

Kronik B Hepatitli Çocuklarda İnterferon Tedavisinin Hematolojik Yan Etkileri

Dr. Yılmaz KANBER, Dr. Ayhan Gazi KALAYCI, Dr. Hasan YILDIRIM,
Dr. Ayhan DAĞDEMİR, Dr. Davut ALBAYRAK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
SAMSUN

- ✓ Çocuklarda kronik hepatit B tedavisinde standart tedavi şekli interferon tedavisidir. Genellikle iyi tolere edilmesine rağmen interferonun birkaç yan etkisi vardır ve bunlardan biri de kemik iliği süpresyonudur. Çalışmamızın amacı 6 ay süreyle 5-10 MÜ/m² dozunda interferon ile tedavi edilen kronik B hepatitli 40 çocukta (32 erkek; yaş aralığı 4-15 yaş) alfa interferonun hematolojik yan etkilerini değerlendirmektir. Tedavi sırasında periferik kan hücrelerinde görülen en önemli düşüşler tedavinin ilk ve ikinci ayında gözlemlendi. İnterferon dozu ile periferik kan hücrelerindeki düşüş miktarları arasında pozitif bir korelasyon vardı. Hastaların hiçbirinde lökopeni ya da trombositopeni nedeniyle interferon dozu azaltılmadı. Sonuçta çocuklarda interferon ile yapılan kronik hepatit tedavisinde hematolojik yan etkilerin tedavinin devamı için bir engel oluşturmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: İnterferon, kronik hepatit B, yan etkiler

- ✓ **The Hematological Side Effects of Alpha-Interferon Therapy in Children With Chronic Viral Hepatitis**

Interferon is standard therapy for chronic viral hepatitis in children. Although it is usually tolerated, there are a lot of side effects of interferon, as the bone marrow suppression is one of them. The aim of this study was to evaluate the hematological side effects of alpha-interferon in 40 consecutive children (32 males; age range, 4 to 15 years) affected by chronic hepatitis B treated with 5-10 MU/m² for 6 months. The lowest peripheral blood cells counts were observed between the first and second month of therapy. Dosage of interferon was directly correlated with bone marrow suppression rate. The interferon dosage was reduced in none of them, because of leucopenia or thrombocytopenia. As a result: in therapy of chronic viral hepatitis B with interferon, hematological side effect is not a handicap for continuation of the therapy in children.

Key words: Interferon, chronic hepatitis B, side effects

GİRİŞ

Hepatit B enfeksiyonu; tüm dünyada yaygın olarak görülen ve 300 milyondan fazla insanı etkileyen, prevalansı yüksek kronik viral enfeksiyonlardan biridir^(1,2). Kronik B hepatit tedavisinde bugün için en sık kullanılan ilaç interferondur. İnterferon tedavisi sırasında flu-like sendromu, iştahsızlık, saç dökülmesi, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkiler görülebilmektedir. Erişkinlerde

yapılan çalışmalarda, interferon alan hastaların bir kısmında lökopeni ve trombositopeni saptandığı ve bu hastalarda doz azaltıldığı ya da tedaviye kısa süre ara verildiği rapor edilmiştir^(4,5). Bu konuda çocukluk çağında yapılan çalışmalar sınırlıdır^(5,6). Çalışmamızda kronik B hepatitli çocuklarda interferon tedavisinin hematolojik parametreler üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kronik B hepatiti nedeniyle altı ay süreyle haftada üç gün alfa interferon uygulanan ve tedavileri tamamlanan 40 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalarda kronik hepatit B dışında başka bir hastalık yoktu. Hastaların hepsinde en az altı ay süreyle HBsAg ve HBeAg pozitif, alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonu en az bir buçuk kat yüksek ve serum HBV-DNA pozitif idi. ALT konsantrasyonu "Olympus System Reagent Otoanalizör" (AU600) ile, hepatit B serolojisi "Enzyme-linked immunosorbent assay" (Abbott AxSYM System: Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) ile ve serum HBV DNA "Digene hybrid-capture system assay" (Morex Diagnostics, Gaithersburg, MD, USA) yöntemi ile ölçülmüştü.

