

Çocukluk çağında kronik hepatit B enfeksiyonunun interferon-alfa ile tedavisi

Mukaddes Kalyoncu¹, Embiya Dilber¹, Nilgün Yarış¹, Ayşenur Ökten²

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediatric Yardımcı Doçenti, ²Pediatric Profesörü

SUMMARY: Kalyoncu M, Dilber E, Yarış N, Ökten A. (Department of Pediatrics, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey). The results of interferon alpha treatment of chronic hepatitis B infection in children. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 211-215.

Chronic hepatitis B infection has a high risk concerning morbidity and mortality. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma are the most important complications. Interferon alpha reduces these complications and mortality. In this paper, we aimed to evaluate epidemiological characteristics and response to six-month interferon alpha treatment (5 MU/m², three times a week by subcutaneous injections) in children with chronic hepatitis B infection. A retrospective analysis of 28 cases admitted to our department were performed. Children tolerated the therapy well. Response to therapy was found in 32% of cases. Nonresponders had a histologically low hepatic activity index, low serum transaminase levels and high levels of hepatitis B virus DNA. We suggest that these patients must be treated with a higher dosage or that treatment must be of longer.

Key words: chronic hepatitis B, interferon alpha, children.

ÖZET: Kronik hepatit B enfeksiyonu, mortalite ve morbiditesi yüksek, siroz ve hepatosellüler karsinoma gibi komplikasyonları olan önemli bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda interferon-alfa ile tedavinin komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Bu yazıda altı ay süreyle 5 milyon ünit/m² haftada üç gün, subkütan interferon-alfa tedavisinin sonuçları değerlendirildi. Ocak 1996 ve Ocak 2000 tarihleri arasında kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı almış, tedavi öncesi ve sonrası en az altı ay süreyle izlenen 28 hastanın retrospektif analizi yapıldı. Hastaların tedaviye uyumu iyi idi. Tedaviye yanıt oranı %32 bulundu. Tedaviye yanıt vermeyenler, özellikle histolojik olarak hepatik aktivite indeksi ile serum transaminaz düzeyleri düşük ve HBV DNA düzeyleri yüksek olan vakalardı. Tedaviye yanıtı olmayan vakalarda farklı tedavi seçeneklerinin (uzun süre ya da yüksek doz gibi) uygulanabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: kronik hepatit B enfeksiyonu, interferon-alfa.

Kronik hepatit B yüksek mortalite ve morbiditesi olan bir hastalık olup siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma en önemli komplikasyonları arasında yer alır. Bu riskler nedeniyle etkin bir tedavi büyük önem taşımaktadır. İnterferon-alfa kronik hepatit B enfeksiyonunda değişik süre ve dozlarda kullanılan, etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır¹⁻⁷.

Bu çalışmada, bölümümüzde kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı almış, yaşları beş ile on yedi yıl arasında değişen 28 hastanın altı ay süreyle verilen interferon-alfa tedavisine yanıtı ve literatür bilgileriyle uyumu değerlendirildi.

Materyal ve Metot

Ocak 1996 ve Ocak 2000 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Pediatri Bölümü'ne getirilen kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı almış, altı ay süreyle interferon-alfa tedavisi verilen, tedavi öncesi ve tedavi sonrası en az altı ay süreyle izlenen 28 hastanın retrospektif analizi yapıldı. En az altı ay süreyle transaminazları normalin en az 1.5 katı olan, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B "e" antijeni (HBeAg), hepatit B "core" antikoru (antiHBc Ig) ve hepatit B virusu (HBV) DNA (HBV DNA) titreleri

pozitif ve karaciğer biyopsisinde kronik hepatitle uyumlu bulguları olan hastalara kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı konmuştu.

