

# Akut Viral Hepatit C'de İnterferon Alfa 2b Tedavisi: İki Yıl Takip Edilen Yedi Olgu

Taner YILDIRMAK<sup>1</sup>, Funda ŞİMŞEK<sup>1</sup>, Fatma YÜKSEL<sup>1</sup>, Lütfü SAVAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

## ÖZET

*Bu çalışma, interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) 2b tedavisinin akut viral hepatit C olgularındaki etkisini değerlendirmek amacıyla yapıldı. 1999-2001 yılları arasında kliniğimizde akut viral hepatit C saptanan yedi hasta tedavi sonrası iki yıl takip edilerek değerlendirildi. Olguların beşi erkek, ikisi kadın olup, yaş ortalaması 37.8 + 9.7 yıl idi, altısında parenteral, birinde nonparenteral risk mevcut olup, bir hastada risk faktörü belirlenemedi. Olguların hastaneye yatış ortalama AST değeri 712 IU/mL, ALT değeri 794.4 IU/mL, total bilirubin değeri 6.3 mg/dL olarak saptandı. Hastalara akut dönemde ilk üç ay içinde ilk beş gün 5 MU/gün, daha sonra haftada üç gün 3 MU IFN- $\alpha$  2b tedavisi altı ay süreyle uygulandı. İki yıl izlenen olguların altısında kalıcı yanıt gelişti, birinde sekizinci ayda nüks nedeniyle IFN + ribavirin tedavisi uygulandı ve kalıcı yanıt elde edildi. Akut viral hepatit C'de IFN monoterapi tedavi başarıları %85.7 bulundu.*

**Anahtar Kelimeler:** Akut viral hepatit C, IFN- $\alpha$  2b tedavisi.

## SUMMARY

### Interferon Alpha 2b Therapy in Acute Viral Hepatitis C: Two Years Followed Up of Seven Cases

*This study was an aim to demonstrate the efficacy of interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) 2b treatment in cases of acute viral hepatitis C. Between 1999-2001, seven cases who were diagnosed with acute viral hepatitis C in our department were followed up for a period of two years. There were five males and two females in the group. The average was 37.8 + 9.7 years. Six cases had parenteral and the other one had non-parenteral risk, while the risk could not be identified in one case. Mean AST level was 712 IU/mL and ALT level was 794.4 IU/mL, and total bilirubin level was 6.3 mg/dL. During the acute phase of their disease, in the first three months the patients received 5 MU/day IFN- $\alpha$  2b for the first five days, continued 3 MU/day for three days a week for six months. The patients were followed up for two years. Six cases had sustainable response, one case had a recurrence on the 8<sup>th</sup> month and received IFN + ribavirin treatment which resulted sustainable response. The success rate of interferon monotherapy (virological and biochemical response) was found to be 85.7% for acute viral hepatitis C.*

**Key Words:** Acute hepatitis C, IFN- $\alpha$  2b therapy.

## GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV)'nün neden olduğu C tipi viral hepatit dünyanın başlıca sağlık problemlerinden biridir. Yaklaşık 200 milyon kişi HCV ile in-

fektedir. Dünyada HCV'ye bağlı kronik hepatit prevalansı ortalama %3 civarında olup, ülkemizde bu oran yaklaşık %1'dir (1). HCV'nin önemli özelliklerinden biri oldukça yüksek oranlarda



kronikleşmesi (yaklaşık %80) diğeri ise akut enfeksiyonun asemptomatik seyretmesidir. Kronik dönemde interferon (IFN) kullanımı yaygın olmakla birlikte kalıcı yanıt oranı düşüktür. IFN + ribavirin kombinasyon tedavisi ile kalıcı yanıt oranlarında monoterapiye göre iki-üç kat artış sağlanmıştır (2). Akut viral hepatit C tedavisinde, bu konu ile ilgili geniş prospektif araştırmaya göre IFN- $\alpha$  monoterapisi son derece etkilidir ve yüksek kalıcı yanıt sağlamaktadır (3). Bu çalışmada, 1999-2001 yılları arasındaki iki yıllık dönemde kliniğimizde akut viral hepatit C saptanarak tedavi ve takip edilen yedi hasta risk faktörleri, IFN- $\alpha$  2b tedavi uygulaması, yan etki ve kalıcı cevap oranları açısından değerlendirildi.