Hastaların tedavi öncesi, tedavinin birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı aylarında tam kan sayımı yapılarak hemoglobin, hematokrit değerleri ile trombosit ve lökosit sayıları incelendi. Tam kan sayımı Hematoloji Laboratuvarında "Coulter Max M" (Coulter Electronic Limited, USA) cihazı ile ölçülmüştü. Tedavi sırasında bu değerlerde görülen değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine interferon dozunun olası etkisi araştırıldı. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) paket programı kullanılarak paired-t ve Wilcoxon testleri ile yapıldı. Sonuçlar "Ortalama±SE" olarak verildi ve $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 8.5 ± 3.8 yıl olup, 8'i (%20) kız, 32'si (%80) erkek idi. Tedavi öncesinde hastaların hiçbirinde anemi ($Hb < 10$ g/dL), lökopeni ($WBC < 3000/mm^3$) ve trombositopeni ($PLT < 100.000/mm^3$) yoktu. Tedavide alfa in-

terferon, $5-10$ MÜ/ m^2 dozunda ve haftada üç gün olacak şekilde toplam altı ay süreyle verilmmişti. Hastaların 21'i standart doz interferon (5 MÜ/ m^2), 19'u ise yüksek doz interferon (10 MÜ/ m^2) tedavisi almıştı. Yüksek doz ve standart doz interferon alan hastalara ait veriler Tablo I'de gösterildi. Yaş, cinsiyet, ALT ve serum HBV-DNA değerleri yönünden iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo I. İnterferon Tedavisi Alan Hastaların Özellikleri.

	Standart doz interferon	Yüksek doz interferon
Sayı	21	19
Yaş (yıl)	8.1 ± 3.7	9.1 ± 3.9
Cins (E/K)	18/3	14/5
ALT (U/L)	117.9 ± 81.2	119.6 ± 85
HBV-DNA (pg/ml)	2856 ± 1765	2533 ± 1516

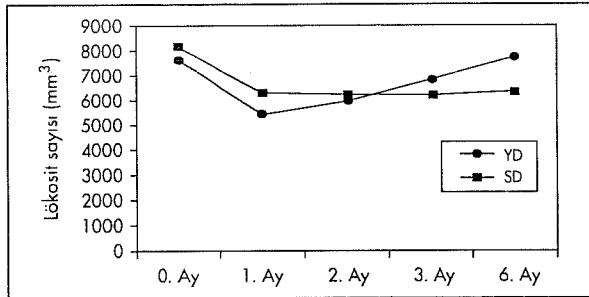
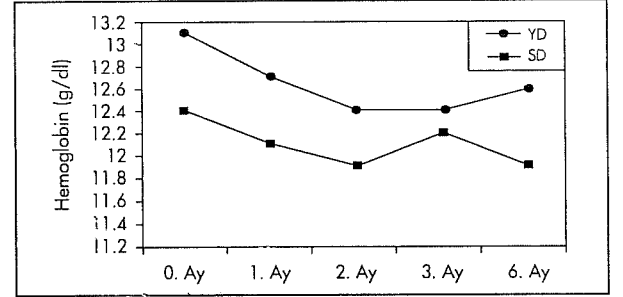
İnterferon tedavisi alan hastalarımızın tedavi öncesi ve tedavinin birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı aylarındaki hematolojik parametreler Tablo II ve III'te gösterildi. Her iki interferon grubunda da tedavinin ilk aylarında lökosit sayısında daha belirgin olmak üzere hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayılarında azalmalar gözlemlendi ($p < 0.05$). Tedavi öncesi değerler ile karşılaştırıldığında lökosit sayısındaki düşme belirgin olarak tedavinin birinci ayında, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayılarındaki düşme ise tedavinin ikinci ayında gözlemlendi (Şekil 1, 2, 3 ve 4). Yüksek doz interferon alan grupta ise ilk aylardaki lökosit ve trombosit sayılarındaki azalma, standart doz alanlara göre daha belirgindi ($p < 0.01$). Ancak hematolojik parametrelerde görülen bu azalmalar interferon tedavisinin kesilmesini gerektirecek düzeyde değildi. Standart doz interferon alan hastaların hiçbirinde hemoglobin 10 g/dl'nin, lökosit sayısı $3000/mm^3$ 'ün ve trombosit

Tablo II. Yüksek Doz İnterferon Alan Hastalarda Hematolojik Parametre Değerleri (ort±SE).

