

Araştırma

Kronik Hepatit B Hastalarında Pegileinterferon/Lamivudin Tedavisi Süresince Ortaya Çıkan Klinik Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Kutbettin DEMİRDAĞ¹, Gülden ESER KARLIDAĞ²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

²Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ELAZIĞ

ÖZET

Bu çalışma, kronik hepatit B (KHB) hastalarında monoterapi veya kombine tedavi şeklinde uygulanan pegileinterferon, pegileinterferon ve lamivudin tedavisi süresince ortaya çıkan klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

Çalışmamızda KHB tanısı alan toplam 54 hasta dört tedavi grubuna ayrıldı: Grup 1'e pegileinterferon-alfa 2a; grup 2'ye pegileinterferon-alfa 2a ve lamivudin; grup 3'e pegileinterferon-alfa 2b ve grup 4'e pegileinterferon-alfa 2b ve lamivudin tedavisi uygulandı. Çalışmaya başlamadan hemen önce ve çalışmanın 12., 24. ve 48. haftalarında hastalarda ortaya çıkan ateş, grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, artralji, baş ağrısı, iştahsızlık, kusma, ishal, öksürük, konsantrasyon bozukluğu, aşırı uyku, uykusuzluk, kilo kaybı, libido azalması, saç dökülmesi, anksiyete, deliryum, intihar düşüncesi, nöbet gibi sistemik klinik yan etkiler değerlendirildi.

Tedavi uygulanan tüm hastalarda en sık görülen sistemik yan etkiler; grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, kilo kaybı, saç dökülmesi olarak saptandı. Toplam tedavi süresince her bir sistemik yan etkinin görülme sıklığında tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, gruplar tedavinin 12., 24. ve 48. haftalarında toplam tedavi süresinden bağımsız değerlendirildiğinde ateş, iştahsızlık, uyku artışı için istatistiksel anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$), diğer sistemik yan etkiler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yan etki görülme sıklığında 12. haftaya göre 48. haftadaki takiplerde azalma eğilimi belirlendi.

Sonuç olarak, her iki pegile formun birbirine ve kombineterapinin monoterapiye sistemik yan etkiler açısından üstünlüğü saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, pegileinterferon, yan etki.

SUMMARY

The Evaluation of the Side Effects of Pegylated Interferon Monotherapy and Pegylated Interferon /Lamivudin Treatment in Patients With Chronic Hepatitis B

This study was planned to evaluate the clinical side effects occurred with pegylated interferon monotherapy, and pegylated interferon and lamivudine combined treatment in patients with chronic hepatitis B (CHB).

A total of 54 patients diagnosed with CHB were divided into 4 treatment groups. Patients were evaluated at baseline and at 12th, 24th and 48th weeks of the treatment in order to determine systemic side effects (such as fever, flu-like syndrome, myalgia, fatigue, arthralgia, headache, anorexia, nausea, diarrhea, cough, concentration disorder, excessive sleep or insomnia, weight loss, loss of libido, hair loss, anxiety, delirium, suicidal ideation, and epilepsy).

The most common systemic side effects were flu-like syndrome, myalgia, fatigue, concentration disorder, weight loss, and hair loss. There was no significant difference between the groups with respect to the occurrence of individual side effect during the treatment period. When the groups were examined at 12th, 24th and 48th weeks of the treatment without considering the total treatment time there was significant difference between groups in terms of fever, anorexia, and excessive sleep ($p < 0.05$). The frequency of side effects had a tendency to decrease at 48th week of the treatment compared to 12th week. There was no statistically significant difference between groups in terms of treatment responses evaluated by appropriate criteria.

In conclusion, there was no significant difference between two pegylated forms, as well as, between combined treatment and monotherapy with respect to systemic side effects and treatment outcomes.

Keywords: Chronic hepatitis B, pegylated interferon, side effects.

GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV), hepadnavirus ailesinin bir üyesi olup hem akut hem de kronik enfeksiyona neden olur. HBV, dünyada en yaygın bulunan enfeksiyöz patojenlerden biridir ve çoğu gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlar olmak üzere yaklaşık 400 milyon kişide kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir (1). Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı, ELISA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişkenlik göstermekle birlikte yaklaşık %3.9 ile %12.5 arasındadır (2).

