi öncesi bazal değerler açısından karşılaştırılması:* HBeAg pozitif olgular HBeAg negatif olanlara

göre daha gençti (yaş ortalamaları sırasıyla 34,36 ve 44,51 idi ve  $p=0,005$ ). HBeAg pozitif olguların tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyleri daha yüksekti (HBV DNA düzeyi sırasıyla 100.000.000 IU/mL ve 506.000 IU/mL,  $p=0,005$ ). Bu verilere ait bilgiler Tablo 5'de özetlenmiştir.

*HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olguların tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi:* HBeAg pozitif olgular 6 ay, HBeAg negatif olanlar ise 12 ay süreyle pegile interferon tedavisi almıştı. Tedavinin 3. ayındaki virolojik yanıtlar değerlendirildiğinde HBeAg pozitif olguların hiçbirinde 3. ayda virolojik yanıt gelişmediği, HBeAg negatif olguların ise 29'unda (%53,7) 3. ayda virolojik yanıt geliştiği tespit edildi.

HBeAg pozitif olguların 1'inde (%4), HBeAg negatif olguların da 38'inde (%70,4) tedavi sonu virolojik yanıt gelişmişti. HBeAg pozitif olup tedavi sonu virolojik yanıt alınmayan 24 olgunun (%96) 16'sında (%64) tedavi sonu HBeAg durumu kontrol edilmişti. Bu 16 olgunun 10'nunda (%62,5) serokonversiyon vardı ve 6 olguda (%37,5) yoktu. Tedavi sonu virolo-

**Tablo 1.** HBeAg (+) olgulara ilişkin veriler

|                                       | Toplam olgu sayısı (n=25) | Olgu yüzdesi (%) |
|---------------------------------------|---------------------------|------------------|
| Cinsiyet                              |                           |                  |
| Kadın                                 | 13                        | 52               |
| Erkek                                 | 12                        | 48               |
| Tedavi öncesi ALT yüksekliği*         |                           |                  |
| Var                                   | 9                         | 36               |
| Yok                                   | 16                        | 64               |
| Alkol kullanımı                       |                           |                  |
| Evet                                  | 2                         | 8                |
| Hayır                                 | 23                        | 92               |
| Önceden standart IFN tedavisi varlığı |                           |                  |
| Evet                                  | 6                         | 24               |
| Hayır                                 | 19                        | 76               |
| Knodell skoru                         |                           |                  |
| >8                                    | 11                        | 44               |
| ≤8                                    | 14                        | 56               |
| Fibroz skoru                          |                           |                  |
| 0, 1, 2                               | 18                        | 72               |
| 3, 4                                  | 7                         | 28               |
| Kullanılan peg-IFN türü               |                           |                  |
| Alfa-2a                               | 11                        | 44               |
| Alfa-2b                               | 14                        | 56               |

\* Serum ALT düzeyi normal üst sınırın iki katından fazla.

**Tablo 2.** HBeAg (-) olgulara ilişkin veriler

|                                        | Toplam olgu sayısı (n=54) | Olgu yüzdesi (%) |
|----------------------------------------|---------------------------|------------------|
| Cinsiyet                               |                           |                  |
| Kadın                                  | 10                        | 18,5             |
| Erkek                                  | 44                        | 81,5             |
| Tedavi öncesi ALT yüksekliği*          |                           |                  |
| Var                                    | 26                        | 48,1             |
| Yok                                    | 28                        | 51,9             |
| Alkol kullanımı                        |                           |                  |
| Evet                                   | 13                        | 24,1             |
| Hayır                                  | 41                        | 75,9             |
| Önceden standart IFN tedavisi alınması |                           |                  |
| Evet                                   | 10                        | 18,5             |
| Hayır                                  | 44                        | 81,5             |
| Knodell skoru                          |                           |                  |
| >8                                     | 30                        | 55,6             |
| ≤8                                     | 24                        | 44,4             |
| Fibroz skoru                           |                           |                  |
| 0, 1, 2                                | 35                        | 64,8             |
| 3, 4                                   | 19                        | 35,2             |
| Kullanılan peg-IFN türü                |                           |                  |
| Alfa-2a                                | 38                        | 70,4             |
| Alfa-2b                                | 16                        | 29,6             |

\* Serum ALT düzeyi normal üst sınırın iki katından fazla.

jik yanıt gelişen tek olgunun tedavi sonu HBeAg durumu kontrol edilmemişti. HBeAg pozitif ve negatif olguların tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili bilgiler Tablo 6’da özetlenmiştir.