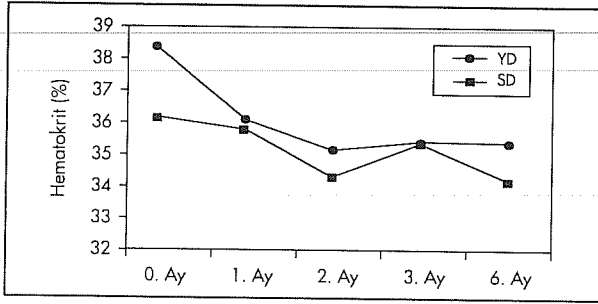
	BK (mm ³)	Hb (g/dl)	Hct (%)	Trombosit (mm ³)
Tedavi öncesi	7650±505 (4200-11900)	13.1±0.2 (11-5)	38.4±0.7 (33-45)	252950±14150 (149000-371000)
1. ay	5459±464 (3700-10100)	12.7±0.3 (11-15)	36.1±0.6 (32-40)	209290±18850 (93000-365000)
2. ay	5939±423 (3600-8870)	12.4±0.2 (11-14)	35.2±0.5 (33-41)	214190±16520 (86000-306000)
3. ay	6284±563 (2800-10600)	12.4±0.2 (11-15)	35.4±0.7 (31-43)	224260±18560 (112000-403000)
6. ay	6807±456 (3300-11400)	12.6±0.3 (11-15)	35.4±0.6 (31-40)	277170±20660 (199000-408000)

Tablo III. Standart Doz İnterferon Alan Hastalarda Hematolojik Parametre Değerleri (ort±SE).

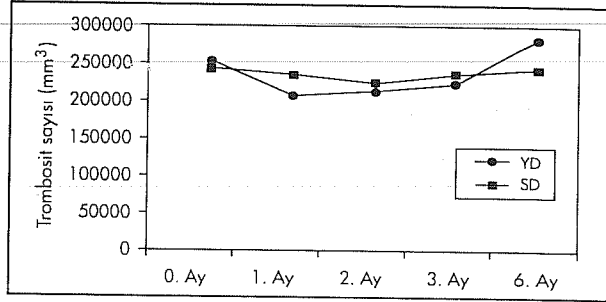
	BK (mm ³)	Hb (g/dl)	Hct (%)	Trombosit (mm ³)
Tedavi öncesi	8148±598 (4800-18100)	12.4±0.3 (10-16)	36.2±0.8 (30-46)	246760±9790 (190000-334000)
1. ay	6265±427 (3100-9200)	12.1±0.3 (10-15)	35.8±0.8 (31-46)	234650±9790 (136000-377000)
2. ay	6187±435 (3660-8850)	11.9±0.4 (9-15)	34.4±0.8 (28-45)	225180±9790 (190000-334000)
3. ay	6154±599 (3100-15000)	12.2±0.3 (10-15)	35.4±0.8 (29-46)	235150±9790 (150000-359000)
6. ay	6289±553 (4200-10100)	11.9±0.3 (10-16)	34.2±0.8 (29-41)	241110±9790 (111000-473000)

Şekil 1. Yüksek doz ve standart doz interferon alan hastalarda lökosit sayısı
(YD: Yüksek doz, SD: Standart doz).

Şekil 2. Yüksek doz ve standart doz interferon alan hastalarda hemoglobin değerleri.



Şekil 3. Yüksek doz ve standart doz interferon alan hastalarda hematokrit değerleri.