Anti-hepatit C virusu, anti- "human immun deficiency virus" (HIV) ve anti-hepatit D virusu pozitif olanlar, başka bir nedenle steroid tedavisi almış olan hastalar ve beraberinde sistemik hastalığı ya da immün yetmezliği olanlar değerlendirilmeye alınmadı. Hastane kayıtlarından hastaların yaşları, cinsiyetleri, başvuru semptom ve bulguları, tedavi öncesi ve sonrasında serum transaminaz düzeyleri, HBV enfeksiyonu göstergeleri (marker) ve HBV DNA düzeyleri ve tedavinin yan etkileri öğrenildi. Hepatit göstergeleri ELISA, HBV DNA ise PCR yöntemi ile bakıldı. Tedavinin bitiminde ve tedaviden altı ay sonra hepatit göstergeleri ve HBV DNA düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası izlem süresi kaydedildi. İnterferon alfa, tüm hastalara 5 MÜ/m² olacak şekilde (MÜ = milyon ünite), haftada üç gün subkutan olarak altı ay süreyle verilmişti. Tam yanıt karaciğer enzimlerinin normale dönmesi, HBV DNA ve HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe'nin serokonversiyonu; kısmi yanıt ise HBV DNA ya da HBeAg'nin negatifleşmesi ya da anti-HBe'nin serokonversiyonu olarak değerlendirildi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak verildi. İstatistik analizler Student t testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Yaşları beş ile 17 yıl arasında değişen (6.9 ± 3.3 yıl), interferon-alfa tedavisi alan, kronik hepatit B enfeksiyonu olan 28 hasta değerlendirildi. Hastaların 13'ü (%46.4) kız, 15'i (%53.6) erkek idi.

Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde on dört hasta (%50) ailede hepatit B enfeksiyonu ya da taşıyıcısı olması nedeniyle inceleme yapılmak amacıyla başvurmuştu. Hastaların ancak altısında (%22) sarılık öyküsü vardı. Dört hasta (%14) aşı yaptırmak amacıyla, iki hasta ise ameliyat öncesi inceleme yapılırken belirlenmişti. İki hastadan biri iştahsızlık, diğeri ise terleme yakınmasıyla başvurup değerlendirildiğinde hepatit B enfeksiyonu olduğu anlaşılmıştı.

Hastalar tedavi öncesi altı ile 36 ay arasında değişen sürelerde (13.4 ± 10.5 ay) izlenmişti.

Alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) düzeyleri normalin en az 1.5 katı olduğunda (>60 IU/L), HBV DNA yüksek olduğunda karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Üç hasta dışında tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı. Knodell skoru ile hepatik aktivite indeksi belirlenerek değerlendirilen biyopside, kronik hepatitle uyumlu bulgular vardı. Knodell skoru üç ve üzeri olan hastalar tedaviye alındı. İnterferon-alfa tüm hastalara 5 MÜ/m², haftada üç gün subkutan olarak verildi. Tedavi sırasında ilk ay haftada bir, daha sonra ayda bir lökosit sayısı, ayda bir karaciğer fonksiyon testleri ve üç ayda bir hepatit göstergeleri ile HBV DNA düzeylerine bakılmıştı. Tedavi bitiminden sonra altı ayda bir yapılan incelemeler tekrarlandı. Tedavi başlangıcında hastalara antipiretik olarak 5 mg/kg nimesulid verildi. Hastaların beşinde 38°C'nin üzerinde ateş ve titreme görüldü. Total enjeksiyon bazında ilaca bağlı ateş %8 oranında görüldü. İki hastada lökosit sayısının düşüklüğü nedeniyle tedaviye on beş gün ara verilmesi gerekti, bunun dışında tedaviler kesintisiz olarak sürdürüldü. Diğer hemogram değerlerinde tedaviye bağlı önemli bir değişiklik gözlenmedi. Tedaviye ilişkin başka komplikasyon görülmeydi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları Tablo I'de gösterilmiştir. Tedavinin başlangıcında yüksek olan ALT ve AST düzeyleri tedavi sonrasında düşüş gösterdi. Tedavinin sonunda anti-HBe serokonversiyonu beş (%18) hastada gerçekleşti. Bu hastaların dördünde HBV DNA negatifleşti. Tedavinin başlangıcına göre HBV DNA titreleri değerlendirildiğinde tedavinin bitiminde belirgin düşme gözlemlendi ($p=0.002$). Hastaların HBV DNA değerleri, tedaviye yanıt verenlerde ortalama 53 ± 30 pg/ml bulundu. Sekiz hastada (%29) HBV DNA negatifleşti. Tedaviye kısmi yanıt oranı %18 iken tam yanıt oranı %14 idi. Sonuç olarak tedaviye yanıt oranı %32 bulundu.