*HBeAg negatif olup tedavi sonu virolojik yanıtı olan ve olmayanların olguların karşılaştırılması:* HBeAg negatif olup tedavi sonu virolojik yanıt gelişen olguların tedavi öncesi serum HBV DNA dü-

**Tablo 3.** HBeAg (+) olgulara ilişkin veriler

| N=25                                 | Ortalama±standart sapma | Medyan değeri | En alt-en üst değeri  |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------|-----------------------|
| Yaş                                  | 34,36±10,37             | 34            | 20-54                 |
| Vücut kitle indeksi                  | 24,78±5,22              | 23,73         | 18,66-37,33           |
| Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml) | 154.935.000±430.582.000 | 100.000.000   | 197.000-2.210.000.000 |
| Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L)      | 108,96±82,87            | 79            | 41-402                |
| Knodell skoru                        | 7,84±2,40               | 8             | 5-13                  |
| Fibroz skoru                         | 1,64±0,99               | 1             | 1-4                   |

**Tablo 4.** HBeAg (-) olgulara ilişkin veriler

| N=54                                 | Ortalama±standart sapma | Medyan değeri | En alt-en üst değeri |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------|----------------------|
| Yaş                                  | 44,51±10,86             | 43            | 26-66                |
| Vücut kitle indeksi                  | 26,46±3,31              | 26,34         | 18,52-32,87          |
| Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml) | 10.538.790±26.396.120   | 506.000       | 230-110.000.000      |
| Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L)      | 99,98±87,06             | 67,5          | 15-461               |
| Knodell skoru                        | 8,42±2,68               | 9             | 5-13                 |
| Fibroz skoru                         | 1,68±1,04               | 1             | 0-4                  |

**Tablo 5.** HBeAg (+) ve (-) olguların karşılaştırılması ile ilgili veriler

|                                        | HBeAg (+) olgular (n=25) | HBeAg (-) olgular (n=54) | p      |
|----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| Yaş                                    | 34,36±10,37              | 44,51±10,86              | 0,005* |
| Vücut kitle indeksi                    | 24,78±5,22               | 26,46±3,31               | 0,149  |
| Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml)** | 100.000.000              | 506.000                  | 0,005* |
| Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L)**      | 79                       | 67,5                     | 0,255  |
| Knodell skoru**                        | 9                        | 8                        | 0,353  |
| Fibroz skoru**                         | 1                        | 1                        | 0,921  |
| Önceden standart IFN tedavisi alınması | 6                        | 24                       | 0,573  |

\* p&lt;0,05; \*\* Medyan.

**Tablo 6.** HBeAg (+) ve HBeAg (-) olguların tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi ile ilgili veriler

|                                         | HBeAg (+) (n=25, %) | HBeAg (-) (n=54, %) | p      |
|-----------------------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Tedavinin 3. ayında HBV DNA negatifliği | 0                   | 29 (53,7)           | 0,005* |
| Tedavi sonu virolojik yanıt             | 1 (4)               | 38 (70,4)           | 0,005* |

\* p&lt;0,05.

**Tablo 7.** HBeAg (-) kronik HBV enfeksiyonlu olgularda pegile interferon tedavisine yanıt veren ve vermeyen olgu gruplarının karşılaştırılması ile ilgili veriler

|                                        | HBeAg (-) tedavi yanıtı olgular (n=38) | HBeAg (-) tedavi yanıtı olmayan olgular (n=16) | p      |
|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------|--------|
| Yaş                                    | 43,92±10,90                            | 45,93±10,96                                    | 0,538  |
| Vücut kitle indeksi                    | 26,54±3,23                             | 24,35±3,59                                     | 0,781  |
| Tedavi öncesi HBV DNA düzeyi (IU/ml)** | 174 000                                | 4 185 000                                      | 0,002* |
| Tedavi öncesi ALT düzeyi (IU/L)**      | 73                                     | 63,5                                           | 0,570  |
| Knodell skoru**                        | 9                                      | 8                                              | 0,435  |
| Fibroz skoru**                         | 1                                      | 1                                              | 0,991  |

