

## KRONİK C HEPATİTLİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA ALFA İNTERFERON TEDAVİSİNİN YERİ

Fatih Beşışık\*, Salih Türkoğlu\*\*, Sabahattin Kaymaköğlü\*, Mürvet Boğazcı\*\*, Levent Erdem\*, Mehmet Sever\*\*\*, Alaettin Yıldız\*\*\*, Selim Gürel\*, Yılmaz Çakaloğlu\*, Atilla Ökten\*, Selim Badur\*\*

### ÖZET

Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında Hepatit C virusu (HCV) infeksiyonu % 14-80 arasında değişen prevalans ile oldukça sık olarak karşılaşılan bir problemdir. Çalışmamızda bu hasta grubunda standart alfa interferon tedavisinin (Alfa 2 interferon, haftada 3 kez 3 milyon ünite) etkinliği araştırılmış ve serum aminotransferazları normalin en az iki katı yüksek 15 hemodiyaliz hastası (11 erkek, 4 kadın, ortalama yaş: 34.4 ± 9.3 yıl, ortalama hemodiyaliz süresi: 22.6±9.8 ay, ortalama transfüzyon sayısı: 4.1±3.5 Ünite, 5 kronik persistan hepatit, 10 kronik aktif hepatit) ve 20 non-üremik kontrol hastası (11 erkek, 9 kadın, ortalama yaş: 44.9±8.3 yıl, 20 kronik aktif hepatit) çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi öncesinde ve sonrasında nested-PCR ile HCV RNA aranmış, serum ALT ve AST düzeylerinin normalleşmesi tam yanıt olarak değerlendirilmiştir. Biyoşimik yanıt hemodiyaliz grubunda % 80, kontrol grubunda % 35, virolojik yanıt (serum HCV RNA negatifleşmesi) hemodiyaliz grubunda % 20, kontrol grubunda % 8 olarak bulunmuş; HCV hepatitli hemodiyaliz hastalarında alfa interferonun etkin bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:**Hemodiyaliz, HCV infeksiyonu, alfa interferon

### SUMMARY

#### *Treatment of Chronic Hepatitis C with Alpha Interferon in Hemodialysis Patients*

Chronic HCV infection is a common problem in hemodialysis patients with 14-80 % prevalence rate in Turkey. We investigated the efficacy of standard treatment with alpha interferon (interferon alpha 2a) in this special subgroup of patients. 15 hemodialysis (11 male, 4 female, mean age: 34.3±9.3 years, mean hemodialysis duration: 22.6±9.8 months, mean transfusion number: 4.1±3.5 Units, 5 chronic persistent hepatitis, 10 chronic active hepatitis) and 20 non-uremic control (11 male, 9 females, mean age: 44.9±8.3 years, 20 chronic active hepatitis) patients with biopsy-proven chronic HCV hepatitis and serum ALT levels of at least two times above the upper limit were included to the study. HCV RNA was detected with nested-polymerase chain reaction, before and at the end of the therapy (Interferon alpha 2a at a dose of 3 million units three times per week for six months). The response was defined as a normalization of serum ALT and AST levels at the end of the treatment. Biochemical response rates were 100 % (5 of 5 patients) and 70 % (7 of 10 patients) in hemodialysis patients with chronic persistent and chronic active hepatitis patients, respectively. This rate was 35 % in control group. Virologic response (negative serum HCV RNA) was obtained in 20 % (3 patients) of hemodialysis and 8 % (1 patient) of control-patients. We conclude that alpha interferon in standart doses is efficient in the treatment of uremic patients with chronic hepatitis C, if the goal is supression of active disease with comparable results to the non-uremic group. Eradication of virus is not achievable in most patients and mild histologic disease may be the most significant determinant for the complete response.

### GİRİŞ

Ülkemizde 1993 yılı sonu itibari ile 5400 hemodiyaliz hastası bulunmakta olup HCV prevalansı farklı merkezlerde % 14-80 arasında değişmektedir (1). Türkiye'de, 31 hemodiyaliz merkezinde 1190 hastayı içeren bir çalışmada, 573'ünün (% 48.2) anti-HCV seropozitif olduğu saptanmış, serum ALT düzeyi yüksekliği, anti-HCV pozitif grupta % 41.2, anti-HCV negatif grupta ise % 16.9 oranında bulunmuştur (2). Kendi merkezimizde koagülasyon parametreleri biyopsi yapmaya uygun, HCV hepatitli 30 hemodiyaliz hastasının (18 erkek, 12 kadın, ortalama yaş: 42.3±9.8 yıl, ortalama hemodiyaliz süresi: 25.4±8.2 ay), karaciğer biyopsilerinde 3 (% 10) hastada minimal değişiklikler, 6 (% 20) hastada reaktif hepatit, 11 (% 37) hastada kronik persistan hepatit, 10 (% 33) hastada ise kronik aktif hepatit saptanmıştır.