KHB tedavisinde her geçen gün yeni yeni ilaçlar denense de, interferonlar (IFN) halen temel ilaçlardan biri olma özelliğini korumaktadır. INF $\alpha 2$ 'nin yanılma ömrünün uzatılması, tedavi etkinliğinin artırılması ve istenmeyen yan etkilerinin en aza indirilmesi amacıyla yeni jenerasyon IFN olarak bilinen pegileinterferonlar (PEG-IFN) üretilmiştir. Pegilasyonun amacı, molekülün intrinsek aktivitesini değiştirmeksizin, terapötik proteinlerin istenen farmakolojik özelliklerini güçlendirmektir (3).

Günümüzde PEG-IFN'lar KHB ve hepatit C tedavisinde monoterapi veya kombine tedavi şeklinde yaygın olarak kullanılmaktadır (4, 5). PEG-IFN'lar yukarıda da belirtildiği gibi konvansiyonel IFN'lara göre birçok avantaja sahip olmasına karşın yine de hiç de azımsanmayacak istenmeyen yan etkilere sahiptir. Tedavi süresince sistemik olarak ateş, titreme kas ağrısı, bulantı, kusma, güçsüzlük gibi grip benzeri yan etkilere; anksiyete, depresyon, irritabilite ve uykusuzluk gibi depresyon ve ilişkili semptomlara; nötropeni ve trombo-

sitopeni gibi hematolojik yan etkilere neden olabileceği rapor edilmiştir (5, 6). Lamivudin (LAM) iyi tolere edilen ve yapılan randomize çalışmalarda plaseboya yakın yan etkileri olduğu bildirilen bir ilaçtır (7). LAM tedavisinde diğer nükleozid analoglarında olduğu gibi benzer sıklıkta ribaunt viremi ve ilaca karşı direnç gibi birkaç problemle karşılaşmaktadır (8).

Bu çalışma, KHB hastalarında monoterapi veya kombine tedavi şeklinde uygulanan PEG-IFN, PEG-IFN ve LAM tedavisi süresince klinik yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla planlandı.

MATERYAL ve METOT

Hastalar ve Çalışma Planı

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda KHB tanısı konulup tedavi planlanan hastalar alındı.

Hastaların tamamına çalışmaya başlamadan hemen önce ve çalışmanın 12., 24. ve 48. haftalarında ilacın yan etkilerinin değerlendirilmesi için anket uygulandı. Ankette ateş, flu-like sendrom (grip benzeri sendrom), miyalji, halsizlik, artralji, baş ağrısı, iştahsızlık, kusma, ishal, öksürük, konsantrasyon bozukluğu, aşırı uyku, uykusuzluk, kilo kaybı, libido azalması, saç dökülmesi, anksiyete, deliryum, intihar düşüncesi, nöbet, otalji, tinnitus, vertigo ve dengesizlik şikayetleri sorgulandı. Çalışmaya alınmama kriterleri ise;

1. Yaşın 60'ın üzerinde olması,
2. Hemoglobin değeri kadınlarda 12 g/dL, erkeklerde 13 g/dL'den düşük olması
3. Kan lökosit miktarı 3000/mm³den, nötrofil 1500/mm³den, trombosit 100000/mm³den küçük olması
4. HBV dışında başka bir kronik karaciğer hastalığı olması
5. Kanıtlanmış kompanse ya da dekompanse siroz,
6. Kronik böbrek yetmezliği, kontrolsüz diyabet,
7. Kontrolsüz psikiyatrik hastalık olması,
8. Çalışma sırasında takip edilecek yan etkileri tedavi öncesinde tarifleyen hastalar

Çalışma grupları

Hastalar uygulanan tedaviye göre dört gruba ayrıldı. Tüm gruplarda tedavi süresi 48 hafta olarak planlandı. Tedavinin yan etkileri her bir grup için ayrı ayrı değerlendirildi.