\* p&lt;0,05; \*\* Medyan.

zeyleri virolojik yanıt alınmayan olgulara göre düştü (sırasıyla serum HBV DNA düzeyleri 174.000 IU/mL ve 4.185.000 IU/mL, p=0,002). Tedavi sonu virolojik yanıtı olgularda tedavinin 3. ayındaki serum HBV DNA negatifliği oranı yanıtı olmayan olgulardan daha fazlaydı (sırasıyla serum HBV DNA negatifliği % 76,3 ve % 6,3 ve p=0,005). Bu veriler Tablo 7 ve Tablo 8'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Pegile interferonlar kronik hepatit B tedavisinde 2001 yılından beri kullanılmaktadır. Diğer antiviraller ile kıyaslandıklarında daha yüksek oranda HBeAg ve HBsAg kaybı sağladıkları bildirilmesine rağmen pahalı olmaları ve tedavi sırasında meydana getirdikleri yan etkileri dezavantajlarıdır.<sup>[1,3,11]</sup>

Daha önce yapılan çalışmalarda pegile interferon tedavisine yanıtı olumlu yönde belirleyen faktörlerin tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin düşük olması, ALT seviyesinin yüksek olması, HBV A veya B genotipine sahip olunması, ileri yaşta HBV ile karşılaşmış olması, orta veya şiddetli karaciğer nekro-inflamasyonunun bulunması ve kadın cinsiyet olduğu öne sürülmüştür. Tedavi yanıtını olumsuz etkileyen faktörlerin ise tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyinin yüksek olması, ALT seviyesinin düşük olması, HBV C veya D genotipine sahip olunması, erken yaşta HBV ile enfekte olmak, erkek cinsiyet, karaciğer nekroinflamasyon skorunun düşük olması ve prekor veya kor mutantla enfekte olunması olduğu öne sürülmüştür.<sup>[12-26]</sup>

Çalışmamızda HBeAg pozitif olguların %4'ünde

**Tablo 8.** HBeAg (-) kronik HBV enfeksiyonlu olgularda pegile interferon tedavisine yanıt veren ve vermeyen olgu gruplarının karşılaştırılması ile ilgili veriler

|                                               | Toplam olgu sayısı (n=54) | Olgu yüzdesi (%) | P     |
|-----------------------------------------------|---------------------------|------------------|-------|
| Cinsiyet                                      |                           |                  |       |
| Kadın                                         | 6 (15,8)                  | 4 (25)           | 0,459 |
| Erkek                                         | 32 (84,2)                 | 12 (75)          |       |
| Alkol kullanımı                               |                           |                  |       |
| Var                                           | 11 (28,9)                 | 2 (12,5)         | 0,301 |
| Yok                                           | 27 (71,1)                 | 14 (87,5)        |       |
| 3. ay HBV DNA düzeyi                          |                           |                  |       |
| Negatif                                       | 29 (76,3)                 | 1 (6,3)          | 0,005 |
| Pozitif                                       | 9 (23,7)                  | 15 (93,8)        |       |
| Tedavi öncesi ALT düzeyi yüksekliği*          |                           |                  |       |
| Var                                           | 20 (52,6)                 | 6 (37,5)         | 0,310 |
| Yok                                           | 18 (47,4)                 | 10 (62,5)        |       |
| Önceden standart interferon tedavisi alınması |                           |                  |       |
| Evet                                          | 9 (23,7)                  | 1 (6,3)          | 0,249 |
| Hayır                                         | 29 (76,3)                 | 15 (93,8)        |       |
| Kullanılan peg-IFN türü                       |                           |                  |       |
| Alfa-2a                                       | 25 (65,8)                 | 13 (81,3)        | 0,338 |
| Alfa-2b                                       | 13 (34,2)                 | 3 (18,8)         |       |
| Knodell skoru                                 |                           |                  |       |
| >8                                            | 22 (57,9)                 | 8 (50)           | 0,594 |
| ≤8                                            | 16 (42,1)                 | 8 (50)           |       |
| Fibroz skoru                                  |                           |                  |       |
| 0, 1, 2                                       | 25 (65,8)                 | 10 (62,5)        | 0,817 |
| 3, 4                                          | 13 (34,2)                 | 6 (37,5)         |       |