Bu hastalardaki HCV infeksiyonu özellikle transplantasyon adayı olarak değerlendirmeye alındıklarında sorun olarak kabul edilmekte, çoğu merkez HCV infeksiyonlu olguları adaylıktan çıkarmaktadır. Kendi ünitemizde yaklaşım tarzımız ise klinik ve biyoşimik olarak remisyonda olan ve histolojik incelemede kronik aktif hepatit ve/veya siroz saptanmamış olguların, HCV replikasyon durumuna bakmaksızın transplantasyon adayı olarak değerlendirilmesi şeklindedir. Ekim 1993'den itibaren ise biyoşimik aktivitesi olan ve karaciğer biyopsisinde siroz saptanmamış kronik HCV hepatitli hastalar alfa interferon tedavi protokolüne alınmıştır.

Alfa interferon, kronik HCV hepatitinin tedavisinde etkinliği gösterilmiş tek ilaç olmakla birlikte hemodiyaliz hastalarını da içeren, immün yetersizlikli hastalarda

\* İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

\*\* Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı

\*\*\* Nefroloji Bilim Dalı

ki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada kronik HCV hepatitli, renal transplantasyon adayı hemodiyaliz hastalarında alfa interferon tedavisinin etkinliği araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Karaciğer biyopsilerinde kronik hepatit saptanmış ve serum ALT veya AST düzeyleri normalin en az 2 katı yüksek, koagülasyon parametreleri biyopsi yapmaya uygun, renal transplantasyon adayı, HCV hepatitli 15 hemodiyaliz hastası (11 erkek, 4 kadın, ortalama yaş: 34.4±9.3 yıl, ortalama hemodiyaliz süresi: 22.6±9.8 ay, ortalama transfüzyon sayısı: 4.1±3.5 ünite) çalışmaya alındı. BUN ve kreatinin düzeyleri normal sınırlardaki, kronik HCV hepatitli 20 hasta ise (11 erkek, 9 kadın, ortalama yaş: 44.9±8.3 yıl) kontrol grubunu oluşturdu. Kronik karaciğer hastalığının HCV dışı sebeplerinden birinin varlığı saptanan, otoantiklorları (ANA, SMA, LKMI) pozitif olan ve hamile olan olgular çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların şikayetleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Kan sayımı, kanama ve protrombin zamanı, biyoşimik tetkikler standart yöntemler ile yapıldı. Anti-HCV "Abbott HCV 2.0 enzyme immunoassay" kiti kullanılarak ikinci kuşak ELISA ile test edildi. Pozitif sonuçlar "Chiron RIBA HCV test system-second generation assay" kiti ve ikinci kuşak RIBA ile doğrulandı. Fakültemizin Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalında gerçekleştirilen HCV RNA araştırması "5'-noncoding" bölgesinden elde edilen "primer" ların kullanıldığı "nested reverse transcription" ve "polymerase chain reaction" (nested RT-PCR) ile tedaviden önce ve 6. ayda gerçekleştirildi. Karaciğer biyopsileri ilaç başlamadan önceki 1 ay içinde ve hemodiyaliz hastalarının 9'unda, kontrol grubundaki hastaların ise tamamında tedavinin tamamlanmasından sonraki 15 gün içinde yapıldı. Hemodiyaliz grubundaki 6 hastada ise kanama zamanının 10 dakikadan daha uzun olması sebebi ile tedavi sonrası karaciğer biyopsisi yapılamadı.

Hemodiyaliz hastalarına diyaliz seansını takiben alfa interferon 2a (Roferon) haftada 3 defa 6 ay süre ile yüzeysel intramusküler veya subkutan olarak uygulandı. Hastalar tedavi sırasında ilk ay 15 günde bir, daha sonra ayda bir olmak üzere kontrole çağrıldı. Kontrollerde şikayetler kaydedildi; kan sayımları, glukoz, BUN, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri olarak alkalen fosfat (AP), gamma-glutamiltanspeptidaz-(GGT), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin, albumin ölçümleri tekrarlandı. Trombosit sayısı 50 000 in altına veya hemoglobin değeri demir veya rekombinan eritropoietin (Eprex) desteğine rağmen 6 g/dl veya altına düşen olgularda tedaviye 15 gün süre ile ve bu değerler yükselene kadar ara verildi. İnterferon tedavisi tamamlandığında ALT ve AST düzeyleri normalleşen olgular tedaviye yanıtı olarak kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi klinik ve laboratuvar bulguları.