Şekil 4. Yüksek doz ve standart doz interferon alan hastalarda trombosit sayısı.

sayısı 100.000/mm³'ün altına düşmedi. Yüksek doz interferon alan hastalardan birinde tedavinin üçüncü ayında lökosit sayısı 2800/mm³ saptandı ve tedaviye devam edildiğinde altıncı ayda lökosit sayısının normale döndüğü görüldü. Diğer bir hastada ise tedavinin birinci ayında trombosit sayısı 93.000/mm³, ikinci ayında 86.000/mm³ saptandı. Bu hastada tedaviye doz azaltılmadan devam edildi ve tedavinin üçüncü ve altıncı aylarında trombositopeninin düzeldiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

İnterferon tedavisi sırasında kemik iliği baskılanması görülebilir. Bu etki genellikle doza bağlıdır ve gerekirse doz azaltılmasına gidilebilir ya da tedaviye ara verilebilir. Raffaele ve ark.⁽⁵⁾'leri yaptıkları çalışmada, 3-12 ay süreyle 3-10 MÜ interferon verdikleri 94 viral hepatitli çocuğun yedisinde, lökosit sayısının 1000/mm³'ün altına düşmesi üzerine tedaviye kısa süre ara verdiklerini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise; kronik HCV enfeksiyonu olan 23 çocuğa altı ay süreyle 3 MÜ/m² interferon alfa verildiğinde, çocukların dördünde lökosit sayısının 1500/mm³'ün altına düştüğü ve geçici olarak doz azaltıldığı rapor edilmiştir⁽⁶⁾. İspanya'da non-A, non-B hepatiti olan 11 çocuğa altı ay süreyle 3 MÜ/m² dozunda interferon alfa tedavisi verildiğinde, tedavinin üçüncü ve beşinci aylarında tedaviyi aksatmayacak şekilde

iki hastada lökopeni geliştiği bildirilmiştir⁽⁷⁾. Moreno ve ark.⁽⁸⁾'nin çalışmasında kronik hepatit B'li 24 çocuğa 10 MÜ/m² dozunda üç ay süreyle interferon alfa verilmiş ve bir hastada total nötrofil sayısının 600'e düşmesi ve hastada aynı anda pnömoni gelişmesi nedeniyle tedaviye ara verildiği bildirilmiştir. Bizim vakalarımızda ise birinci ayda daha belirgin olmak üzere tedavinin ilk aylarında tüm gruplarda lökosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlenmiş (p<0.05) ancak yüksek doz interferon alan bir hasta haricinde diğer hastalarda lökosit sayısı 3000/mm³'ün altına düşmemiştir. Yüksek doz interferon alan hastalarımızda lökosit sayısındaki azalma, standart doz alanlara göre daha belirgin bulunmuştur. Ayrıca standart dozda lökopeni görülmezken yüksek doz grubunda bir hastada lökosit sayısı 2800 mm³ saptanmıştır. Bu bulgular literatür verileri ile uygunluk göstermekle birlikte hastalarımızın hiçbirinde tedavinin kesilmesini ya da tedavi dozunun azaltılmasını gerektirecek derecede lökopeni gözlemlenmemiştir.

İnterferon tedavisinin hemoglobün ve hematokrit değerleri üzerine olan etkisi ile ilgili literatürde yeterli çalışma yoktu. Ancak Dinçer ve ark.'nın yaptığı çalışmada⁽⁴⁾; tedavi öncesinde anemisi olan hastaların %66'sında tedavi sırasında anemi daha da belirginleşmiş, anemisi olmayanların %16.6'sında ise tedavi sırasında aneminin ortaya çıktığı

gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da her iki grupta tedavinin ilk aylarında hemoglobin ve hematokrit değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma dikkati çekmiştir ($p<0.05$). Fakat hiçbir hastada hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altına düşmemiştir. Tedavi öncesi ile tedavinin bitimindeki hemoglobin ve hematokrit değerleri karşılaştırıldığında ise, ilerleyen aylarda artış olmakla birlikte hematokrit değerinde tedavi öncesine göre anlamlı düşüklüğün devam ettiği gözlenmiştir ($p<0.05$). Hemoglobin ve hematokrit değerlerinde görülen değişiklikler istatistiki olarak anlamlılık gösterse de klinik olarak önemli değişiklikler olmadığından hastaların tedavisini aksatmamıştır.