\* Serum ALT düzeyi normal üst sınırı iki kat geçen olgular.

tedavi sonu virolojik yanıt elde edilmişti. Literatürü taradığımızda HBeAg pozitif kronik hepatit B hastalarının pegile interferon tedavisi ile ilgili olarak altı aylık tedavi sonundaki serolojik ve virolojik başarı oranlarını bildiren az sayıda çalışma bulduk. HBeAg pozitif hastaların pegile interferonlar ile tedavisine ilişkin verilerin bazı çalışmalarda bir yıllık tedavi sonu bazı çalışmalarda da tedavi sonrası 6. aya ait veriler olduğunu gördük.<sup>[16,17,24,25]</sup> Janssen ve ark.nın çalışmasında bir yıllık tedaviden sonra HBeAg pozitif hastalardaki HBV DNA negatifleşmesi %10; Lau ve ark.nın çalışmasında %25; Buster ve ark.nın çalışmasında bir yıllık tedaviden 6 ay sonraki HBV DNA negatifleşmesi %21 ve Cooksley ve ark.nın çalışmasında da 6 aylık tedaviden 6 ay sonraki virolojik yanıt oranı %43 olarak bildirilmiştir.<sup>[17,25,26]</sup>

HBeAg pozitif olgularda tedavi sonu virolojik yanıt oranının düşük olması çeşitli nedenlere bağlı ola-

bilir. Bunlardan en önemlisi olguların tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin yüksek olmasıdır. Literatürde HBeAg pozitif hastalar ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavi öncesi HBV DNA düzeyi ortalamaları  $10^8$ - $10^9$  kopya/ml olarak bildirilmekteydi.<sup>[16,17,24, 25,27]</sup> Bizim olgularımızın tedavi öncesi HBV DNA ortalaması ise 911.382.353 kopya/ml idi. Diğer çalışmaların HBV DNA ortalamaları ile karşılaştırdığımızda bizim olgularımızın da HBV DNA düzeylerinin yüksek olduğunu gördük.

Tedavi başarımızın düşük oranda saptanmasının bir başka nedeni olguların immün toleran dönemde olması olabilir. HBeAg pozitif hastalarda bu dönemde immün sistem zayıf olduğu için virüsle yeterince mücadele edilemediğini biliyoruz. Bunun sonucu olarak da hepatositlerde yüksek düzeyde viral replikasyon devam ederken ALT seviyeleri normal seyretilmektedir.<sup>[4,12]</sup> HBeAg pozitif olguların %36'sında

tedavi öncesi ALT yüksekliği varken %64'ünde ALT normal sınırlardaydı. Bu da bize olguların çoğunun immün toleran dönemde olduğunu gösteriyordu.

HBeAg pozitif olgularda tedavi sonu yanıtı değerlendirilmede bir başka parametre HBeAg serokonversiyonudur. Olgularımızın tedavi sonu virolojik yanıt oranları düşük olmasına rağmen serokonversiyon oranları yüksekti. Janssen ve ark.nın çalışmasında bir yıllık tedavi sonu HBeAg serokonversiyonu %22 ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasında da %29, Lau ve ark.nın çalışmasında bir yıllık tedavi sonu HBeAg serokonversiyonu %27 ve tedavi bitiminden 6 ay sonrasında %32 ve Buster ve ark.nın çalışmasında bir yıllık tedaviden 6 ay sonra HBeAg serokonversiyonu %37 olarak bildirilmişti.<sup>[17,25,26]</sup> HBeAg pozitif olgularımızın %96'sında tedavi sonu virolojik yanıt gelişmemiş olmasına rağmen HBeAg serokonversiyonu oranımız yüksekti. Oysa yapılan bir çalışmada HBeAg serokonversiyonu oluşmasının etkili HBV DNA replikasyonunun baskılanması ile ilişkili olduğu vurgulanmıştı.<sup>[19]</sup> Fakat bizim bulgularımız bu görüşü desteklememekteydi.