Grup 1 (PEG-IFN - α 2a): Kronik Hepatit B tanısı alan ve 48 hafta süresince 180 g/kg haftada tek doz PEG-IFN-2a (*PEGASYS*[®], Roche, Basel, Switzerland) ile tedavi edilen grup

Grup 2 (PEG-IFN - α 2a ve LAM): Kronik Hepatit B tanısı alan ve 48 hafta süresince 180 g/kg haftada tek doz PEG-IFN-2a (*PEGASYS*[®], Roche, Basel, Switzerland) ve 100 mg/günde tek doz LAM (*Zeffix*[®], GlaxoSmithKline Ltd) kombinasyonu ile tedavi edilen grup

Grup 3 (PEG-IFN-2b): Kronik Hepatit B tanısı alan ve 48 hafta süresince 1.5 g/kg haftada tek doz PEG-IFN-2b (*Pegintron*[®], Schering-Plough Corporation, Austria) ile tedavi edilen grup.

Grup 4 (PEG-IFN-2b ve LAM): KHB tanısı alan ve 48 hafta süresince 1.5 g/kg haftada tek doz PEG-IFN-2b (*Pegintron*[®], Schering-Plough Corporation, Austria) ve 100 mg/günde tek doz LAM (*Zeffix*[®], GlaxoSmithKline Ltd) kombinasyonu ile tedavi edilen grup

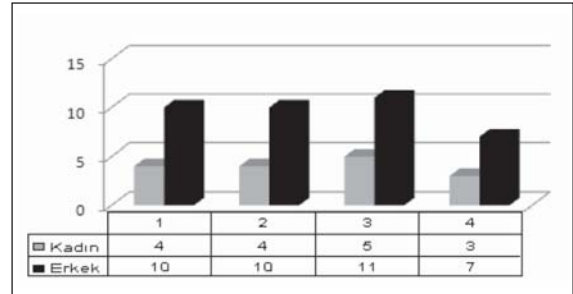
PEG-IFN ilk dozu yatılarak, serviste doktor kontrolünde uygulandı. İlk enjeksiyon öncesinde antipiretik olarak parasetamol 500 mg tablet verildi. Hastalar yan etkiler yönünden bilgilendirildi. Daha sonraki enjeksiyonlar hastaların kendileri tarafından veya herhangi bir sağlık kuruluşunda,

deltoid, karnın cildi veya uyluk bölgesine subkutan olarak yapıldı. Hastalara oluşan yan etkileri kaydetmeleri ve bir sonraki kontrollerinde bildirimeleri istendi. Tedavi süresince hastalarda ilaca bağlı oluşan klinik yan etkiler 12., 24. ve 48. haftalarda ayrı ayrı değerlendirildi.

Klinik semptomların gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

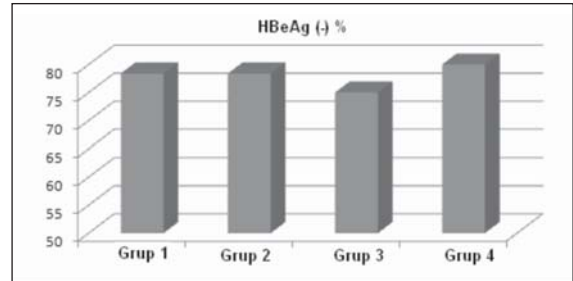
BULGULAR

Çalışmaya alınan 54 hastanın 16'sı kadın 38'i erkekti. Tedavi alan hastalardaki cinsiyet dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir. Gruplardaki kadın/erkek dağılımları benzerdi ve gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel farklılık yoktu.



Şekil 1. Çalışma gruplarındaki cinsiyet dağılımı.

Tedavi alan hastaların 42'si HBeAg (-), 12'si HBeAg (+) idi. Grup1'de 14 hastanın 11'i (%78.4), grup2'de 14 hastanın 11'i (%78.4), grup3'de 16 hastanın 12'si (%75), grup 4'de ise 10 hastanın 8'i (%80), HBeAg (-) idi (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışma gruplarındaki HBeAg (-)'lik dağılımı.