Hastalar tedavi bitiminden en az altı ay sonra yeniden değerlendirildi. Hastaların tedavi sonrası izlem süresi altı ile 40 ay arasında (12.2 ± 12.7 ay) arasında değişiyordu. Tedavinin bitiminde elde edilen bu değerler, tedavi bitiminden sonraki altıncı ayda da benzer bulundu. Dört (%14) hastada ise tedavinin bitiminden sonraki izlemin 8-16 ayları arasında anti-HBe serokonversiyonu gözlemlendi. Bu hastaların HBV DNA düzeyleri de negatifleşti. Tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar Tablo II'de karşılaştırıldı. Tedaviye yanıt veren

Tablo I. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları

	Tedavi öncesi	Tedavi bitimi	Tedavi bitiminden sonra altıncı ay
ALT (IU/L)*	80±45 ^a (61-243)	53±38 ^b (4-154)	50±23 ^c (23-123)
HBV DNA* (pg/ml)	3806±2323 ^d (84-8234)	246±189 ^e (2-1347)	265±176 ^f (28-1160)
ALT normalleşen (%)	-	12 (42)	18 (64)
HBV DNA negatifleşen (%)	-	8 (29)	8 (29)
Anti-HBe pozitifleşen (%)	-	5 (18)	5 (18)
Anti-HBs pozitifleşen (%)	-	4 (14)	4 (14)
HBs negatifleşen (%)	-	6 (21)	6 (21)

* (ortalama ± standart sapma) Dağılım.

p (a, b) = 0.03, p (b, c) = 0.2, p (d, e) = 0.002, p (e, f) = 0.1.

Tablo II. İnterferon alfa tedavisine yanıt veren ve vermeyen hasta gruplarının tedavi öncesi ve tedavi bitimindeki laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Tedaviye yanıt (n=9)	Tedaviye yanıt yok (n=19)
Tedavi öncesi		
ALT (IU/L)	86-243 (98±54) ^a	61-113 (64±38) ^b
AST (IU/L)	75-164 (84±38)	62-101 (66±32)
HBV DNA (pg/ml)	84-1815 (816±246) ^c	1265-8234 (4386±2486) ^d
Knodell skoru	4-8	3-5
Tedavi bitiminde		
ALT (IU/L)	22-154 (65±43)	7-49 (32±24)
AST (IU/L)	58-159 (68±42)	23-58 (41±18)
HBV DNA (pg/ml)	2-89 (53±30) ^e	231-1347 (439±512) ^f

* ortalama ± standart sapma (dağılım).

p (a, b): 0.02, p (c, d): 0.003, p (e, f): 0.001.

vakaların yanıt vermeyen vakalara göre başlangıç transaminaz düzeyleri daha yüksek, HBV DNA titreri ise daha düşük bulundu (sırasıyla, $p=0.02$ ve $p=0.003$). Knodell skorlamasına göre değerlendirildiğinde tedaviye yanıt verenlerde enflamasyon skoru iki hasta dışında beş ve üzeri iken yanıt vermeyenlerde skor, üç ile beş arasında değişiyordu.

Tartışma

Kronik hepatit B enfeksiyonu aile içi bulaştırmacılığının, mortalite ve morbiditesinin yüksek olması ve giderek yaygınlaşması nedeniyle toplum sağlığı açısından önemini koruyan bir hastalıktır. Bilinen en önemli komplikasyonları siroz ve hepatosellüler karsinoma olup tedavide amaçlanan, bu komplikasyonlardan korunmak ya da en aza indirmektir¹⁻⁹. Bu seçenekler içinde interferon-

alfa, kronik hepatit B enfeksiyonunda en fazla kullanılan ilaç olup enfeksiyonun durumuna göre farklı doz ve süreleri halen araştırılmaktadır. Çocukluk yaş grubunda interferon-alfanın, 3 ile 10 MÜ/m² arasında değişen dozlarda ve dört ile 12 ay arasında değişen sürelerde kullanımına ilişkin çalışmalar dikkati çekmektedir¹⁻¹⁰. Doz ve süreler farklı olmakla birlikte, interferon-alfa ile kalıcı yanıt çocukluk yaş grubu için %8-78.5 arasında bildirilmektedir¹⁻⁷. Bizim vakalarımızda bu oran %32 olarak belirlendi.