HBeAg serokonversiyonunun genotiplerle ilişkisini araştıran çalışmalar da yapılmıştır. Bir çalışmada HBeAg serokonversiyonunun genotip A olanlarda diğer genotiplere göre daha yüksek oranda olduğu bildirilirken,<sup>[24]</sup> başka çalışmalarda da genotip B ve C olanlarda da serokonversiyonun yüksek oranlarda saptandığı bildirilmiştir.<sup>[16,19]</sup> Bizim çalışmamızın ek-sik yönlerinden biri HBV genotip tayininin yapılmamış olmasıydı.

HBeAg pozitif ve tedavi sonu virolojik yanıt gelişen bir olgumuzda tedavi öncesi serum HBV DNA düzeyi 110.000.000 IU/ml, ALT düzeyi 402 IU/L ve yaşı 35 idi. Karaciğer HAI ise 13 idi. Bu tablo bize HBeAg pozitif hastanın immün temizlenme döneminde olduğunu ve pegile interferon tedavisiyle bunu başarıyla sonuçlandırıdığını göstermekteydi. Yazarlar tarafından açıklandığı gibi HBeAg pozitif hastalar 10-30 yıl sonra immün toleran dönemden immün temizlenme dönemine geçmektedir. Bu dönem de immün sistemin faaliyete geçmesi ile hepatosit hasarı olmakta, ALT yükselirken HBV DNA azalmaktadır.<sup>[4]</sup> Bizim olgumuzda da ALT düzeyi yükselmişti ve yaşı da bu dönemi işaret etmekteydi.

HBeAg negatif olgularımızın %70,4'ünde tedavi sonu virolojik yanıt gelişmişti. Literatürde HBeAg negatif hastalarla yapılan çalışmalarda tedavi sonunda virolojik yanıt oranları %62-63 olarak bildirilmişti.<sup>[22,26,28]</sup> Bizim virolojik başarı oranımız literatürde bildirilenlerden daha iyiydi. HBeAg negatif olup virolojik yanıtı olguların tedavi öncesi HBV DNA'sı hem HBeAg negatif virolojik yanıtı olguların hem de HBeAg pozitif olgularinkinden daha düşüktü.

HBeAg negatif virolojik yanıtı olguların %52,6'sında, yanıtı olguların %37,5'inde ALT yüksekliği vardı. Çalışmamızda tedavi öncesi ALT yüksekliğinin tedavi sonu yanıtı belirlemede istatistiksel olarak anlamının olmadığını gördük. Bu daha önceki bildirilenlerle tezat oluşturmaktaydı.<sup>[12-15]</sup> Bir çalışmada belirtildiği gibi HBeAg pozitif hastalarda bildirilenlerin aksine HBeAg negatif hastalarda tedavi öncesi ALT değerlerinin yüksek olması değil, tedavi sırasında dalgalanmalar göstermesi tedavi sonucunu belirlemede etkili olmuş olabilir.<sup>[26]</sup>

Çalışmamızda tedavi sonu virolojik yanıt gelişmesinde kadın ve erkek cinsiyet arasında fark saptanmadı. Yapılan bir çalışmada kadınlarda pegile interferon tedavisine virolojik yanıt daha fazla gelişirken,<sup>[22]</sup> bir başka çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi cinsiyetler arasında fark bulunmamıştı.<sup>[15]</sup>

Tedavi öncesinde karaciğer HAI'nin orta-şiddetli nekroinflamasyonu göstermesinin virolojik yanıt olumlu etkilediği ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda Knodell skoru tedavi yanıtını belirlemiyordu.

Tedavi sonu virolojik yanıt gelişen HBeAg negatif olguların %76,3'ünde tedavinin 3. ayında erken virolojik yanıt gelişmişti. Tedavi sonu virolojik yanıt gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,005$ ). Bu bulgu bize HBeAg negatif kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda tedavi sırasında erken virolojik yanıt gelişmesinin tedavi sonu virolojik yanıtın belirlenmesinde bir ön belirleyici olabileceğini düşündürdü. Bu bilginin ışığında belki de kronik hepatit B enfeksiyonlu olgularda 3. ayda erken virolojik yanıt gelişenlerde tedavi süresini uzatmak faydalı olacak; ancak erken virolojik yanıt gelişmeyenlerde tedavi 3. ayda kesilerek başka tedavi seçenekleri düşünülebilir.