#### MATERYAL ve METOD

1999-2001 yılları arasında kliniğimize başvuran yedi akut viral hepatit C'li hasta tedavi protokolüne uygun bulundu. Olgu seçiminde hastalar son dört ay içerisinde bilinen veya şüpheli bulaş öyküsü olan, serum alanin aminotransferaz düzeyi normalin üst limitinden 8-10 kat fazla olan, anti-HCV ile HCV-RNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitif veya izole HCV-RNA PCR pozitifliği yanında diğer hepatit markerları ve anti-HIV negatif olan hastalar değerlendirmeye alındı. Hastaların serum albumin, kreatinin, kan şekeri, TSH düzeyleri normal bulundu. Yaşları < 18 veya > 65 olanlar, pozitif otoimmün markerları olan, toksik hepatit anamnez ve bulguları, ciddi psikiyatrik bozukluğu olup, karaciğer ultrasonografisinde kronik parankim hastalığı olanlar veya ek hastalığı bulunanlar (kronik akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, kardiyovasküler sistem hastalığı, malignite, malabsorbsiyon gibi) tedaviye alınmadı. Tedavi öncesinde hastalara tedavinin amacı, beklenen yarar ve sakıncaları anlatılarak yazılı onayları alındı. Akut semptomları ortaya çıktıktan sonra ilk üç ay içinde tedaviye başlandı. İlk beş gün 5 MU/gün, sonra haftada üç gün 3 MU IFN- $\alpha$  2b tedavisi altı ay süreyle uygulandı. Tedavi başladıktan sonra 15. gün, 1, 2, 6 ve 12. aylarda kan sayımı, karaciğer enzimleri, 1., 3. ve 6. aylarda anti-HCV ve HCV-RNA test edilerek tedaviye cevap ve yan etkiler yönünden takipleri yapıldı. Hastalar tedavi sonrası altı aylık aralıklarla iki yıl izlendi.

#### BULGULAR

Çalışma kapsamındaki yedi olgunun beşi erkek, ikisi kadın olup, yaş ortalaması 37.8 + 9.7 yıl idi.

Anamnezlerinde risk faktörü olarak beşinde parenteral (ikisinde operasyon + transfüzyon, birinde

de transfüzyon, birinde diş çekimi, birinde endoskopik girişim), birinde nonparenteral seksüel risk mevcut olup, bir olguda risk faktörü belirlenemedi. Hastaların altısında halsizlik, bulantı, kusma ve ikter gibi akut viral hepatit semptomları vardı. Serum ortalama ALT ve AST düzeyleri sırası ile 794.4 IU/mL, 712 IU/mL, ortalama total bilirubin 6.3 mg/dL idi. Tanısal incelemelerde hastalardan beşinde anti-HCV pozitif, ikisinde anti-HCV negatif, tümünde PCR ile HCV-RNA pozitif bulundu (Tablo 1). Diğer akut viral hepatit markerları negatifti. Semptomlar çıktıktan sonra tedaviye alınan hastalar protokole göre takibe alındı. Tedavinin ikinci ayında hastaların hepsinde serum transaminazları normale döndü, üçüncü ayda hastaların dördünde HCV-RNA negatif bulundu, IFN tedavisini hematolojik yan etkiler nedeni ile tolere edemeyen bir hastanın beşinci ayda tedavisi kesildi. Diğer hastalarda tedavi kesilmesini veya doz azaltımını gerektirecek yan etki gözlenmedi, altıncı ay sonunda ise tedavisi erken kesilen hasta dahil tüm hastalarda transaminazlar normal, HCV-RNA negatif idi. Kalıcı yanıt açısından iki yıl izlenen hastaların sadece birinde HCV-RNA dalgalanma gösterip, transaminazlar sekizinci ayda tekrar yükseldi. Nüks kabul edilen bu vakanın genotip 1b olduğu belirlendi. Altı ay IFN + ribavirin tedavisi verildi ve kalıcı yanıt sağlandı. Yedi hastanın altısında tedavi sonrası birinci yılda transaminazlar normal, HCV-RNA negatif bulundu (Tablo 1). İkinci yıl sonunda yapılan kontrolde nüks gözlenmedi. Akut viral hepatit C'de IFN monoterapi tedavi başarısı ve kalıcı yanıt oranı %85.7 bulundu. Hastaların birinde anti-HCV'nin de negatifleştiği gözlemlendi.

#### TARTIŞMA

Akut hepatitler arasında hepatit C oranı %2.8 olup, bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda %1.9-7.5 arasında bildirilmektedir (4-7). Akut hepatit C'li olguların IFN tedavisine iyi yanıt verdiği, bu nedenle akut dönemde tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (3,8). HCV enfeksiyonunda akut hepatitin tanısına yönelik immünglobulin M (IgM) antikorlarının saptanamayışı, anti-HCV IgG pozitifliğinin erken dönemde belirlenemeyişi, HCV-RNA'nın kronik aktif enfeksiyonda da pozitif bulunması akut-kronik enfeksiyon ayrımında güçlüğüne yol açmaktadır (9). Bu çalışmada akut viral hepatit C tanısı; akut hepatit semptomlarının varlığı, karaciğer fonksiyon testlerinde 8-10 kat yükselme, maruziyet öyküsü, anti-HCV pozitifliği, PCR ile HCV-RNA pozitifliği saptanması ile konulmuştur.