Dört farklı gruptaki toplam 54 hasta 48 haftalık tedavileri süresince klinik yan etkilerden ateş, grip benzeri sendrom, miyalji, artralji, baş ağrısı, iştahsızlık, halsizlik bulantı-kusma, ishal, öksürük,

konsantrasyon bozukluğu, uyku artışı, uykusuzluk, kilo kaybı, saç dökülmesi, anksiyete, libido kaybı, nöbet, deliryum, intihar düşüncesi gibi yan etkilerin sıklığı 12., 24. ve 48. haftalarda değerlendirildi. Bu yan etkilerin toplam tedavi süresince gözlenen oranları tablo 1'de özetlenmiştir. Tedavi grupları arasında yapılan karşılaştırmada toplam 48

haftalık tedavi süresince her bir yan etkinin görülme sıklığında tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Tedavi uygulanan grupların tamamında en sık görülen sistemik yan etkiler grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, kilo kaybı, saç dökülmesi olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Tedavi uygulanan hastalarda toplam tedavi süresindeki sistemik yan etki oranları

| | Grup 1 n (%) | Grup 2 n (%) | Grup 3 n (%) | Grup 4 n (%) |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ateş | 7 (50) | 8 (57.1) | 10 (62.5) | 6 (60.0) |
| Grip benzeri sendrom | 10 (71.4) | 10 (71.4) | 10 (62.5) | 6 (60.0) |
| Miyalji | 9 (64.2) | 10 (71.4) | 14 (87.5) | 8 (80.0) |
| Halsizlik | 12 (85.7) | 11 (78.5) | 14 (87.5) | 8 (80.0) |
| Artralji | 7 (50.0) | 6 (42.8) | 7 (43.7) | 4 (40.0) |
| Baş ağrısı | 10 (71.4) | 4 (28.5) | 8 (50.0) | 7 (70.0) |
| İştahsızlık | 6 (42.8) | 6 (42.8) | 11 (68.7) | 6 (60.0) |
| Bulantı-Kusma | 2 (14.2) | 4 (28.5) | 4 (25.0) | 2 (20.0) |
| İshal | 0 (0) | 2 (14.2) | 0 (0) | 2 (20.0) |
| Öksürük | 3 (21.4) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (20.0) |
| Konsantrasyon bozukluğu | 10 (71.4) | 8 (57.1) | 9 (56.2) | 5 (50.0) |
| Uyku artışı | 3 (21.4) | 5 (35.7) | 4 (25.0) | 6 (60.0) |
| Uykusuzluk | 6 (42.8) | 2 (14.2) | 6 (37.5) | 2 (20.0) |
| Kilo kaybı | 9 (64.2) | 7 (50.0) | 11 (68.7) | 8 (80.0) |
| Saç dökülmesi | 7 (50.0) | 6 (42.8) | 10 (62.5) | 8 (80.0) |
| Anksiyete | 9 (64.2) | 6 (42.8) | 6 (37.5) | 3 (30.0) |
| Libido kaybı | 1 (7.1) | 0 (0) | 1 (6.25) | 1 (10.0) |
| Nöbet | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Deliryum | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| İntihar düşüncesi | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

Tedavinin 12. haftasında ateş açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmazken; 24. haftada ise grup 3 ile diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık olduğu görüldü ($p<0.02$). Ateş en fazla grup 3'te (hastaların %50'sinde) daha sonra sırasıyla grup 1'de %28.6, grup 4'te %25 ve grup 2'de %20 hastada saptandı. Benzer şekilde tedavinin 48. haftasında da grup 3 ile diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$). Ateş en fazla grup 3'te (hastaların %37.5'inde) daha sonra sırasıyla grup 4'te %20, grup 1'de %14.3 ve grup 2'de %14.3 hastada saptandı. Grup 1, 2 ve 4'ün kendi aralarında yapılan karşılaştırmada istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

İştahsızlık sıklığı açısından tedavinin 12. ve 48. haftalardaki takiplerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmazken, sadece tedavinin 24. haftasında en fazla grup 3'te %62.5 ve en az grup 1'de %21.4 oranında iştahsızlık saptandı. Grup 1 ile grup 3 arasında iştahsızlık görülme sıklığı açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0.05$).