İnterferon-alfa kullanımında yan etkinin çocukluk yaş grubunda daha az sıklıkla görüldüğü ve erişkinlere göre daha iyi tolere edildiği bildirilmektedir¹¹. Hastalarımızın beşinde (%18) 38°C'nin üzerinde ateş, titreme gibi "flu-like" sendrom bulguları görüldü. Tedavinin başlangıcında 5 mg/kg nimesulid

başlanmasının hemen her hastada görülebilen bu yan etkinin daha az görülmesini sağlamıştır. Yapılan hemogram izleminde lökosit sayısının düşüklüğü nedeniyle iki hastada (%7) tedaviye 15 gün ara verildi. Tedavi sürdürüldüğünde yeniden lökosit sayısında düşüklük görülmedi. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda tedaviyi kesecek düzeyde bir yan etkinin görülmediği ifade edilmekte; ancak hastaların hemen hepsinde "flu-like" sendromun görüldüğü bildirilmektedir^{7,12}. Iorio ve arkadaşlarının¹¹ interferon-alfa tedavisinin yaşam kalitesi üzerine etkisine yönelik yaptığı bir çalışmada, çocuklarda yan etkilerin tolere edilebilir düzeyde olduğu ve tedaviyi kısıtlayıcı olmadığı görülmüştür.

Hastalarımızda anti-HBe serokonversiyon oranı düşük kalmasına karşın HBV DNA düzeylerinde tedavi sonrasında belirgin düşme gözlemlendi ($p < 0.001$) ve sekiz hastada (%29) negatifleşti. Tedaviye yanıtı olmayan hastaların tedaviye yanıtı olan hastalara göre ALT düzeylerinin daha düşük, HBV DNA düzeylerinin ise daha yüksek olduğu gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda, çalışmamızda olduğu gibi HBV DNA yükünün daha düşük ve ALT düzeylerinin daha yüksek olduğu hastaların, tedaviye daha iyi yanıt verdiği bildirilmektedir^{5,13}.

Tedaviye yanıt hepatik aktivite indeksine göre değerlendirildiğinde yanıtı olmayan hastaların düşük enflamasyon gösterdiğini belirledik. Bu sonuç da literatür bilgileri ile uyumlu idi¹⁴. Bortolotti ve arkadaşlarının¹⁵ yaptığı bir çalışmada, beş yıllık izlem sonucunda interferon-alfa tedavisi alanlarla almayanlar arasında yalnızca histolojik aktivite yönünden tedaviye yanıt farkı bulunmuş; aktivitesi yüksek olan hastalarda HBsAg klirensinin daha fazla görüldüğü ve tedavinin bu hastalarda yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Standart doz tedavi ile yüksek doz (10 MÜ/m², haftada üç gün, subkutan) tedavi karşılaştırıldığında yüksek dozla tedavinin daha iyi sonuçlar verdiği, yirmi dört haftalık interferon-alfa tedavisine yanıt vermeyen vakalara yine yüksek dozda tedavinin başarıyı artırdığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir^{1,5}. Carreno ve arkadaşları¹⁶ tedaviye yanıtı olmayan kronik hepatit B enfeksiyonu olan 57 hastadan 30'unun 9 MÜ/m², haftada üç gün, subkutan interferon-alfa ile tedavi edilmesiyle HBV DNA ve HBeAg klirensinin %33.3, tedavi edilmeyen 27'sinin