**Tablo 1.** Olguların başlangıç laboratuvar değerleri ve tedavi sonuçları.

Yaş-cinsiyet	Anamnez	ALT-AST düzeyleri* (IU/mL)	Total bilirubin (mg/dL)	Anti-HCV/HCV-RNA	Sonuç
20-E	Bir ay önce bıçaklanma, nefrektomi + transfüzyon	760-1040	1.4	Pozitif/pozitif	Nüks Kombine tedavi ile şifa
32-K	2.5 ay önce trafik kazası, splenektomi + transfüzyon	305-303	4.1	Negatif/pozitif	Şifa (yan etki nedeniyle beşinci ayda IFN kesildi)
44-K	Üç ay önce endoskopik girişim	747-576	6.8	Pozitif/pozitif	Şifa
48-E	Yok	1220-1110	12.0	Pozitif/pozitif	Şifa
43-E	İki ay önce anal fissür operasyonu	850-743	6.8	Negatif/pozitif	Şifa
31-E	İki ay önce dış çekimi	1680-1135	7.0	Pozitif/pozitif	Şifa
47-E	Eşinde kronik HCV enfeksiyonu var	1560-1764	6.3	Pozitif/pozitif	Şifa

\* İlk iki ölçüm değerleri.

Akut C hepatiti sıklıkla latent-aseptomatik seyri takiben hastaların çoğunda (> %80) kronikleşir ve eradikasyonu zordur (10). Erken dönemde tedavinin kronik enfeksiyona ilerlemeyi önleyebileceği iki kanıt ile desteklenmektedir. Birincisi edinsel immünyetmezlikli hastalarda antiretroviral tedavi viral yükü azaltarak hastanın immün sisteminin viral replikasyonu kontrol etmesine izin verir. İkincisi; lenfositik koriomenenjit virüs enfeksiyonunda (murin model) viral yükün erken kontrolü konağın immün sisteminin virüsü temizlemesini sağlayarak kronik enfeksiyon gelişimini önler (3).

Yapılan öncü çalışmalarda akut hepatit C tedavisinde IFN- $\alpha$  monoterapisinin hemen hemen hastaların tamamında iyileşme sağlayarak kronikleşmeyi önlediği gösterilmiştir. Jaeckel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 44 hastalık seride IFN- $\alpha$  2b monoterapisini ilk dört hafta 5 MU, sonraki 20 haftada ise 5 MU haftada üç gün uygulayarak %98 oranında kalıcı yanıt sağlamışlardır (3).

Yaptığımız çalışmada olgu sayımız az ise de akut hepatit C tedavisinde IFN'nin yüksek başarı oranı (%85.7) olduğunu gözlemledik.

#### KAYNAKLAR

1. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). *Viral Hepatit 2001*. 1. baskı. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 2001.
2. Manns MP, Hatchison JG, Gordon SL, et al. Peginterferon alpha 2b plus ribavirin compared with interferon alpha 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
3. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha 2b. *N Engl Med* 2001; 345: 1452-7.
4. Çolpan A, Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Eren S. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8: 20-4.
5. Yamazhan T, Arda B, Tunçel M ve ark. Akut hepatitli olgularımızın değerlendirilmesi: Retrospektif bir inceleme. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 7: 379-82.
6. Göktaş P, Özsoy G, Dağ Z, Ertem ZA, Karagül E, Özyürek S. Akut viral hepatitli olgularda etiyolojik dağılım. III. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu ve Kongre Kitabı.
7. Taşova Y, Saltoğlu N, İnal AS, Yılmaz G, Dündar İH. Akut viral hepatit: 66 olgunun değerlendirilmesi. III. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu Program ve Kongre Kitabı. 7-9 Kasım, Ankara, 1996: 5.



8. Leblebicioğlu H, Bayırlı D, Esen S, Sunbul M, Eroğlu C. Treatment of acute hepatitis C virus infection with interferon-2 alpha and ribavirin: Case report and review of the literature. *Ann Clin Microbiol Antimicrobials* 2002; 1: 3.
9. Orland J, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 321-7.
10. Şentürk H. Hepatit C'de klinik bulgular ve tanı. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit 2003. 1. baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği. 2003 Değerlendirilmesi, 1996: 1.*

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Taner YILDIRMAK

Hostes Rona Altınay Sokak No: 77/5

Teşvikiye, İSTANBUL

e-mail: tanery@isbank.net.tr