İnterferon tedavisinin trombositler üzerine olan etkisi incelendiğinde altı ay süreyle 3 MÜ/m² dozunda interferon alfa alan 23 çocuğun ikisinde trombosit sayılarında azalma olduğu fakat 100.000/mm³'ün altına düşmediği belirtilmiştir⁽⁸⁾. Erişkinlerde kronik B hepatiti olan 162 vakaya 16 hafta boyunca 10 MÜ/m² dozunda interferon alfa verilmiş ve bir vakada tedaviyi aksatmayacak şekilde trombositopeni geliştiği rapor edilmiştir⁽⁹⁾. Fujisawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tedavinin ikinci haftasından sonra trombosit sayılarında doz azaltımını gerektirmeyecek düzeyde azalma görülmüştür⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda da benzer şekilde tedavinin ilk aylarında trombosit sayısında azalma olmuş ve tedavinin bitiminde başlangıç değerine yükselmiştir ($p<0.05$). Ayrıca yüksek doz interferon alan hastaların sadece birinde tedavinin birinci ve ikinci ayında trombosit sayısında 100.000/mm³ altında saptanmış fakat tedaviye devam edilmesine rağmen trombositopeninin düzeldiği görülmüştür.

Genel olarak değerlendirildiğinde; tedavinin ilk aylarında interferon alan hastalarda hemoglobin ve hematokrit değerleri ile lökosit ve trombosit sayılarında istatistiksel olarak

anlamlı azalmalar gözlenmiştir ($p<0.05$). Yüksek doz interferon alfa alan grupta ilk aylardaki lökosit sayısındaki azalma, standart doz alanlara göre daha belirgin bulunmuştur. Ayrıca yüksek doz interferon grubundaki bir hastada lökopeni, diğer bir hastada ise trombositopeni gelişmiştir. Ancak bu değişikliklerin hiçbiri interferon tedavisinin kesilmesini ya da doz azaltımını gerektirecek düzeyde olmamıştır. Tedavi öncesi ile tedavinin bitimindeki değerler karşılaştırıldığında ise parametrelerin normale yaklaştığı, ancak tedavi bitimindeki lökosit sayısı ve hematokrit değerinde tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklüğün devam ettiği gözlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç olarak kronik viral hepatitli çocuklarda interferon tedavisi sırasında görülebilen hematolojik yan etkilerin tedaviye devam etkilemediği, ancak bazı hastalarda doz azaltılmasını ya da tedaviye kısa süreli ara verilmesini gerektirebileceği görüşüne varılmıştır.

Geliş tarihi : 03.12.2001

Yayına kabul tarihi : 10.04.2002

Yazışma adresi:

Dr. Yılmaz KANBER veya Dr. Ayhan Gazi KALAYCI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Conjeevaram HS. Therapy for chronic hepatitis B: nucleoside analogues in adult and pediatric patients. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 224-227.
2. Jara P, Bortolotti F. Interferon- α treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 163-170.
3. Van Damme P, Vellinga A. Epidemiology of hepatitis B and C in Europe. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 175-182.

4. Dinçer D, Demir K, Kaymakođlu S, et al. Kronik viral hepatit tedavisinde interferonun hematolojik parametrelere etkisi. *Viral Hepatit Derg* 2000; 3: 172-174.
5. Raffaele I, Pasqualina P, Salvatore B, et al. Side effects of α -interferon therapy and impact on health-related quality of life in children with chronic viral hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 984-990.
6. Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, et al. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 241-246.
7. Mercedes RM, Maria JR, Inmaculada C, et al. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon- α : a pilot study. *Hepatology* 1992; 16: 882-885.
8. Moreno MR, Jimenez J, Porres JC, et al. A controlled trial of recombinant interferon-alpha in caucasian children with chronic hepatitis B. *Digestion* 1990; 45: 26-33.
9. Gürakan F, Koçak N, Özen H, et al. 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.
10. Fujisawa T, Komatsu H, Inoi A, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 201-206.