	Hemodiyaliz grubu	Kontrol grubu
Vaka sayısı	15	20
E/K	11/4	11/9
Yaş ortalaması (yıl)	34.4±9.3	44.9±8.3
Alkalen fosfat (IU/l)	108.4±54.8	110.6±36.0
AST (Ü/l)	98.7±31.3	145.5±68.2
ALT (Ü/l)	155.5±75.5	167.6±74.4
Total bilirubin (mg/dl)	0.9±0.4	0.9±0.8
Albumin (g/dl)	3.8±0.6	3.6±0.4
G. globulin (g/dl)	1.7±0.3	2.0±0.5
Kronik persistan hepatit	5	0
Kronik aktif hepatit	10	16
Sirotik KAH	0	4

(Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir)

## BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların tedavi öncesi klinik, laboratuvar ve karaciğer biyopsi bulguları Tablo 1'de görülmektedir. Hemodiyaliz hastalarında ortalama transfüzyon sayısı 4.1 ± 3.5 ünite (0-10), ortalama hemodiyaliz süresi 22.6±9.8 ay (7-36) olarak bulunmuştur. Bu gruptaki 3 hastada transfüzyon hikayesi söz konusu değildir. Kontrol grubundaki sirotik KAH'li 4 olaydan ikisinde gastroskopik muayenede "grade 1" özofagus varisleri saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastalarda HCV'nin muhtemel bulaşma yolu olarak 4 hastada dış tedavisi, 4 hastada cerrahi girişim, 3 hastada kan transfüzyonu öyküsü tespit edilmiş, 9 (% 45) olguda ise herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır. Altı aylık interferon tedavisinin sonunda hemodiyaliz grubundaki kronik persistan hepatitli hastaların tümünde (5 de 5), kronik aktif hepatitli 10 hastanın ise 7'sinde (% 70) tam yanıt elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran % 35 (20'de 7) dir. Kontrol grubundaki sirotik kronik aktif hepatitli hastaların tümü (4'de 4) cevapsızdır. Her iki grupta da tam cevaplı hastaların serum aminotransferaz düzeylerinin en geç 12. haftada normalleştiği dikkati çekmiştir. Yanıtı ve yanıtı olmayan olgular arasında yaş, cins, başlangıç ALT-AST değerleri, hemodiyaliz süresi ve transfüzyon sayısı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Başlangıçta tüm hastalarda HCV RNA pozitif iken, 6. ayda hemodiyaliz grubunda 3 hastada (% 20), kontrol grubunda ise 1 hastada (% 8) HCV RNA negatifleşmiştir. Bu hastaların tümünde serum aminotransferazları normalleşmiştir. Kontrol karaciğer biyopsisi hemodiyaliz grubundaki hastaların dokuzuna, kontrol grubundaki hastaların ise 13'üne yapılabilmemiş; hepatik aktivite indeksinin hemodiyaliz hastalarının 8'inde (tümü tam yanıtı olmayan hastalar), kontrol vakalarının 9'unda (6'sı tam yanıtı olmayan) azaldığı saptanmıştır. Diğer olgularda ise hepatik aktivite indeksi değişmemiş veya artmıştır.

Tedavi sırasında tüm hastalarda injeksiyondan sonra 12-24 saat devam eden halsizlik, ateş, adale-eklem-baş

ağrıları meydana gelmiş, bu semptomlar ilk injeksiyonda çok belirgin iken, ikinci haftadan itibaren giderek azalmıştır. Hemodiyaliz grubundaki 2 (% 13) hastada gelişen derin anemi, 1 (% 6.6) hastada ise trombosit değerinin 50.000'in altına inmesi sebebi ile tedaviye 15'er günlük aralar verilmesi gerekmiş, bu bekleme döneminde sitopeniler gerilemiştir. Tedaviye aralar verilen bu 3 hastada da tam yanıt elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise birinde belirgin olmak üzere 3 (% 15) hastada saç dökülmesi, 2 (% 10) hastada libido azalması ortaya çıkmış, bunlar tedavinin sona ermesi ile birlikte düzelmiştir. Yan etkilerinden dolayı hiçbir hastada tedavinin kesilmesine gerek olmamıştır.