Çalışmamızda önceden standart interferon tedavisi almanın virolojik yanıt gelişimini etkilemediğini gördük. HBeAg negatif virolojik yanıtı olguların %23,7'si ve virolojik yanıtı olmayan olguların %6,3'ü önceden standart interferon tedavisi almış olmasına rağmen bu durumun virolojik yanıt gelişmesini istatistiksel olarak etkilemediği anlaşıldı.

Çalışmamızda tedavi sırasında alınan pegile interferon türünün de virolojik yanıt gelişmesinde istatistiksel olarak bir ilgisi yoktu. Hui ve ark.nın HBeAg pozitif hastalarla yaptığı çalışmada da pegile interferon  $\alpha$ -2a ve pegile interferon  $\alpha$ -2b HBV DNA negatifleşmesi açısından 24., 48. ve 72. haftalarda karşılaştırılmış ve bu zamanların hiçbirinde ikisi arasında üstünlük farkı saptanmamıştır.<sup>[27]</sup>

Bu çalışmada pegile interferonla tedavi edilen kronik HBV enfeksiyonlu olgularda tedavi öncesi HBV DNA düzeyinin ve erken virolojik yanıtın tedavi sonu virolojik yanıtın en önemli belirleyicileri olduğunu bulduk. HBeAg pozitif olgulardaki tedavi başarısızlığının bu olgulardaki tedavi öncesi HBV DNA düzeylerinin yüksekliğine bağlı olduğunu düşündük.

## KAYNAKLAR

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
2. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, et al. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008;8:167-78.
3. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
4. Çakaloğlu Y, Ökten A. Hepatit B: Ulusal uzlaşma toplantı metinleri. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2003; s. 1-11.
5. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-89.
6. Dusheiko G, Antonakopoulos N. Current treatment of hepatitis B. *Gut* 2008;57:105-24.
7. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130-41.
8. IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Kitabı; Ümitten Ey-  
leme: Kronik hepatit B tedavisinde stratejiler. s. 43-5.
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: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-62.
10. II. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi Kitapçığı; Kasım 2007.
11. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Pegilasyon teknolojisi, B tipi kronik hepatitin güncel tedavisi. *Viral Hepatit Ohan Matbaası*; 2005. s. 199-231.
12. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
13. Zoulim F, Perillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;48 (Suppl 1):2-19.
14. Lai L, Hui CK, Leung N, et al. Pegylated interferon alpha-2a (40 kDa) in the treatment of chronic hepatitis B. *Int J Nanomedicine* 2006;1:255-62.
15. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
16. 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;10:298-305.
17. 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;352:2682-95.
18. ter Borg MJ, Hansen BE, Bigot G, et al. ALT and viral load decline during PEG-IFN alpha-2b treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2008;42:160-4.
19. Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:240-50.
20. Marcellin P, Bonino F, Lau GK et al. Virological and biochemical response in patients with HBeAg negative CHB treated with peginterferon alfa-2a(40KD)±lamivudine:3 years follow-up results. *J Hepatology* 2007;46(Suppl 1):25-6. [Abstract]
21. Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, et al. Virological and biochemical response in patients with HBeAg negative CHB treated with peginterferon alfa-2a(40KD)±lamivudine:4 years follow-up results. *J Hepatology* 2007;46(Suppl 1):46. [Abstract]
22. Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G, et al. Pegylated in-

- terferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3020-2.
23. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303.
  24. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459-67.
  25. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-9.
  26. 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;351:1206-17.
  27. Hui CK, Lai LS, Lam P, et al. 48 weeks pegylated interferon alpha-2a is superior to 24 weeks of pegylated interferon alpha-2b in achieving hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1171-8.
  28. Gish RG, Lau DT, Schmid P, et al. A pilot study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2718-23.