Uyku artışı oranları açısından tedavi grupları arasında 12. haftada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$), 24. haftadaki takiplerde uyku artışı en fazla grup 4'te (%80) ve en az grup 1'de (%14.3) saptandı. Grup 1 ile grup 4 arasında

yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.001$), fakat grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavinin 48. haftasında ise uyku artışı %60 ile en fazla grup 4'de ve %14.3 ile en az grup 1'de tespit edildi. Grup 4 ile grup 1 arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık saptanırken ($p < 0.03$), grup 4 ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, artralji, baş ağrısı, bulantı-kusma, ishal, öksürük, konsantrasyon bozukluğu, uykusuzluk, kilo kaybı, saç dökülmesi, anksiyete, libido kaybı, nöbet, deliryum ve intihar düşüncesi görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$). Klinik yan etki görülme sıklığında 24. haftaya göre 48. haftadaki takiplerinde azalma eğilimi olduğu görüldü. Klinik yan etkilerden dolayı hiçbir hastada doz azaltımı ya da tedaviye ara verilmesi gerekmedi.

TARTIŞMA

HBV enfeksiyonu, tüm ülkelerin olduğu gibi ülkemizin de en önemli sağlık sorunlarından biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte birinin (iki milyar insanın) bu virüsle karşılaştığının serolojik delilleri bulunmaktadır. Her yıl bir milyondan fazla insan HBV'ye bağlı kronik karaciğer hastalıklarından (siroz ve hepatoselüler karsinom) ölmektedir. Ülkemizde de yaklaşık 3-4 milyon insanın bu virüsü taşıdığı bilinmektedir. HBV enfeksiyonu klinik olarak; akut hepatit ve kronik hepatit olarak karşımıza çıkabilir (9).

Janssen ve arkadaşları (5) 2005 yılında ülkemizin de katıldığı çok merkezli, randomize uluslararası 230 hastayı kapsayan çalışmada HBeAg pozitif KHB hastalarında PEG-IFN α -2b'nin tek başına kullanımı ile PEG-IFN α -2b ve LAM kombinasyonunun etkinliğini karşılaştırmışlar. Hastalar 52 hafta boyunca tedavi almışlar. Bu çalışmada tedavi alan hastalarda yan etkiler değerlendirildiğinde PEG-IFN α -2b alan kolda, flu-like sendrom %62, baş ağrısı %40, halsizlik %43, miyalji %30, artralji %16, kilo kaybı %21, saç dökülmesi %19 görülmüş, PEG-IFN α -2b + lamivudin alan grupta ise flu-like sendrom %74, baş ağrısı %45, halsizlik %42, miyalji %32, artralji %15, kilo kaybı %39, saç dökülmesi %27 olarak benzer oranlarda saptanmış.

Zonneveld ve arkadaşları (10), KHB hastalarında PEG-IFN α -2b'nin kullanımının güvenilirliğini, doz

indirimi ve tedavi bırakılmasının prediktif faktörlerini ayrıca incelemişler. En sık bildirilen yan etkiler grip-benzeri sendrom, baş ağrısı, yorgunluk miyalji ve enjeksiyon yeri reaksiyonu olarak bulunmuştur. Çalışmada yan etki sıklığı grip-benzeri sendrom %68, baş ağrısı %40, yorgunluk %39, miyalji %29, lokal reaksiyon %29, alopesi %22, kilo kaybı %19, psikiyatrik olaylar %20, karın ağrısı %15 olarak belirlenmiş. Bu semptomların genellikle ilk 1 ay içinde ortaya çıktığı ve tedavi devamında hafiflediği bildirilmiştir.