## TARTIŞMA

Bu çalışma standart dozda alfa interferon tedavisinin kronik hepatit C'li hemodiyaliz hastalarında, aktif hastalığın supresyonunda oldukça etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Kontrol grubuna göre elde edilen yanıtların anlamlı olarak daha iyi olması, muhtemel hastalık süresinin hemodiyaliz hastalarında daha kısa olması ve histolojik aktivitenin kontrol grubunda daha ileri olması (3, 4) ile açıklanabilir. Nitekim hemodiyaliz grubundaki kronik persistan hepatitli olguların tümü cevaplı iken, kontrol grubundaki sirotik kronik aktif hepatitli hastaların tümü tedaviye yanıtız bulunmuştur. Bunun yanı sıra ülkemizde nonüremik kronik HCV hepatitli hastaların büyük bölümünün Okamoto Tip II (Simmonds tip 1b) genotipli HCV ile infekte olduğu gösterilmiş iken (5, 6) hemodiyaliz hastalarının çoğunun tip I HCV ile infekte olduğu (7) bildirilmektedir. Bir kısım araştırmalar ise tip II HCV'nin diğer genotiplere göre daha yüksek HCV RNA düzeyi (viremi), daha sık siroz ve hepatosellüler karsinom gelişmesi ve interferon tedavisine daha düşük cevap ile birlikte olduğunu ileri sürmektedir (8-10). Bu hastalarda viremi miktarı ve virüs genotiplerini içeren tedavi çalışmaları, oldukça yol gösterici olacaktır.

Hemodiyaliz grubundaki hastaların büyük bölümünde (% 80) biyoşimik remisyon elde edilmesine karşılık, virolojik yanıt hastaların % 20'sinde sağlanabilmiştir. HCV enfeksiyonunun tedavisinde viral klirens için, 6 ay süre ile haftada 3 kez 3 milyon ünite olarak uygulanan standart doz, suboptimal olabilir. Bu konuda, tedavi öncesi viremi miktarını, HCV genotipini, hastalık süresini, ve karaciğer histolojisini göz önünde bulunduran doz ve tedavi süresi çalışmalarına gereksinim vardır.

Kronik HCV hepatitinin interferon ile tedavisinde diğer önemli bir sorun da tedavi kesilince hastalığın yeniden alevlenmesidir. Bizim hastalarımızın izlenme süresi, bu konuda fikir vermek için henüz yetersizdir. Ayrıca bu hastaların, transplantasyon sonrası immunosupresif tedavi altında nasıl bir gidiş göstereceklerini şimdiden kestirmek de güçtür. Ancak kendi serimizde transplantasyon öncesi karaciğer histolojisinde kronik

persistan hepatit veya daha hafif hastalık saptayıp biyoşimik remisyonunda transplantasyona verdiğimiz hastaların % 88'inde ALT ve AST transplantasyon sonrası da normal sınırlarda seyretmektedir. Bu konuda da yine viremi düzeyini, HCV genotipini ve karaciğer histolojisini göz önünde bulunduran çalışmalara gereksinim vardır.

İnterferon tedavisi, pahalı bir tedavi yöntemidir. İlaçla birlikte, tedavinin izlenmesi sırasında yapılan incelemeler maliyeti iyice arttırmaktadır. Dolayısı ile maliyet etkinliğinin olabilmesi için, hem hasta, hem de tedavi şeması (doz, süre, kombinasyon) seçimi doğru yapılmalıdır. Ülkemizde 1993 sonu itibari ile hemodiyaliz hastalarında 1 yıllık yaşam süresi % 54.6 (% 34-88), 5 yıllık yaşam süresi ise % 22.5 (% 12-40) dır. Bu oran canlıdan nakilli hastalar için ise 1 yılda % 88.8 (% 83-94), 5 yıl için ise % 59.9 (% 50-84) dur (1). Kendi ünitemizde ise 1 yıllık survi diyaliz hastalarında % 78, canlıdan nakilli hastalarda % 92; 5 yıllık survi ise diyaliz hastalarında % 48, canlıdan nakilli hastalarda % 82'dir (Alaeddin Yıldız ve ark.). Dolayısı ile HCV hepatitinin uzun doğal seyri de göz önünde tutulduğunda interferon tedavisi ancak transplantasyon aday hastalar için düşünülmelidir. Ülkemizde ise organ bulma güçlüklerinden dolayı hemodiyalize giren hastaların sadece % 6'sı transplantasyona verilebilmektedir (1).

