

KRONİK VİRAL HEPATİT TEDAVİSİNDE İNTERFERONUN HEMATOLOJİK PARAMETRELERE ETKİSİ

Dinç DİNÇER, Kadir DEMİR, Sabahattin KAYMAKOĞLU, Yılmaz ÇAKALOĞLU, Fatih BEŞİŞİK, Ziyaettin DURAKOĞLU, Salih TÜRKÖĞLU*, Selim BADUR* ve Atilla ÖKTEN

*** İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji BD, Mikrobiyoloji* ABD
Bu çalışma 16. Ulusal Gastroenteroloji Haftasında (10-15 Ekim 1999 Antalya)
Sunulmuştur**

Özet

Günümüzde kronik viral hepatit tedavisinde interferon standart tedavidir. İnterferonun birçok yan etkilerinden biri de kemik iliği supresyonudur. Çalışmamızda kronik viral hepatit tedavisinde uygulanan interferon tedavisinin hematolojik yan etkileri ve bu yan etkilerin uygulanan doz ile ilişkisi araştırılmıştır. İnterferon tedavisi sırasında meydana gelen kemik iliği supresyonu derecesi ile hasta yaşının, cinsinin ilişkili olmadığı, interferon dozunun ise korale olduğu bulunmuştur. Periferik kan hücreleri en düşük seviyelere tedavinin 2. ve 3. ayları arasında ulaşılmıştır. Sadece iki hastada lökopeni nedeni ile doz azaltılmıştır. Sonuç olarak; kronik viral hepatit tedavisinde interferonun yol açtığı hematolojik yan etkiler tedavinin devamına engel değildir, ancak bazı hastalarda doz azaltımı gerekebilir.

Anahtar kelimeler: Viral hepatit, interferon, yan etkiler

Summary

Nowadays interferon is the standard therapy for chronic viral hepatitis. There are a lot of side effects of interferon, as the bone marrow suppression is one of them. We aimed to investigate haematological side effects of interferon in viral hepatitis and relationship between side effects and dosage of interferon. Age and sex did no influence the bone marrow suppression rate. Dosage of interferon was directly correlated with bone marrow suppression rate. The lowest peripheral blood cells counts were observed between the 2nd and 3rd month of therapy. Only in two patients dosage was reduced, because of leucopenia. As a result; in therapy of chronic viral hepatitis with interferon, haematological side effect is not a handicap for continuation of the therapy. Dosage reducing can be needed.

Key words: Viral hepatitis, interferon, side effects

Giriş

Günümüzde kronik viral hepatitlerin standartlaşmış ve tüm dünyada kabul görmüş tedavi şekli interferondur. İnterferonlar vücudumuzda doğal olarak oluşan endojen glikoproteinlerdir. Virüs infeksiyonlarına yanıt olarak hücrelerde üretilirler. a, b, g olmak üzere üç tipi vardır. Viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan interferon-a'dır. İnterferon RNA ve DNA hepatit virüslerinin replikasyonunu engeller. Bu etkisini; virüsün hücreye yapışmasını, kılıfını bırakmasını inhibe ederek ve anti-viral ürünleri hücrelere taşıyan ribonükleaz ve proteinleri indükleyerek gösterir (1). İnterferon genellikle iyi tolere edilmekle birlikte bir takım yan etkileri de mevcuttur. En sık olarak tedavinin başlangıç döneminde gelişen "Flu-Like Syndrome" olarak bilinen grip benzeri şikayetlerdir. Uzun dönemde ciddi yan etkiler % 3-10' dur. Bu yan etkiler alopesi, depresyon, diare, kilo kaybı, hipo-hipertiroidi, otoimmün reaksiyonlar ve kemik iliği supresyonudur (2-4).

Çalışmamızda kronik viral hepatitin tek başına interferon ile tedavisi sırasında meydana gelen hemogram değişiklikleri ve bu yan etkinin tedavinin devamına etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Bu amaçla; kronik viral hepatit nedeni ile interferon uygulanmış ve tedavileri tamamlanmış olan 135 hasta çalışmaya alındı. Hastalarda, HBsAg, HBsAg (+) olanlarda anti-delta total ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ile, anti-HCV II. jenerasyon ELISA ile, HCV-RNA "reverse transcriptase nested" PCR, HBV DNA hibridizasyon yöntemi ile araştırıldı. Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci, ikinci, üçüncü, altıncı ve tedavi bittikten sonraki birinci ayda hematokrit, lökosit, nötrofil ve trombosit değerlerine bakıldı. Bu değerlerdeki değişimlerle interferon dozu arasındaki ilişki araştırıldı. Takipler sırasında, lökosit sayısı 2500/mm³'ün, nötrofil sayısı 1500/mm³'ün, trombosit 60.000/mm³'ün, hemotokrit değeri ise % 30'un altına indiğinde doz azaltımına gidildi.