Cooksley ve arkadaşları (11) tarafından HBeAg-pozitif 194 KHB'li hastayla yapılan çalışmada haftada 180 mcg PEG-IFN α -2a verilen grupta ateş %58, miyalji %36, halsizlik %29, baş ağrısı %38, saç dökülmesi %33, baş dönmesi %16 olarak bildirilmiş. Lau ve arkadaşları (12), tarafından yapılan geniş kapsamlı bir Faz III çalışmasında HBeAg-pozitif KHB hastalarına LAM, PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2a ve LAM kombinasyonu ile 48 haftalık tedavi verilmiş. PEG-IFN α -2a alan kolda ateş %49, halsizlik %40, miyalji %26, baş ağrısı %28, iştahsızlık %15, saç dökülmesi %20, baş dönmesi %9, artralji %9, PEG-IFN α -2a+LAM alan koldaysa ateş %55, halsizlik %37, miyalji %28, baş ağrısı %30, iştahsızlık %13, saç dökülmesi %20, baş dönmesi %29, artralji %9 olarak saptanmış.

Marcellin ve arkadaşları (13), tarafından HBeAg-negatif KHB tedavisinde PEG-IFN α -2a'nin lamivudine üstünlüğü olup olmadığını kanıtlamak için bir çalışma planlanmış. Hastalar 48 hafta boyunca, PEG-IFN α -2a, PEG-IFN α -2a+LAM ve LAM şeklinde üç kolda tedavi edilmiş ve tedavi sonrasında 24 haftalık bir takip dönemi boyunca izlenmiş. Bu çalışmada PEG-IFN α -2a alan grupta, ateş %59, halsizlik %42, miyalji %27, baş ağrısı %24, iştahsızlık %18, artralji %15, saç dökülmesi %14, diyare %11, PEG-IFN α -2a + lamivudin grupta ise ateş %55, halsizlik %42, miyalji %27, baş ağrısı %19, iştahsızlık %15, artralji %15, saç dökülmesi %11, diyare %6 ile yan etki oranları benzer olarak rapor edilmiş.

Bizim çalışmamızda tüm gruplarda en sık karşılaşılan yan etkiler grip benzeri sendrom, miyalji, halsizlik, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, saç dökülmesiydi. Toplam tedavi süresince gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ateş ve grip benzeri sendrom oranlarımız literatürle uyumlu olmakla birlikte diğer yan etkilerin oranını belirgin olarak yüksek saptadık. Ateş dışındaki şikayetlerin yüksek saptanma nedeninin, hastaların subjektif değerlendirmeleriyle ilgili ola-

bileceğini düşünüyoruz. Yine çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tedavinin ilerleyen haftalarında yan etki sıklığında azalma saptandı.

Sonuç olarak, hasta sayımız az da olsa hastalarımızı dört gruba ayırarak, her iki pegileinterferon formunu KHB hastalarına monoterapi ve lamivudinle kombine terapi şeklinde 48 hafta uyguladık. Her iki pegile formun birbirine ve kombinoterapinin monoterapiye klinik yan etkiler açısından üstünlüğünü saptamadık.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World Health Organization Hepatitis B Fact Sheet. 1998.
2. Özacar T: Hepatit B Virüsü. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 1882-1904.
3. Reddy KR. Controlled-release, pegylation, liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 915-23.
4. Vassiliadis T, Patsiaoura K, Tziomalos K, et al. Pegylated IFN- α 2b added to ongoing lamivudine therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2417-22.
5. 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.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S3-20.
7. Asmuth DM, Nguyen HH, Melcher GP, Cohen SH, Pollard RB. Treatments for hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1353-62.
8. Younger HM, Bathgate AJ, Hayes PC. Review article: Nucleoside analogues for the treatment of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1211-30.
9. Çakaloğlu Y, Ökten A. *Hepatit B Ulusal Uzlaşma Toplantı Metinleri*. İstanbul Medikal Yayıncılık. İstanbul 2004.
10. Van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, et al. The safety of pegylated interferon alfa-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1163-71.
11. 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.
12. Lau G, Piratvisuth T, Luo K, et al. Durability of response and occurrence of late response to peginterferon alfa-2a (40KD) [PEGASYS] one year post-treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006 (Suppl 2): S23-S24.
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: 1206-17.

YAZIŞMAADRESİ

Uzm. Dr. Gülден ESER KARLIDAĞ
Cumhuriyet Mah. Fatih Ahmet Baba Bulvarı
Alp Sitesi 78/C Blok Daire: 15
ELAZIĞ
e-mail: guldeneserk@hotmail.com