klirensinin ise %10 ($p = 0.03$) olduğunu göstermiştir. Interferon-alfa ile tedavinin süresine ilişkin yapılmış çalışmalardan Janssen ve arkadaşlarının⁵ yaptığı bir çalışmada 10 MÜ/m², haftada üç gün, subkutan tedavinin 16 hafta verildiğinde başarı oranı %12 iken, 32 hafta verildiğinde bu oran %28'e çıkmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada kronik hepatit B'li çocuklarda 24 hafta süreyle 10 MÜ/m², haftada üç gün, subkutan interferon-alfa ile tedavi edildiğinde HBV DNA klirensi %58 oranında bulunmuş ve tedaviye yanıt vermeyenlerde sürenin 24 hafta daha uzatılmasıyla %27 oranında başarı elde edilmiştir¹⁷. Yüce ve arkadaşları da benzer sonuçlar almıştır¹⁰.

Bu çalışmada çocukluk yaş grubunda interferon-alfa tedavisi ile seçilmiş hastalarda başarılı sonuçlar elde edilmekte ise de tedaviye yanıtı olmayan hastalarda, özellikle HBV DNA yükü fazla, hepatik aktivite indeksi ve transaminaz düzeyleri düşük ise, yüksek doz ya da daha uzun süreli tedavi gibi değişik seçeneklerin tedavide düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gürakan F, Koçak N, Özen H, Yüce A. Comparison of standard and high dosage recombinant interferon alpha 2b for treatment of children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 52-56.
2. Özen H, Koçak N, Yüce A, Gürakan F. Retreatment with higher dose interferon alpha in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 694-697.
3. Aydoğdu S, Kasırga E, Selimoğlu AM ve ark. Çocukluk çağı kronik hepatit B virus enfeksiyonunda alfa-interferon tedavisi. *Viral Hepatit Derg* 1997; 2: 83-86.
4. Neudor-Grass R, Bujanover Y, Dinari G, et al. Chronic hepatitis B virus in children in Israel: clinical and epidemiological characteristics and response to interferon therapy. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 164-168.
5. Janssen HL, Gerken G, Carreno V, et al. Interferon alpha for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30: 238-243.
6. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Capalbo M, Barbera C, Bonino F. Treatment of chronic anti-HBe-positive hepatitis B with interferon alpha. *J Hepatol* 1995; 21 (Suppl): 42-44.
7. Utili R, Sagnelli E, Galanti B, et al. Prolonged treatment of children with chronic hepatitis B with recombinant alpha 2a-interferon: a controlled, randomized study. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 327-330.
8. Bosch O, Moraleda G, Castillo I, Carreno V. Treatment of chronic hepatitis B with recombinant interferon alpha versus recombinant interferon alpha plus levamisole. *J Hepatol* 1993; 19: 437-441.

9. Gomez Camacho F, Poyato Gonzalez A, Vignote Alguacil ML, et al. Comparison of two treatment strategies with prednisone and interferon in chronic hepatitis B. *Rev Esp Enfem Dig* 1996; 88: 185-190.
10. Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Prolonged interferon alpha treatment in children with chronic hepatitis B. *Ann Trop Paediatr* 2001; 21: 77-80.
11. Iorio R, Pensati P, Botta S, et al. Side effects of alpha-interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 984-990.
12. Çullu F, Tümay GT, Kutlu T, Erkan T, Özbay G, Badur S. Treatment of chronic viral hepatitis B in children with moderate doses of alpha interferon. *Gastroenterol Clin Biol*, 1995; 19: 53-57.
13. Utili R, Sagnelli E, Galanti B, et al. Treatment of chronic hepatitis B in children with prednisone followed by alpha-interferon: a controlled, randomized study. *J Hepatol* 1994; 20: 163-167.
14. Jonas MM. Interferon-alpha for viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 93-106.
15. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, et al. Long-term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *B Gut* 2000; 46: 715-718.
16. Carreno V, Marcellin P, Hadziyannis S, et al. Retreatment of chronic hepatitis B e antigen-positive patients with recombinant interferon alpha-2a. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30: 277-282.
17. Ruiz-Moreno M. Interferon treatment in children with chronic hepatitis B. *J Hepatology* 1995; 22 (Suppl): 49-51.