Bulgular:

Yüz otuzbeş hastanın 97'si (%72) kronik B hepatiti, 26'sı (%19) kronik C hepatiti, 12'si (%9) kronik delta hepatiti idi. Hastaların yaş ortalaması 35.2±10.8 yıl, 43'ü (%32) kadın, 92'si (%68) erkek idi. Tedavi öncesinde hastaların %2.2'sinde anemi, %5.2'sinde lökopeni, %20'sinde trombositopeni vardı. Anemik hastaların % 66'sında tedavi sırasında anemi, lökopenisi olanların %5.2'sinde lökopeni, trombositopenisi olanların %20'sinde trombositopeni belirginleşti. Tedavi öncesi hemogramları normal olanların tedavi sırasında %16.6'sında anemi, %57'sinde lökopeni, %24'ünde trombositopeni gelişti. Hastalarımızın hiçbirinde interferon kesilmesine gerek duyulacak hemotolojik yan etki olmadı. Sadece iki hastada lökopeni nedeni ile doz yarıya inildi. Tedavi öncesi değerler ile karşılaştırdığımızda hemotokrit, nötrofil ve trombosit sayılarındaki en fazla düşme tedavinin ikinci ayında, lökosit değerlerinde ise üçüncü ayda gözlemlendi (Tablo 1). Tedavi bitiminden bir ay sonraki değerler tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında sadece lökosit değerlerinde anlamlı düşme mevcuttu (p<0.01). Yaş ve cins ile interferonun hemograma etkisi arasında anlamlı ilişki yoktu. İkinci aydaki lökosit ve trombositteki düşme uygulanan interferon dozu arttıkça anlamlı olarak daha belirginleşmekteydi (her iki parametre için de p<0.05). Toplam interferon dozu ile hemotolojik yan etkiler arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0.05).

Tartışma:

Günümüzde viral hepatitlerin standart tedavisi interferon-a'dır (a -13). Bu çalışmada kronik viral hepatit tedavisinde uygulanan interferonun hemotolojik parametrelere olan etkisi araştırılmıştır. İnterferon kemik iliği supresyonu yaparak hemotolojik yan etkilerini oluşturmaktadır. Hemopoetik semptomlar sık ve doz ile ilişkilidir. Konvansiyonel sitotoksik ilaçların yaptığı myelodepresif dönemle karşılaştırıldığında, interferonun myelodepresif dönemi atipiktir. Bununla beraber, periferik kan değerlerine olan etkisi kemik iliğine olan etkisinden daha belirgindir. Myeloid prekürsörlerin maturasyonundaki durma sitotoksikite bulguları ve hücre sayısında azalma olmadan ortaya çıkar (5). Bu durum tedavinin kesilmesi veya doz azaltılması sırasında lökosit sayısının çok kısa bir zamanda normal düzeye gelmesini açıklamaktadır. Granülosit sayısı primer olarak etkilenmekte ve hastaların % 20'sinde 1500/mm³'ün altına inmekle birlikte kişisel farklılıklar da olabilmektedir. Kemik iliği supresyonu kanser hastalarında, yaşlılarda ve yüksek doz ile tedavi edilen hastalarda daha belirgin olmaktadır. Çoğu hastada granulositopeni tedavinin başlangıcında gelişmekte ve tedavi devam edilmesine rağmen WHO'nun belirlediği grade 2 veya 3 derecesine ulaşmaktadır. Bakteriyel infeksiyonlar granulositopeni olmasına rağmen nadirdir ve geliştiği zaman nötrofil sayısında yükselmeye yol açar. Sonuç olarak lökopeni nadiren tedavinin devamına engel olabilecek bir sorundur. Trombositopeni ise % 5-10, anemi ise % 5 oranını geçmemektedir (6). Duche ve ark. (7). çalışmasında 12-24 hafta süre ile interferonla tedavi edilmiş 72 kronik C hepatitli hastanın 23'ünde (%32) hemotolojik yan etki görülmüş. Üçyüz kırk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; lökosit ve trombosit değerlerindeki en fazla düşme tedavinin iki ile

dördüncü ayı arasında meydana gelmiş. Yaş, cins, etyoloji ve interferon tedavisinin süresi ile lökosit ve trombosit değerlerindeki düşme oranı arasında bir ilişki saptanamamış, interferon dozu ile lökosit ve trombosit değerlerindeki düşme oranı arasında anlamlı ilişki saptanmış (8). Çalışmamızda da yaş ve cins ile kemik iliği supresyonu düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmamış ($p>0.05$), periferik kan hücrelerinde azalma en belirgin olarak tedavinin ikinci ve üçüncü aylarında görülmüş, interferon dozu ile ikinci aydaki lökosit ve trombosit değerlerindeki düşme arasında korelasyon bulunmuş (her iki parametre için $p<0.05$) ve yine tedaviyi kesecek kadar hemotolojik yan etki görülmemiş, sadece iki hastada lökopeni nedeni ile doz yarıya inilmiştir.

Sonuç olarak; kronik viral hepatit tedavisinde interferonun yol açtığı hemotolojik yan etkiler tedavinin devamına engel değildir, ancak bazı hastalarda doz azaltımı gerekebilir. Tedavi sırasında hemogram değerlerindeki en belirgin azalma tedavinin ikinci ve üçüncü aylarında gelişmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR: The biological basis for the clinical use of interferon. J. Hepatol 1990, 11 (Supp 1):5-10.
2. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. N Eng J Med, 1989, 321: 1501-1506.
3. Fried MW, Hoofnagle JH: Therapy of hepatitis C. Semin Liver Dis 1995, 15: 82-91.
4. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al: The risk factor for the development of thyroid disease during interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1994, 89:399-403.
5. Quesada, JR: The interferon system, 1. Baskı, s.415, 1987, Univ. Of Texas Press, Austin.
6. Dianzani F: The interferon system, 1. baskı, s. 65, 1993, Health Sciences Press, London.
7. Duche A, Decocq G, Capron CD, Andrejak M: Evaluation of side effects of interferon-alpha in 72 patients treated for chronic active hepatitis C. Therapie, 1995, 50 (5): 419-423.
8. Colomboto P, Oliveri F, Leandro G, Baldi M, Capalbo M, Rocca G, et al: Platelet and white blood cell counts during therapy with different types of alpha interferon in patients with chronic viral hepatitis. Ital J Gastroenterol - Hepatol, 1997, 29(5): 441-447.