Bu konuda yapılması gereken çalışmalardan bir tanesi de HCV hepatitinden primer korunmadır. Bizim kendi verilerimiz de dahil olmak üzere yapılan pek çok çalışmada hemodiyaliz süresi HCV bulaşmasında en önemli risk faktörü olarak gözükmektedir. Dolayısı ile organ vericisi olan hastalara bir an önce transplantasyon yapılmalıdır. Ülkemizde pek çok kan merkezinde HCV'nin rutin olarak aranmaması kan transfüzyonlarını diğer bir risk faktörü olarak ortaya çıkarmaktadır. Bu konuda gerekli önlemlerin alınmasının yanı sıra, üremik anemiye yönelik olarak kan transfüzyonlarının yerine eritropoietin tedavisinin yapılması koruyucu olacaktır. Hemodiyaliz ortamında geçen sürenin bulaşmada en önemli faktör olması diğer koruyucu önlemlerin de gerekliliğini vurgulamaktadır. Her günün sonunda tüm monitörlerin ve yerlerin hipoklorit solüsyonu ile şimik sterilizasyonu, fistül klampının glutaraldehid ile sterilize edilmesi, bir hastaya kullanılan klamp, gazlı bez vs. nin diğer hastaya kullanılmaması, disposibl iğne, şırınga ve diyaliz kitlerinin kullanılması, personelin her hastaya ait işleminden sonra eldiven değiştirilmesi bulaşmayı en aza indirecektir (11, 12). Özetle, hemodiyaliz hastalarında bir an önce primer korunmaya önem verilmelidir. HCV enfeksiyonu yerleşmiş ve kronik hepatite yol açmış hastalarda ise interferon tedavisi viremi düzeyine minimal etkisine rağmen hastalığın aktivitesini baskılayabilmektedir. Bu hastalarda transplantasyon sonrasındaki gidişinin izlenmesi hastalığın patogenezi konusunda da yol gösterici olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon 1992-1993 (Registry 1992-1993), Türk Nefroloji Derneği Yayınları No: 6
2. Akpolat T, Arık N, Günaydın M ve ark: Türkiye'de Hemodiyaliz Hastalarında HCV sorunu. XI. Ulusal böbrek hastalıkları, diyaliz ve transplantasyon kongresi 11-14 Ekim 1994, Samsun, Kongre kitabı, sayfa: 1
3. Hoofnagle JH. Treatment (hepatitis C). In Zuckerman AJ, Thomas HC (eds), Viral Hepatitis. Scientific basis on Clinical Management p. 303-312, 1993, Churchill-Livingstone, London.
4. Trepo C, Habersetzer F, Bailly F, et al. Factors of response to antiviral treatment in chronic hepatitis C, in Miquiet JP, Dhumeaux D (eds) Progress in Hepatology 93, p 69-77, 1993, John Libbey Eurotext, Paris
5. Uzunlumoğlu Ö, Mayumi M, Çetinkaya H ve ark. Türkiye'de hepatit C virus genotipleri I. Ulusal hepatoloji kongresi, 2-4 Haziran 1995, İstanbul, Kongre kitabı (baskıda)
6. Abacıoğlu H, Akbaylar H, Tankurt E ve ark. Hepatit C virus genotipleri I. Ulusal hepatoloji kongresi, 2-4 Haziran 1995, İstanbul, Kongre kitabı (baskıda)
7. Sungur C, Akpolat T, Arık N. Hemodiyaliz hastalarında nozokomiyal C hepatit infeksiyonunun moleküler epidemiyolojisi. XI. Ulusal böbrek hastalıkları, diyaliz ve transplantasyon kongresi 11-14 Ekim 1994, Samsun, Kongre kitabı, sayfa: 12
8. Qu D, Li JS, Vitvitski L, et al. Hepatitis C virus genotypes in France: comparison of clinical features of patients infected with HCV type I and type II. J Hepatol, 1994, 21: 70-75
9. Takada N, Takase S, Takada A, Date T. Differences in the hepatitis C virus genotypes in different countries. J Hepatol, 1993, 17: 277-283.
10. Voshioka K, Kakumu S, Wakita T, et al: Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon alpha therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus. Hepatology, 1992, 16: 293-299.
11. Heptonstall J, Mortimer PP. New virus, old story. Lancet, 1995; 345: 599-600.
12. Fabrizi F, Lunghi G, Guarnori I, et al. Incidence of seroconversion for hepatitis C virus in chronic haemodialysis patients: a prospective study. Nephrol Dial Transplant, 1994, 9: 1611-1615.